



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

Luiz Flávio Franqueiro

**Avaliação da Variabilidade da Frequência
Cardíaca em Portadores de Hanseníase**

São José do Rio Preto

2019

Luiz Flávio Franqueiro

**Avaliação da Variabilidade da Frequência
Cardíaca em Portadores de Hanseníase**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde.

Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto

2019

Ficha Catalográfica

Franqueiro, Luiz Flávio

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em portadores de hanseníase / Luiz Flávio Franqueiro

São José do Rio Preto, 2019

106 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof^o. Dr^o. Moacir Fernandes de Godoy

1. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 2. Sistema Nervoso Autônomo; 3. Hanseníase.

Luiz Flávio Franqueiro

**Avaliação da Variabilidade da Frequência
Cardíaca em Portadores de Hanseníase**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof^o. Dr^o. Moacir
Fernandes de Godoy

2^o Examinador: _____

3^o Examinador: _____

4^o Examinador: _____

5^o Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ___ / ___ / _____

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas e Quadros.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	X
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Hanseníase.....	3
2.1.1 Introdução.....	3
2.1.2 Classificação.....	5
2.1.3 Etiologia.....	6
2.1.4 Transmissão.....	7
2.1.5 Manifestações clínicas.....	10
2.1.6 Estados reacionais.....	13
2.1.7 Diagnóstico.....	15
2.1.8 Neuropatia da hanseníase.....	19

2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	24
2.2.1 Introdução.....	24
2.2.2 Métodos de Análise.....	30
2.2.2.1 Lineares.....	30
2.2.2.2 Não Lineares.....	37
2.2.3 Aplicações clínicas.....	53
3. MATERIAL E MÉTODO.....	63
3.1 Aplicações clínicas.....	63
3.2 Critérios de Inclusão.....	64
3.3 Critérios de Exclusão.....	64
3.4 Protocolo de Gravação da Frequência Cardíaca.....	64
3.5 Índices de Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	65
3.5.1 Índices Lineares.....	65
3.5.2 Índices Não Lineares.....	66
3.6 Análise Estatística.....	67
4. RESULTADOS.....	67
5. DISCUSSÃO.....	72
6. CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
ANEXO.....	102

Dedico este trabalho

À minha esposa Nicézia, pelo apoio que sempre me deu nos momentos de dúvidas e incertezas, sempre dificultosos quando se trilha novos caminhos.

Aos meus filhos Gabriel e Flávia, pela compreensão nos momentos de minha ausência.

Ao meus pais Lourival (*in memoria*) e Maria Carmem por terem me influenciado nos aspectos éticos e morais.

Aos meus irmãos Luiz Humberto e Maria Lúcia (*in memoria*).

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, o reconhecimento por ter me dado a oportunidade de realizar este trabalho sob a sua supervisão. O seu apoio, compreensão e amizade foram essenciais no desenvolvimento desta tese.

À Prof. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart e todos os funcionários do CREDESH (Centro de Referência Nacional em Hanseníase e Dermatologia Sanitária) de Uberlândia pela disponibilização dos seus pacientes e instalações para a coleta dos dados.

A Profa. Dra. Michele Lima Gregório por ter conduzido com brilhantismo a análise estatística deste estudo e auxílio na formatação da tese.

Ao Dr. Maurício Favalesca e ao Dr. Márcio César do Reino Gagini, pelo apoio e colaboração.

Aos professores e funcionários da pós-graduação da FAMERP pela inestimável competência e profissionalismo.

À todas as pessoas que participaram como voluntárias na obtenção dos dados utilizados neste trabalho.

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota”.

(Theodore Roosevelt)

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)

Figura 1.	Variação da frequência cardíaca de um indivíduo normal.....	28
Figura 2.	Exemplo simbólico de SDNN- Desvio-padrão de todos intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.....	31
Figura 3.	Exemplo simbólico de SDANN- Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.....	31
Figura 4.	Exemplo simbólico de SDNN index- Média do desvio-padrão dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.....	32
Figura 5.	Exemplo simbólico de RMSSD- Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.....	32
Figura 6.	Exemplo simbólico de PNN50- Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 ms. Os intervalos 2º, 8º e 10º apresentam diferença maior que 50 ms, então PNN50= 30%.....	33
Figura 7.	O índice triangular é obtido dividindo a integral da área de D pelo valor máximo de Y.....	34
Figura 8.	Análise espectral (modelo autorregressivo) de VFC em um indivíduo saudável no repouso e durante “tilt test” em 90º mostrando o aumento do componente LF e diminuição do componente HF do poder espectral total com a posição supina. O gráfico “pizza” mostra a contribuição relativa dos dois componentes (modificado de Task Force ⁵³).....	37
Figura 9.	Ilustração sintética do método da análise simbólica. Uma série RR foi distribuída uniformemente em 6 níveis (1 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número), sendo então construídos modelos com extensão de 3 símbolos. ⁽⁷⁴⁾	52

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1.	Prevalência registrada no final de 2014 e número de casos novos detectados durante 2014 por região da OMS.....	4
Tabela 2.	Componentes da potência espectral.....	36
Tabela 3.	Média de idade e peso do grupo controle e dos portadores de hanseníase.....	67
Tabela 4.	Variáveis no domínio do tempo e da frequência em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.....	69
Tabela 5.	Variáveis no domínio não linear em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.....	70
Quadro 1.	Formas clínicas e tratamentos empregados nos pacientes portadores de hanseníase.....	68
Tabela 6.	Resultados encontrados na análise simbólica em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.....	71

Lista de Símbolos e Abreviaturas

<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem
=	Igual
AMP-cíclico	Monofosfato de adenosina- cíclico
BB	Borderline- borderline
BL	Boderline-lepromatosa
BPM	Batimentos por minuto
BT	Borderline- tuberculóide
Ca⁺⁺	Íon cálcio
DFA	Flutuações depuradas de tendências
DIV	Divergência
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HF	Componente de alta frequência da potência espectral
Hz	Hertz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de confiança
IG2	Incapacidade grau 2
K⁺	Íon potássio

KS	Kolmogorov-Sinai
LF	Componente de baixa frequência da potência espectral
LL	Lepra-lepromatosa
Mg/dl	Miligrama/decilitro
Ms	Milissegundos
Ms²	Milissegundos ao quadrado
Na⁺	Íons sódio
NAV	Nó atrioventricular
NSA	Nós sinoatrial
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PGL1	Glicopeptídeo fenólico-1
PH	Potencial hidrogeniônico
PNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 milissegundos
PSD	Densidade da potência espectral
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos
SADNN	Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos
SD1	Desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade

SD2	Desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de base
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos
SINAN/SVS-MS	Sistema de Informações de Agravos de Notificação/ Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saúde
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
TINN	Interpolação triangular do histograma dos intervalos RR
TH1	Linfócitos T helper 1
TH2	Linfócitos T helper 2
TT	Tuberculóide-tuberculóide
ULF	Componente de frequência ultra-baixa da potência espectral
VE	Ventrículo esquerdo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Componente de frequência muito baixa da potência espectral

Introdução: A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, de evolução lenta, caracterizada por levar a alterações dermatológicas e neurológicas. Possui um grande potencial para causar deformidades e provocar incapacidade física. Em todas as formas da hanseníase pode haver o envolvimento dos nervos periféricos. Poucos estudos foram encontrados na literatura que avaliaram o acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco na hanseníase. A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o coração. Portanto, pode ser usada como uma medida indireta de avaliação do funcionamento do SNA sistêmico.

Objetivo: Avaliar com auxílio da VFC se há ou não o acometimento do SNA na hanseníase, utilizando-se a VFC como marcador. **Métodos:** A amostra foi composta por 27 indivíduos hansenianos e 27 indivíduos aparentemente saudáveis. Todos os participantes foram submetidos à gravação da frequência cardíaca utilizando o frequencímetro Polar RS800CX. A duração da gravação foi de vinte minutos sendo os primeiros 1000 intervalos RR selecionados para a análise dos índices lineares e não-lineares da VFC; utilizando-se o *software* Kubios HRV Premium. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre o grupo de portadores de hanseníase e o grupo controle, nos vários índices utilizados. **Conclusões:** No presente estudo pacientes hansenianos não apresentam alterações no controle autonômico sistêmico quando avaliados no repouso por meio de índices de VFC, lineares e não-lineares, sugerindo que o comprometimento autonômico seja apenas distal (ou periférico) nessa doença.

Palavras chave: 1. Variabilidade da Frequência Cardíaca; 2. Sistema Nervoso Autônomo; 3. Hanseníase.

Introduction: Leprosy is a chronic infectious disease, with slowly evolution, characterized by leading to dermatological and neurological changes. It has a great potential to cause deformities and cause physical disability. In all forms of leprosy there may be involvement of the peripheral nerves. Few studies have been found in the literature that evaluated the involvement of the cardiac autonomic nervous system (ANS) in leprosy. Heart Rate Variability (HRV) describes the oscillations of the intervals between consecutive heart beats (RR intervals), which are related to the influences of the ANS on the heart. Therefore, it can be used as an indirect measure to evaluate the functioning of the ANS. **Objective:** Evaluate, using HRV indexes, whether or not there is the involvement of the ANS in the leprosy, using the HRV as a marker. **Casuistic and Method:** The sample comprised 27 leprosy patients and 27 apparently healthy individuals. All participants were submitted to heart rate recording using the Polar RS800CX frequency meter. The recording duration was twenty minutes and the first 1000 RR intervals were selected for the analysis of linear and non-linear HRV indexes using the software Kubios HRV Premium. **Results:** There was no significant difference between leprosy patients and the control group, in the various HRV indexes analysed. **Conclusion:** Leprosy patients do not present alterations in systemic autonomic control when assessed at rest through linear and non-linear HRV indexes suggesting that the autonomic impairment could only be distal (or peripheral) in this disease.

Keywords: 1. Heart Rate Variability; 2. Autonomic Nervous System; 3. Leprosy.

1. INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, de evolução lenta, caracterizada por levar a alterações dermatológicas e neurológicas. É causada pelo *Mycobacterium Leprae*, apresenta alta contagiosidade e baixa morbidade. Possui um grande potencial para causar deformidades e provocar incapacidades físicas com consequências importantes como a diminuição da capacidade para o trabalho, limitação da vida social e problemas psicológicos.⁽¹⁾ A maioria dos pacientes virão a apresentar algum grau de incapacidade, sendo que uma parte substancial destes irão desenvolvê-la após o tratamento. O maior determinante para a presença futura de incapacidade é a presença desta já no diagnóstico, o que vem enfatizar a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces da doença.⁽²⁾

A doença afeta indistintamente ambos os sexos com predisposição para o acometimento de adultos jovens. Acomete somente seres humanos e possui um período de incubação longo, em média 3 a 10 anos. É uma doença conhecida há cerca de 3 a 4 mil anos na Índia, China e no Japão. Sua origem parece ter sido na África Oriental e do Oriente Médio, tendo sido disseminada pelo mundo através das migrações humanas. Acredita-se ter sido introduzida nas Américas por europeus e norte-africanos.⁽³⁾

A hanseníase é caracterizada por apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas e histopatológicas, que compreende desde a forma paucibacilar tuberculóide, com o desenvolvimento de granulomas epitelióides e participação de linfócitos Th1, até a forma mais grave da doença, multibacilar virchowiana, onde tipicamente aparecem lesões de pele difusas e ocorre a participação de linfócitos Th2.⁽⁴⁾

Em todas as formas da hanseníase pode haver o envolvimento dos nervos periféricos, havendo uma predileção pelas terminações sensitivo-autônômicas e regiões

dos troncos nervosos localizadas em áreas mais superficiais e mais frias, ocasionando perdas axonais, de extensão variável, de acordo com o espectro da resposta imune celular do paciente.⁽⁵⁾

A evolução da neuropatia da hanseníase pode ocorrer de forma insidiosa, lentamente progressiva, podendo ser entremeada por reagudizações, características das reações hansênicas.⁽⁵⁾ Manifestações de envolvimento neural podem ser mostradas por meio de estudos da condução do estímulo elétrico nervoso, antes mesmo do aparecimento dos sinais e sintomas da doença.⁽⁶⁾

Poucos estudos foram encontrados na literatura que avaliaram o acometimento do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco na hanseníase.⁽⁷⁻¹²⁾ Um dos meios de se estudar a influência dos dois ramos do SNA, simpático e parassimpático, sobre o coração é através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Constitui-se em um método de fácil obtenção, não-invasivo e de boa reprodutibilidade que quantifica as flutuações entre os batimentos cardíacos.⁽¹³⁾

Nosso estudo tem como objetivo avaliar com auxílio da VFC se há ou não o acometimento do SNA cardíaco pela hanseníase.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Hanseníase

2.1.1 Introdução

Existe uma forte relação entre a incidência de hanseníase e fatores sócio-econômicos, como o produto interno bruto, consumo familiar e número de pessoas por habitação, mostrando que a doença pode ser reduzida por meio da melhoria das condições sócio-econômicas. Poucos casos tem sido registrado nos países desenvolvidos, ocorrendo primariamente em imigrantes de países onde a doença ainda é endêmica.⁽¹⁴⁾

A eliminação da hanseníase como problema de saúde pública global, ou seja, a prevalência de menos de 1 caso por 10.000 habitantes, foi atingida no ano de 2000.⁽¹⁵⁾ A doença persiste endêmica em vários países, estando presente em praticamente todos países da África, América Latina e Ásia.⁽³⁾ Em 1997, a sua prevalência no Brasil era de 5,43/10.000 habitantes, a segunda maior do mundo. Em 2003, o Brasil teve 77.154 doentes novos matriculados, representando 85% dos doentes americanos e 16% dos doentes do mundo. Em 2006 a Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁽¹⁵⁾ demonstrou um coeficiente de prevalência no Brasil de 4,6 por 10.000 habitantes em comparação com 2,4 por 10.000, na Índia. De acordo com a OMS, em relatório publicado em setembro de 2015, no ano de 2014 foram registrados, em 121 países, 213.899 casos novos de hanseníase, correspondendo à 3,0 casos por 100.000 habitantes, sendo que 94% dos pacientes foram notificados em 13 países, incluindo o Brasil (Tabela 1).⁽¹⁵⁾

Tabela 1. Prevalência registrada no final de 2014 e número de casos novos detectados durante 2014 por região da OMS.⁽¹⁵⁾

Região da OMS	Prevalência registrada		Número de novos casos	
	Número	Taxa por 10.000 habitantes	Número	Taxa por 100 000 habitantes
África	19.968	0,26	18.597	2,44
Américas	29.967	0,33	33.789	3,75
Mediterrâneo Oriental	2.212	0,04	2.342	0,38
Europa	–	–	–	–
Ásia Sul-Oriental	119.478	0,63	154.834	8,12
Pacífico Ocidental	3.929	0,02	4.337	0,24
Total	174.554	0,25	213.899	3,0

Este relatório mostrou que 18.869 pacientes eram crianças (8,8% do total), 36% eram do sexo feminino e 61% eram multibacilares.⁽¹⁵⁾ Índia, Brasil e Indonésia foram responsáveis por 10.000 casos informados anualmente (81% dos casos novos reportados). A detecção de novos casos tem mostrado um declínio global modesto, sendo que algumas regiões como o sul e leste asiático tiveram aumento de novos casos de 0,43/100.000 habitantes em 2013 para 0,45/ 100.000 habitantes em 2014.⁽¹⁵⁾

No final de 2015, a prevalência global de Hanseníase era de 176.176 pacientes (0,18 por 10.000 habitantes). O número de pacientes novos registrados globalmente neste ano foi de 211. 973 (0,21 por 10.000 habitantes).⁽¹⁶⁾

Dados divulgados pelo Sistema de informações de Agravos de Notificação/ Secretaria de vigilância em Saúde- Ministério da Saúde (SINAN/SVS-MS).⁽¹⁷⁾ em 2016 mostram que no Brasil, no ano de 2015 foram detectados 28.761 casos novos de hanseníase, com um coeficiente de detecção geral 14,07 por 100.000 habitantes e um coeficiente de prevalência de 1,01 por 10.000 habitantes. Houve uma diminuição em

relação ao ano anterior quando foram detectados 31.064 casos novos, com coeficiente de detecção geral de 15,32 por 100.000 habitantes e coeficiente de prevalência de 1,27 por 10.000 habitantes.

Em análise de 541.090 casos de hanseníase registrados pelo SINAN ⁽¹⁸⁾, entre os anos 2001 e 2013, foi demonstrado que as chances de apresentar formas multibacilares da enfermidade são aproximadamente 2 vezes maiores tanto para os indivíduos de sexo masculino como para indivíduos com 60 ou mais anos de idade. Os coeficientes médios de detecção foram maiores em pessoas na faixa etária entre 65 e 69 anos de idade (> 45 casos por 100.000 habitantes).

Em 2016 a OMS lançou o programa Estratégia global para a hanseníase 2016-2020 que foi construído com base em três pilares: Fortalecer o controle, a coordenação e a parceria do governo, combater a hanseníase e suas complicações e combater a discriminação e promover a inclusão dos doentes. Um dos objetivos principais é a eliminação de incapacidade grau 2 (IG2) em crianças com menos de 15 anos recém-diagnosticadas e redução de novos casos de hanseníase com IG2 a menos de um caso por milhão de habitantes.⁽¹⁵⁾

2.1.2 Classificação

As classificações adotadas para a hanseníase são:

1. A proposta por Rabello Jr., aprovada no VI Congresso Internacional realizado em 1953, na cidade de Madrid que divide a hanseníase nas formas polares tuberculóide e virchowiana e as interpolares indeterminada e dimorfa.

2. A que classifica os pacientes em paucibacilares , nos quais a baciloscopia é negativa e em multibacilares, quando a baciloscopia é positiva.
3. A proposta por Ridley e Jopling (1966), que se baseia em critérios clínicos, histopatológicos e imunológicos. A hanseníase é classificada em Indeterminada (I), tuberculóide-tuberculóide (TT), borderline-tuberculóide (BT), borderline-boderline (BB), borderline-lepromatosa (BL) e lepromatosa-lepromatosa (LL).

Em 1981, a Organização Mundial de Saúde, com propósitos operacionais, classificou a hanseníase de acordo com o grau de positividade da baciloscopia. A hanseníase multibacilar inclui as formas classificadas por Ridley-Jopling como polar lepromatosa (LL), borderline-lepromatosa (BL) e a borderline-boderline (BB). Possuem um índice bacteriológico de 2+ ou mais. A hanseníase paucibacilar inclui as formas indeterminada (I), polar tuberculóide (TT) e borderline-tuberculóide (BT) e possuem um índice bacteriológico <2+.⁽¹⁹⁾

A maioria dos pacientes estão classificados nas formas borderlines, entre os polos tuberculóide e lepromatoso. Estes também contém o maior número de enfermos em termos de gravidade da lesão neurológica e consequentes deformidades e incapacidades.⁽⁴⁾

2.1.3- Etiologia

A Hanseníase é causada pelo *Mycobacterium Leprae*, chamado Bacilo de Hansen em homenagem ao médico norueguês Gerhard Henrick Armauer Hansen (1841-

1912) quem o identificou. Pertence à ordem Actinomycetales e à família Mycobacteriaceae.⁽²⁰⁾

O *M. Leprae* possui a forma de bacilo reto ou encurvado, medindo aproximadamente 1 a 8 micrômetro de comprimento. É um parasita intracelular obrigatório, predominando em macrófagos e não pode ser reproduzido em meios de cultura artificiais ou celulares.⁽²⁰⁾

A incapacidade de crescimento *in vitro* e taxa de crescimento lento do *M. Leprae* podem ser explicados pelo fato do seu genoma apresentar uma perda maciça de genes.⁽³⁾

A análise da sequência genômica do *M. Leprae* mostrou que somente metade do genoma é composto de genes codificadores de proteínas, enquanto o restante é constituído de pseudogenes e de regiões não codificadoras. Acredita-se que o *M. Leprae* perdeu mais de 1500 genes o que tornou estas regiões não-codificadoras funcionalmente ineficientes.⁽¹⁴⁾

Charles Shepard, em 1960 ⁽²¹⁾ conseguiu sua multiplicação ao inocular coxim plantar de camundongos imunocompetentes com bacilos obtidos de paciente não tratado, o que ocasionou um avanço em estudos na área terapêutica.

O Bacilo de Hansen é a única micobactéria capaz de invadir o sistema nervoso periférico. Invade e multiplica-se continuamente na célula de Schwann, onde encontra um ambiente favorável à sua proliferação, desencadeando a lesão neurológica.⁽²²⁾

2.1.4- Transmissão

O *M. leprae* é eliminado abundantemente pelas vias aéreas de pacientes não tratados com a forma virchowiana, e em menor quantidade pela pele. Acredita-se que a

principal via de entrada do *M. leprae* seja através do trato respiratório, embora exista alguma evidência para a transmissão através da pele lesada, como em feridas ou tatuagens. O homem permanece como o principal reservatório. O período de incubação é longo em comparação com outras doenças infecciosas, sendo provavelmente influenciado pelo estado imunológico do indivíduo. É mais longo nas formas multibacilares (5 a 10 anos ou mais) do que nas paucibacilares (2 a 5 anos).⁽²³⁾

O risco de se adquirir a hanseníase é maior em situações de maior contato domiciliar ou social com pessoas portadoras ou com grupos nos quais a prevalência da doença é maior. Do mesmo modo, o risco também é maior quando o contato acontece com indivíduos que apresentam a forma multibacilar da doença. No entanto, em muitos casos não é possível identificar a fonte transmissora da hanseníase.

Estudos epidemiológicos mostram claramente que a participação de fatores genéticos do hospedeiro determina a susceptibilidade ao desenvolvimento da doença e a resposta individual à infecção pelo Bacilo de Hansen.⁽²⁴⁾

O perfil de resposta imune celular do indivíduo frente ao *M. Leprae* determina as manifestações clínicas encontradas. Este, por ser um patógeno intracelular, leva ao desenvolvimento de uma resposta imune celular como modo eficiente para sua eliminação.

A susceptibilidade de camundongos atímicos, deficientes em linfócitos T, é usada como modelo para confirmar a essencialidade da imunidade adquirida no controle da multiplicação do *M. Leprae*. Em consonância com o caráter intracelular deste bacilo, é observado que a resposta imune celular tem um papel mais proeminente que o componente humoral no controle da multiplicação do Bacilo de Hansen. A eficiência deste controle varia de acordo com o espectro clínico da doença.⁽²⁵⁾

As manifestações clínicas estão relacionadas com o perfil das citocinas presentes nas lesões de pele. Nos pacientes paucibacilares a produção de citocinas, interleucina-2 e interferon- γ , pelas células T helper 1 (Th1), tem um papel importante na imunidade celular, enquanto que nos pacientes multibacilares, as interleucinas 4, 5 e 10, produzidas pelas células T helper 2 (Th2), induzem a um aumento da resposta imune humoral.⁽¹⁴⁾ Portanto o perfil de resposta imune celular do indivíduo frente ao *M. Leprae* determina as manifestações clínicas encontradas. Este, por ser um patógeno intracelular, leva ao desenvolvimento de uma resposta imune celular como modo eficiente para sua eliminação. Indivíduos com predomínio da resposta celular desenvolvem a forma tuberculóide e aqueles com resposta celular deprimida apresentam uma maior disseminação da doença, caracterizando o polo lepromatoso.⁽²⁶⁾

O modo de vida intracelular e outros mecanismos fazem com que o *M. Leprae* seja protegido dos meios antimicrobianos do sistema imune, como anticorpos, sistema do complemento, entre outros.⁽²⁵⁾

Na hanseníase, embora haja uma ativação tanto da imunidade humoral como da imunidade celular, esta última desempenha um papel mais importante na eliminação bacilar. Portanto a evolução da doença depende da resistência natural, Fator N de Rotberg, expressada através da reação de Mitsuda. 80 % das pessoas que nascem com Fator N, indicando boa imunidade natural, apresentarão algum dia, teste de Mitsuda positivo. Estes não desenvolvem a infecção ou quando em negatividade temporária podem desenvolver formas não contagiantes da doença. Quando infectados com carga bacilar elevada, evoluem para o grupo contagiante, até o grupo subpolar virchowiano.⁽²⁷⁾ Cerca de 20% das pessoas são anérgicas (Mitsuda negativo), embora somente uma parte fica doente, adquirindo formas contagiantes da doença.

A reação de Mitsuda possui forte correlação negativa com a sorologia e esta apresenta forte correlação positiva com a baciloscopia. O antígeno para a reação de Mitsuda é um preparado obtido a partir de hansenomas de pacientes virchowianos não tratados.⁽²⁸⁾

As células de Schwan parecem ter um papel importante na disseminação da infecção. Após a invasão, o *M. leprae* induz a uma alteração na expressão genética e reprogramação das células de Schwan adultas, fazendo com que elas se assemelhem a células tronco/progenitoras mesenquimais. Estas teriam a capacidade para se diferenciarem em miofibrilas ou células musculares lisas e disseminarem a infecção para os tecidos musculares.⁽²⁹⁾

As células tronco/progenitoras teriam também a capacidade de secretar substâncias quimiotáticas e fatores tróficos, promovendo o recrutamento de macrófagos, transferindo bactérias para estas células e induzindo à formação de granulomas. Os granulomas constituir-se-iam num meio favorável à disseminação do *M. leprae*.⁽²⁹⁾

2.1.5 Manifestações Clínicas

Os principais sinais da hanseníase são as manchas hipocrômicas ou eritematosas, lesões infiltradas e avermelhadas, diminuição ou perda da sensibilidade ao calor, ao frio, à dor e ao tato, em lesões ou áreas cutâneas, espessamento e dor em nervos dos membros, nódulos e infiltração da face e pavilhões auriculares, madarose supraciliar e ciliar, edema e dormência nos membros inferiores e obstrução nasal crônica.⁽³⁰⁾

O comprometimento sistêmico, com alterações em mucosas, trato respiratório alto, olhos, linfonodos, medula óssea, vísceras abdominais e testículos, pode aparecer nas formas avançadas da doença.⁽³⁰⁾

As lesões neurais são consequentes à invasão bacteriana e geralmente aparecem antes que as manifestações cutâneas. O acometimento neural está presente em todas as formas clínicas e é suspeitado quando ocorrer hipoestesia ou anestesia em áreas do tegumento ou lesão cutânea.⁽³⁰⁾

Na forma indeterminada aparecem máculas hipocrômicas e/ou eritematosas, não muito extensas e com limites imprecisos, às vezes com alopecia e anidrose e com diminuição da sensibilidade principalmente térmica. Localizam-se com mais frequência na face, membros, região glútea e tronco.⁽³¹⁾

Na hanseníase tuberculóide ocorre a formação de placas eritematosas ou acobreadas, bem delimitadas, hipo ou anestésicas, com centro esmaecido e hipopigmentado. As lesões podem ser assimétricas e não muito numerosas. O nervo pode ser palpado nas imediações da placa.⁽³¹⁾ Pode ocorrer o acometimento neural isolado, levando a áreas de hipoestesia e fraqueza muscular. Não há acometimento de mucosas ou órgãos internos.⁽³¹⁾

Na hanseníase virchowiana as lesões cutâneas são numerosas, com formação de máculas, pápulas, placas e nódulos. No início as máculas são eritematosas, acastanhadas ou levemente hipopigmentadas e com bordas mal delimitadas. As pápulas, placas e nódulos podem ter a cor da pele adjacente ou serem eritêmato-acastanhadas, com preferência por regiões de menor temperatura, como membros, região glútea e face. Costumam poupar o couro cabeludo, região perineal, regiões inguinais e axilas.⁽³¹⁾ É comum o espessamento da pele da face, com formação de dobras, rarefação de cílios e supercílios (madarose), configurando a face leonina.⁽³¹⁾

O acometimento neural é tardio e simétrico com a distribuição em luva e bota. Inicialmente ocorre diminuição da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, com

preferência por áreas mais distais e frias como orelhas, dorso das mãos e pés. O comprometimento autonômico ocasiona a diminuição da sudorese.⁽³¹⁾

Posteriormente, ocorre o acometimento dos troncos nervosos periféricos, ocasionado espessamento e dor, alterações sensitivas e motoras, que levam as amiotrofias e paralisias, típicas da doença. Nesta forma da doença podem aparecer lesões da mucosa oral, com pápulas e nódulos no palato, úvula, língua e mucosas jugais. O dano à mucosa nasal leva à hiperemia e sangramentos.

Os olhos podem ser afetados por infiltrado inflamatório específico ou lesão dos ramos zigomáticos e temporal do nervo facial ou do ramo oftálmico do nervo trigêmeo.⁽³¹⁾ São descritos acometimentos de órgãos internos como baço, fígado, glândulas sudoríparas, trato respiratório superior, linfonodos, medula óssea e testículos.⁽³⁰⁾

O quadro clínico da hanseníase dimorfa é intermediário entre os polos tuberculóide e virchowiano, dependendo da posição do doente no espectro clínico-patológico, podendo coexistir no mesmo paciente lesões características dos dois polos da doença. Nos dimorfos tuberculóides as lesões cutâneas são assimétricas, semelhantes aos tuberculóides, porém mais numerosas, com maior tamanho, formas mais variadas, superfície lisa e limites externos não tão precisos. Os dimorfos virchowianos apresentam lesões que tendem à simetria, como no polo virchowiano, porém de limites mais definidos, menos numerosas, menos lisas e brilhantes.⁽³¹⁾

A presença de lesões edematosas na face e extremidades sugere a forma virchowiana. O acometimento neural grave é frequente, sendo assimétrico nos dimorfos tuberculóides e disseminados e simétricos no dimorfos virchowianos. A hanseníase

dimorfa é instável podendo adquirir características em direção ao polo tuberculóide sob tratamento efetivo ou ao polo virchowiano se não tratado.⁽³¹⁾

2.1.6 Estados Reacionais

Estados reacionais hansênicos são episódios caracterizados por comprometimento neurológico, cutâneo e sistêmico, de caráter agudo ou subagudo, consequentes a alterações no sistema imunológico. Ocorrem em 30-50% dos pacientes hansenianos.⁽¹⁴⁾ A fisiopatologia e os fatores desencadeantes dos estados reacionais não são completamente conhecidos. O diagnóstico e tratamento devem ser feitos precocemente, evitando suas sequelas neurológicas.⁽²⁶⁾

São conhecidas as seguintes reações:

1. Reação tipo 1 ou reação reversa, consequente ao aumento da imunidade celular, caracterizada por um processo inflamatório das lesões cutâneas e dos troncos nervosos periféricos. Clinicamente ocorre reativação de lesões cutâneas preexistentes com eritema, edema, calor e hipersensibilidade ou aparecimento de novas lesões. O acometimento neurológico é caracterizado por espessamento e dor espontânea ou à palpação de troncos nervosos periféricos.
2. Reação tipo 2 também chamada de eritema nodoso hansênico onde há uma ativação de citocinas como o fator de necrose tumoral, as interleucinas 2, 6 e 8 e uma possível ativação da resposta imune celular. Este tipo de reação cursa com comprometimento sistêmico, cutâneo e neurológico.⁽²⁶⁾

Tipicamente aparecem nódulos eritematosos, dolorosos, móveis, isolados, com distribuição simétrica e bilateral, mais frequentes na face e extremidades. O

comprometimento sistêmico é muitas vezes de caráter toxêmico. Podem aparecer neurite, eritema e edema com características inflamatórias em mãos e pés.⁽²⁶⁾

3. Reação que cursa somente com comprometimento dos nervos periféricos.⁽²⁶⁾

Nos pacientes multibacilares, as reações são mais frequentes (59% dos pacientes) e o tipo eritema nodoso hansênico é o mais frequente. Nos paucibacilares as reações são menos frequentes e apresentam somente a reação reversa ou a neurite isolada.⁽²⁶⁾

Em estudo envolvendo 176 pacientes Scollard et al encontraram reação hansênica tipo 1 em 32% dos pacientes com formas BL, BB e BT e reações tipo 2 em 37% dos pacientes com as formas multibacilares, LL e BL. As mulheres apresentaram um risco maior de desenvolverem reações tipo 1.⁽³²⁾

Na reação reversa ocorre a re-emergência ou aumento da resposta imune celular com expansão de células T- M. leprae-específicas e aumento da produção de interferon. Ocorre a formação de granulomas e aumento da atividade microbicida dos macrófagos. Com a regressão do quadro a maioria dos pacientes voltam para seu estado anterior.⁽²⁶⁾

Os dois tipos de reação apresentam características histológicas e clínicas diferentes: Na reação reversa ocorre a formação de granulomas com infiltrado maciço de macrófagos, enquanto que no eritema nodoso hansênico o infiltrado é predominantemente linfoplasmocitário com neutrófilos e vasculite. O tratamento com corticosteróides e talidomida leva ao desaparecimento das lesões. Uma produção exagerada de fator de necrose tumoral tem sido relacionada ao desenvolvimento dos estados reacionais.⁽²⁶⁾

2.1.7 Diagnóstico

O diagnóstico da forma clínica da hanseníase, geralmente, pode ser feito com grande acurácia, por médicos experientes, somente baseado em dados clínicos e epidemiológicos. São importantes a análise da história e das condições de vida do paciente, o exame dermatoneurológico dirigido à identificação de lesões de pele associadas a alterações de sensibilidade e ao comprometimento de nervos periféricos, sensitivo, motor e/ou autonômico.⁽²⁸⁾

O diagnóstico e tratamento precoce da doença e o reconhecimento da lesão neural seguido de intervenção efetiva, reduz a frequência e severidade das incapacidades resultantes.⁽⁴⁾

Os nervos mais frequentemente acometidos (trigêmeo, auricular, facial, mediano, ulnar, fibular comum e tibial) devem ser palpados, analisando-se a presença de espessamento e dor, bem como a forma, simetria, alterações sensitivas, motoras e autonômicas.⁽²⁸⁾

Os três sinais cardinais da hanseníase são: presença de lesões de pele com alterações sensitivas, acometimento neural periférico associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas e baciloscopia positiva. O diagnóstico é baseado na presença de um ou mais destes sinais. A sensibilidade do diagnóstico, na presença dos três sinais é de 97% .⁽³⁰⁾

O diagnóstico da hanseníase neural primária, também conhecida como hanseníase neural pura, é baseado em critérios múltiplos, tanto clínicos, como epidemiológicos, histopatológicos, microbiológicos, imunológicos e eletroneuromiográficos. Estes enfermos devem ser enviados aos serviços de referência

para confirmação diagnóstica. Além dos exames usuais, devem passar por avaliação neurológica, com estudos eletrofisiológicos e biopsia de nervo.⁽³⁰⁾

Existe uma correlação entre o acometimento dos nervos periféricos em pacientes multibacilares, a presença de incapacidade e o desenvolvimento de neurite, durante e após o tratamento, o que reforça a necessidade de se fazer um exame neurológico dos troncos nervosos periféricos visando diagnosticar e prevenir o desenvolvimento de novas lesões.⁽³³⁾

A baciloscopia ou histopatologia cutânea ou do nervo periférico está indicada nos casos onde persista a dúvida diagnóstica, como nos pacientes com suspeita de comprometimento neural e sem lesões cutâneas (hanseníase neural pura) e naqueles que apresentam área com alteração sensitiva e/ou autonômica duvidosa e sem lesão cutânea evidente. A baciloscopia é um procedimento minimamente invasivo, podendo ser realizado por profissional de nível técnico.⁽²⁸⁾ É usado o método de Ziehl-Neelsen podendo avaliar os índices baciloscópico e morfológico. O índice baciloscópico expressa o número de bacilos em uma escala logarítmica entre 0 e 6+. A baciloscopia é positiva nos multibacilares e frequentemente negativa nos paucibacilares. O índice morfológico avalia a viabilidade bacilar através do percentual de bacilos íntegros em relação ao total de bacilos examinados.⁽²⁶⁾

O exame histopatológico é considerado o método mais sensível e específico para o diagnóstico de doenças causadas por parasitas intracelulares obrigatórios, embora possa gerar resultados falso-negativos.⁽²⁸⁾ É realizado pelas colorações de hematoxilina-eosina e Faraco-Fite, que mostra bacilos álcool-ácido-resistentes.⁽¹⁹⁾

No grupo indeterminado é encontrado um infiltrado inflamatório inespecífico, perianexial e perineural, predominando linfócitos. Os bacilos estão ausentes ou são

raros. Na forma tuberculóide são encontrados granulomas tuberculóides, formados por células epitelióides e gigantes multinucleadas de Langhans, com linfócitos ao redor. Pode ser evidenciada destruição de fibras nervosas. Os bacilos são raros ou ausentes.⁽¹⁹⁾

Na forma virchowiana são predominantes granulomas histiocitários, com alteração lipídica formando células espumosas vacuolizadas, conhecidas como células de Virchow, ricas em bacilos formando aglomerados, denominados globias. A epiderme está separada do infiltrado inflamatório por fibras colágenas, constituindo a faixa de Unna.⁽¹⁹⁾ Tanto o exame baciloscópio como o histopatológico apresentam restrições operacionais e somente revelam a doença já polarizada, geralmente quando o diagnóstico clínico já foi feito.

O exame anátomo-patológico, os testes sorológicos e a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR-*Polimerase Chain Reaction*) são usados nos serviços de referência e em pesquisas, não sendo empregados rotineiramente nos serviços de atenção básica.⁽³⁰⁾

A PCR consiste em reação enzimática que resulta em múltiplas cópias de um segmento específico de DNA, mediante a amplificação dessa região por ciclos repetitivos de síntese de sequência-alvo selecionada. É altamente sensível e específica, podendo detectar o *M. leprae* em casos de infecção subclínica ou nas diversas manifestações da hanseníase.⁽³⁰⁾

A PCR constitui-se em uma alternativa importante para o diagnóstico de casos difíceis como na ausência de lesões de pele ou quando a baciloscopia é negativa. Permite a detecção, quantificação e determinação da viabilidade do bacilo em sítios específicos, sendo útil na análise da eficácia da terapia com múltiplas drogas. A PCR também tem um papel importante no diagnóstico da hanseníase neural pura, uma vez que permite detectar a presença do bacilo em pacientes com biópsia negativa.⁽⁴⁾ A

identificação de antígenos bacterianos capazes de trazer informações diagnósticas constitui-se num aspecto crítico do manuseio da hanseníase, uma vez que existe uma escassez de informações a respeito das proteínas expressas pela bactéria. Vários estudos exploraram as sequências genômicas e proteômicas do *M. leprae*, com intuito de identificar proteínas que possam estimular a imunogenicidade celular e humoral e, portanto, possam ser usados com fins diagnósticos. Nenhum destes testes, porém, mostrou uma acurácia ideal.⁽⁴⁾

Os testes sorológicos do tipo ELISA ou imunocromatografia para a detecção de anticorpos anti-PGL-1 tem sido usados no auxílio ao diagnóstico. O glicopeptídeo fenólico-1 (PGL-1) é um componente específico da parede celular do *M. Leprae*. A detecção de anticorpos que reagem com o PGL-1 pode ser usada para melhor definir a forma clínica da doença, se paucibacilar ou multibacilar. Este exame tem a capacidade de diagnosticar precocemente pacientes com formas subclínicas da doença.⁽¹⁹⁾ No acompanhamento do tratamento o número de anticorpos diminui com o clearance do antígeno, mostrando efetividade na eliminação do bacilo. A persistência ocorre em casos de resistência terapêutica e a elevação em pacientes tratados, pode acompanhar as recidivas.⁽¹⁹⁾

A avaliação neurofisiológica é mais sensível que o exame clínico para a detecção de lesões neurais, apresentando-se alterada mesmo em pacientes sem espessamento de nervos.⁽⁹⁾ A eletroneuromiografia é indispensável no manuseio das neuropatias periféricas. Ela mostra-se alterada em 98% dos pacientes hansenianos. É muito útil no diagnóstico da neuropatia, particularmente nas fases iniciais da doença, além de auxiliar na avaliação da eficácia do tratamento e na indicação da biópsia.⁽⁴⁾

2.1.8 Neuropatia da Hanseníase

A hanseníase é a principal causa de neuropatia periférica nos países em desenvolvimento, sendo todos os pacientes portadores desta doença passíveis de serem acometidos por esta forma de lesão neural em algum momento da sua doença.⁽³⁴⁾

O acometimento neurológico pode aparecer, portanto, em todas as formas e grupos da Hanseníase (em especial, tardiamente), independente do estado imunológico do doente. O dano neural ocasiona perda sensitiva e posteriormente alterações motoras.⁽³⁵⁾ A distribuição e início da lesão neural varia com a forma da doença, é mais disseminado e gradual nos pacientes com a forma virchowiana e localizado e agudo nos pacientes com as formas tuberculóides e dimorfas. Na forma indeterminada as lesões neurais mais graves estão usualmente ausentes.⁽³⁶⁾

Nas neurites agudas o quadro tem início abrupto, com dor intensa e hipersensibilidade à palpação. Muitas vezes o nervo apresenta-se edemaciado, espessado, com alterações na função sensitiva ou sensitivo-motora, que podem ser reversíveis se houver controle do edema. Nas neurites crônicas o início é mais insidioso e lentamente progressivo, com alterações sensitivas leves, que podem progredir para alterações sensitivo-motoras e com sintomatologia dolorosa variável.⁽³⁷⁾

O acometimento neural pode também se manifestar sob a forma de dor neuropática, não relacionada com episódios reacionais e que pode ser intensa o suficiente para interferir com as atividades diárias ou com o sono.⁽³⁶⁾

Caracteristicamente ocorrem alterações na sensibilidade térmica, tátil e dolorosa e comprometimento da função autonômica com envolvimento das glândulas sudoríparas e sebáceas, alterações tróficas e da ereção dos pelos. O acometimento motor causa paresias, paralisias e hipotrofia muscular, sendo responsáveis pelas incapacidades e

deformidades típicas da doença. Pode apresentar-se sob a forma de mononeuropatia múltipla (multifocal) ou isolada (simples), tendo sido relatados casos de polineuropatia.⁽²⁶⁾

Os nervos cranianos são comumente envolvidos, sendo o nervo facial e o trigêmeo os mais frequentemente lesados. Embora mais comuns na forma Virchowiana e em casos de longa duração da doença, a lesão de nervos cranianos pode ocorrer em outras formas da doença e em casos de mais curta duração.⁽³⁸⁾

A lesão neural é representada por um infiltrado inflamatório que ocupa o endoneuro, perineuro e epineuro. O infiltrado pode ser formado por granuloma epitelióide com pouco ou nenhum bacilo em seu interior ou por infiltrado constituído por macrófagos contendo bacilos álcool-ácido-resistentes. Como consequência ocorre a destruição de fibras nervosas mielinizadas e não-mielinizadas.⁽²⁶⁾ A inflamação é observada nos nervos cutâneos oriundos das lesões de pele e nos troncos subcutâneos, com extensão variável podendo acometer troncos mais calibrosos e seus ramos.

A presença de *M. leprae* dentro das células de Schwann e de macrófagos intraneurais foi confirmada em vários estudos, sendo mais frequentemente acometido os nervos periféricos de regiões mais frias do corpo.⁽³⁹⁾

Granulomas presentes em lesões de pele tuberculóides são encontrados em nervos cutâneos e em troncos nervosos mais calibrosos e são também considerados responsáveis pela injúria neurológica em pacientes com as formas TT e BT da doença. Do mesmo modo, os infiltrados cutâneos altamente bacilíferos da forma lepromatosa são também encontrados nos nervos destes pacientes.⁽³⁹⁾

O acometimento neural aparece precocemente na evolução da doença, sendo que alterações sensoriais já se fazem presentes nas primeiras lesões diagnosticadas. Com a

evolução do processo são evidentes a degeneração e regeneração da fibra nervosa assim como a formação de novos axônios. Ocorre por fim a desmielinização, degeneração e fibrose da fibra nervosa.

Inicialmente acreditava-se que o *M. leprae* invadia os nervos periféricos ligando-se primariamente as células de Schwann da derme e a partir daí movendo-se proximalmente dentro do nervo. Este conceito vem sendo questionado ultimamente, uma vez que o bacilo é uma micobactéria sem motilidade. Estudos recentes sugerem que o *M. leprae* invade inicialmente os vasos linfáticos e sanguíneos que irrigam o nervo, para então entrar no compartimento endoneural. Os mecanismos que levam a uma maior predileção do bacilo de Hansen pelos vasos sanguíneos que nutrem os nervos periféricos não são bem compreendidos.⁽³⁹⁾

Como as células de Schwann são responsáveis pela produção de mielina, seria de se esperar que este processo induziria à desmielinização do nervo que realmente ocorre nesta doença. No entanto, o *M. leprae* é também responsável pela invasão de fibras não-mielinizadas. De fato, em pacientes com a forma lepromatosa, há uma invasão dos dois tipos de fibra, mielinizadas e não-mielinizadas.⁽³⁹⁾

A ligação do *M. leprae* com as células de Schwann parece ser mediada por mais de uma molécula de superfície. A afinidade específica do *M. leprae* pelo nervo periférico é dada pela presença do PGL-1, existente somente nesta micobactéria, o que explica ser esta a única com capacidade neurotrópica. Este glicolípido une-se ao receptor alfadextroglicana da laminina alfa-2 da membrana basal, penetrando na célula de Schwann.^(35,39-41) Outros estudos demonstraram a capacidade da mielina P0, presente na superfície das células de Schwann, em ligar-se ao *M. leprae*. Uma proteína semelhante à histona, a proteína de ligação à laminina (Hlp/LBP), parece ter um papel

importante na adesão às células de Schwann. O *M. leprae* também liga-se à Erb2B, um receptor para a neurogulina-1, presente na superfície destas células e induz à uma sinalização excessiva das proteínas kinases 1 e 2 (ERK1/2) causando desmielinização.⁽⁴²⁾

Rambukkana et al.⁽⁴¹⁾ encontraram uma desmielinização importante das unidades de células de Schwann-axônio, de gânglios da cadeia dorsal de ratos, após 24 horas da inoculação com o *M. leprae*, não observando sinais de apoptose.

Michellin et al.⁽⁴³⁾ mostraram que pacientes hansenianos apresentam uma diminuição na expressão dos fatores neurotróficos NT3 e NGF, o que parece estar implicado na regeneração deficiente que sucede a lesão neuronal ocasionada pelo *M. leprae*.

Após a adesão às células de Schwann, o Bacilo é ingerido lentamente, sendo várias proteínas kinases essenciais neste processo.⁽³⁹⁾ Dentro da célula, ele encontra um ambiente favorável à sua proliferação. A desmielinização destas células parece ter um papel importante na patogênese da neuropatia da Hanseníase.⁽⁴¹⁾

Outro mecanismo de lesão do sistema nervoso periférico é a compressão e o aprisionamento do nervo edemaciado por estruturas anatômicas vizinhas.⁽³⁷⁾ A apresentação exclusivamente neural ocorre em 4 a 8 % dos pacientes, sendo conhecida como hanseníase neural pura. Nesta condição o envolvimento do sistema nervoso se manifesta por déficit neurológico ou por espessamento do nervo, sem a presença de lesões cutâneas.⁽⁴⁴⁾ São comuns as alterações sensitivas, como parestesias ou déficits sensoriais relacionados a área correspondente ao nervo acometido, associadas ou não a alterações motoras, tróficas e autonômicas.⁽⁴⁾

A hanseníase neural pura apresenta-se mais comumente sob a forma de mononeurite (envolvimento de somente um nervo) que ocorre em 60% dos casos. O acometimento de mais de um nervo, com distribuição assimétrica é conhecido como mononeurite multiplex. A distribuição simétrica caracteriza a polineuropatia. Os nervos ulnar e radial são os mais frequentemente acometidos.⁽⁴⁴⁾

O diagnóstico da hanseníase neural pura é feito através da demonstração do bacilo no nervo, sendo a biópsia do nervo acometido considerada o exame padrão-ouro.⁽⁴⁴⁾ A reação em cadeia da polimerase (PCR) parece ter um papel importante em demonstrar a presença do bacilo de Hansen nas amostras neurais, contribuindo para o diagnóstico nos casos em que os dados clínicos e histopatológicos não foram conclusivos. Esta técnica aumenta em 2 vezes a chance de encontrar o *M leprae*.⁽³⁴⁾

A disautonomia consequente à hanseníase é primariamente periférica. Alterações na inervação autonômica vascular da pele leva à perda do tônus vascular, com consequente estase capilar e dificuldade na cicatrização de úlceras. A lesão de fibras simpáticas causa anidrose e ressecamento da pele, o que contribui para formação de ulcerações e infecção secundária.⁽⁴⁵⁾

O Sistema nervoso central não é usualmente acometido na hanseníase. Poucos estudos, no entanto, mostram o envolvimento do SNA cardíaco. Em alguns destes estudos foram empregados testes autonômicos e em outros a VFC, porém, nenhum deles descreveu os vários métodos lineares e não-lineares disponíveis atualmente.^(8-9,12,46)

2.2 Variabilidade da Frequência Cardíaca

2.2.1 Introdução

O coração é um órgão muscular cuja função principal é bombear o sangue que chega da circulação venosa sistêmica em direção aos pulmões onde é captado o oxigênio da atmosfera e eliminado o dióxido de carbono proveniente do metabolismo celular. Posteriormente o sangue rico em oxigênio é conduzido ao longo das veias pulmonares ao átrio esquerdo. Durante a diástole ventricular este sangue entra no ventrículo esquerdo passando pela valva mitral, sendo então bombeado durante a sístole ventricular em direção à circulação arterial sistêmica, com o objetivo de ofertar oxigênio e nutrientes aos tecidos e remover subprodutos do metabolismo destes tecidos.⁽⁴⁷⁾

Como todo músculo, o coração necessita de um estímulo elétrico que ao despolarizar as células miocárdicas faz com que haja uma maior disponibilidade de cálcio citoplasmático levando à contração destas células. A ativação elétrica normal do coração começa no nó sinoatrial (NSA), que é o marcapasso cardíaco com frequência espontânea mais elevada.⁽⁴⁸⁾ Este está situado a menos de um milímetro da superfície epicárdica, lateralmente no sulco terminal atrial direito, na junção da veia cava superior com o átrio direito.⁽⁴⁹⁾

O sistema cardiovascular, e por consequência o NSA, é influenciado pelo SNA via nervos aferentes e eferentes que, respectivamente, saem e chegam ao coração. Esta influência ocorre de um modo bem refinado e preciso e tem como finalidade preparar o sistema cardiovascular para atender as demandas fisiológicas exigidas pelo organismo.^(47,50) O NSA possui uma frequência de despolarização espontânea intrínseca,

conhecida como frequência cardíaca intrínseca. Esta é medida na ausência de influência do SNA e é obtida através da desnervação cardíaca ou do bloqueio farmacológico.⁽⁵¹⁾

O SNA compreende duas subdivisões: o sistema nervoso parassimpático (SNP) e o sistema nervoso simpático (SNS). O núcleo do vago, localizado no bulbo, é responsável pelo controle parassimpático do coração. Os estímulos aí gerados são transmitidos ao coração via 10º par craniano (nervo vago), o qual faz sinapse com gânglios localizados próximos ao nó NSA e nó atrioventricular (NAV). Os gânglios vagais estão na sua maioria localizados na face posterior dos átrios, sendo pouco encontrados na superfície ventricular.⁽⁵²⁾ Nestes locais é liberado o neurotransmissor acetilcolina, responsável pela ativação dos receptores muscarínicos e nicotínicos. A ativação dos receptores muscarínicos do nó-sinusal causa um aumento da condutância da membrana ao ion K^+ e a inibição da corrente marcapasso de sódio (If), com consequente diminuição da frequência cardíaca (cronotropismo negativo). A ativação destes receptores também leva a ação fisiológica de diminuição da velocidade de condução no NSA e NAV (dromotropismo negativo).^(47,53)

As fibras simpáticas pré-ganglionares que inervam o coração emergem da medula espinhal torácica superior e fazem sinapse com fibras pós-ganglionares da cadeia ganglionar paravertebral. Nestas sinapses é liberada acetilcolina responsável pela ativação de receptores nicotínicos.⁽⁴⁷⁾

As fibras pós-ganglionares aí originadas seguem um longo trajeto até o NSA e NAV onde liberam norepinefrina que se liga aos receptores beta-adrenérgicos. A ativação dos receptores beta-adrenérgicos leva a fosforilação de proteínas da membrana, mediada pelo AMP-cíclico. Ocorre ativação da corrente lenta do cálcio (ICa^{++L}) e da corrente de sódio (If), resultando em aceleração da despolarização diastólica espontânea

e aumento da frequência cardíaca (cronotropismo positivo). A estimulação beta-adrenérgica também é responsável pelo aumento da condução do estímulo elétrico pelo NAV (dromotropismo positivo).^(47,53)

O SNS é sensível a diferentes estressores, internos e externos, como mudanças posturais, hipoglicemia, desidratação, exposição ao calor e frio e exerce um papel importante no controle da pressão arterial, termorregulação e redistribuição do fluxo sanguíneo regional durante o exercício e estresse.⁽⁵⁴⁾

A liberação de acetilcolina pode também levar a uma diminuição na liberação de norepinefrina pelas fibras simpáticas, resultando num antagonismo de neurotransmissão.⁽⁴⁷⁾

O SNA atua sobre o coração em resposta a vários estímulos oriundos de barorreceptores, quimioceptores, receptores atriais e ventriculares, sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina angiotensina-aldosterona, e sistema termorregulador.⁽⁵⁵⁾

A descarga parassimpática sobre o coração tem um efeito máximo em 0,6 segundo e o retorno aos níveis basais acontece dentro de 1 segundo. Já a descarga simpática não mostra nenhum efeito em 1 segundo, um efeito máximo em 4 segundos e retorno aos níveis basais em 20 segundos.⁽⁵⁶⁾

As oscilações temporais da frequência cardíaca exibem um sincronismo importante com a respiração, ocorrendo um aumento da frequência cardíaca com a inspiração e uma diminuição com a expiração, caracterizando o que é conhecido como arritmia sinusal respiratória ou fásica.⁽⁵⁷⁾

O coração não é um metrônomo e seus batimentos não possuem a regularidade de um relógio, portanto, alterações na frequência cardíaca, definidas como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), são normais e esperadas em indivíduos saudáveis.⁽⁵⁸⁾

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionadas às influências do SNA sobre o NSA,^(50,55) Trata-se de um método que trouxe enormes benefícios na compreensão da relação fisiológica e fisiopatológica entre o sistema nervoso e o sistema cardiovascular, com potencial para ser incorporado na prática clínica por ser um indicador de doença e um índice de risco de morte súbita, embora sejam necessários estudos prospectivos, em larga escala, com a finalidade de determinar sua sensibilidade, especificidade e valores preditivos relacionados à morbimortalidade nas doenças cardíacas e não cardíacas⁽⁵⁹⁾ A relevância da VFC foi primeiramente apreciada por Hon e Lee (1965) ao notarem que o sofrimento fetal era precedido por alterações nos intervalos entre os batimentos cardíacos, antes que ocorressem alterações na frequência cardíaca.⁽⁵³⁾ Posteriormente foi observado que uma alta VFC após infarto agudo do miocárdio prognosticava uma menor mortalidade intra-hospitalar.⁽⁶⁰⁾

A VFC resulta da interação entre múltiplos mecanismos fisiológicos que regulam a frequência cardíaca. Ela mostra a capacidade do coração em adaptar-se às alterações fisiológicas momentâneas, refletindo o resultado de fatores extrínsecos e intrínsecos que influenciam o ritmo cardíaco. Como estes são influenciados pela interação entre o SNP e o SNS, a VFC pode ser usada como uma medida indireta de avaliação do funcionamento do SNA, desde que o coração seja capaz de responder adequadamente a estes estímulos.^(47,61,62)

A Figura 1 mostra um tacograma com a variação da frequência cardíaca de um indivíduo normal.

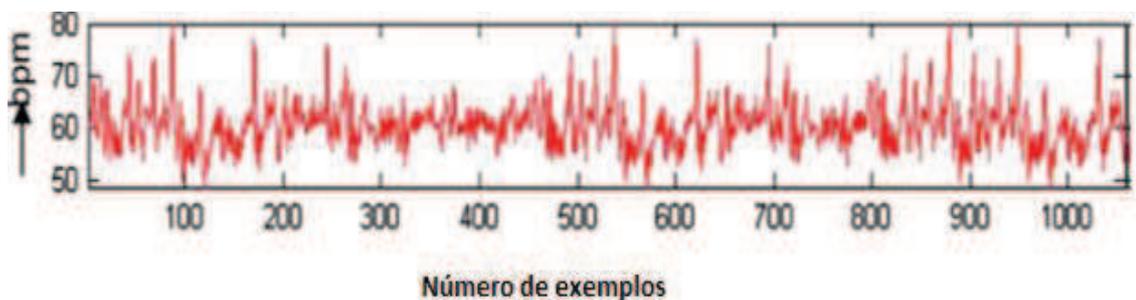


Figura 1. Variação da frequência cardíaca de um indivíduo normal.⁽⁶²⁾

Indivíduos saudáveis apresentam uma alta VFC, mostrando um SNA eficiente, enquanto aqueles que apresentam uma baixa VFC provavelmente apresentam alguma alteração fisiológica, indicando a necessidade de uma investigação mais detalhada no sentido de identificar a causa desta alteração.⁽⁵⁵⁾ Contudo, deve-se levar em consideração que determinados ritmos cardíacos erráticos podem levar a um aumento da VFC, não indicando nestes casos mais saúde.⁽⁵⁹⁾

Os dados para a análise da VFC são adquiridos de séries temporais de intervalos RR, ou seja, da sequência de intervalos entre pontos fiduciais das ondas R de complexos QRS sucessivos em gravações eletrocardiográficas de 24 horas, usualmente incorporadas em “softwares” de análise de Holter ou através da análise de segmentos de curta duração, estes permitindo comparações da VFC durante várias atividades, como no repouso, sono, administração de drogas, estimulação carotídea, mudanças posturais, etc.^(53,58,63)

Alguns autores recomendam gravações com um mínimo de 5 a 10 minutos de duração ou que abarquem pelo menos duas vezes o comprimento de onda do componente de menor frequência quando forem utilizados índices no domínio da frequência.⁽⁵⁰⁾

A análise da VFC baseia-se em alterações nos ciclos sinusais, pressupondo-se então que a detecção de complexos QRS não originados de despolarizações sinusais, a presença de artefatos (mal contato nos eletrodos, movimentos do indivíduo), e a não detecção de complexos QRS levem a alterações nos resultados da análise. Estes problemas podem ser sobrepujados através da inspeção cuidadosa das séries temporais obtidas, selecionando segmentos sem artefatos ou eliminando artefatos e usando de técnicas como a interpolação (substituir batimentos a serem corrigidos pela média de batimentos que precedem e sucedem os artefatos).^(50,63)

A VFC não se constitui num processo estacionário, onde a média e a variância são independentes da extensão da aquisição dos dados. Portanto, resultados obtidos de segmentos de longa duração (registro de 24 horas), não devem ser comparados com os obtidos dos segmentos de curta duração.⁽⁶⁴⁾

É recomendada uma frequência de amostragem mínima de 250 Hz e máxima de 1000 Hz com objetivo de conseguir uma resolução temporal e definição de eventos adequada.⁽⁵⁰⁾

Um dispositivo que mostrou uma boa acurácia na aquisição dos sinais nos registros em exercícios de baixa intensidade, além de ser bastante acessível devido ao baixo custo é o cardiofrequencímetro, sendo o modelo Polar S810i um dos que possuem estas características.⁽⁵⁵⁾

O cálculo da VFC tanto no domínio do tempo quanto no domínio da frequência com dados obtidos através do Polar S810i é tão confiável quanto os adquiridos com um conversor de sinais eletrocardiográficos.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

2.2.2 Métodos de Análise

Vários métodos podem ser usados para avaliar a VFC, sendo que atualmente eles são divididos em métodos lineares e não lineares, estes baseados na teoria do caos. Os métodos lineares são os mais simples de serem usados e vem sendo empregados há vários anos. Compreendem os baseados no domínio do tempo e os baseados no domínio da frequência.

Os vários métodos de análise da VFC se complementam, não existindo nenhum que possa ser considerado superior ao outro ou que possa ser classificado como “gold standard”⁽⁵¹⁾ Provavelmente, uma melhor caracterização de normalidade deva ser feita com a utilização de diferentes parâmetros de VFC e não baseada em metodologias isoladas.⁽⁵⁹⁾

2.2.2.1 Métodos Lineares

- Métodos no domínio do tempo

Os métodos no domínio do tempo são os mais simples de serem empregados. Nestes a frequência cardíaca ou mais comumente o intervalo entre os batimentos cardíacos são mensurados.⁽⁵³⁾

Os métodos no domínio do tempo são divididos em métodos estatísticos e métodos geométricos. Os métodos estatísticos mais empregados são:

a) SDNN- Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms.

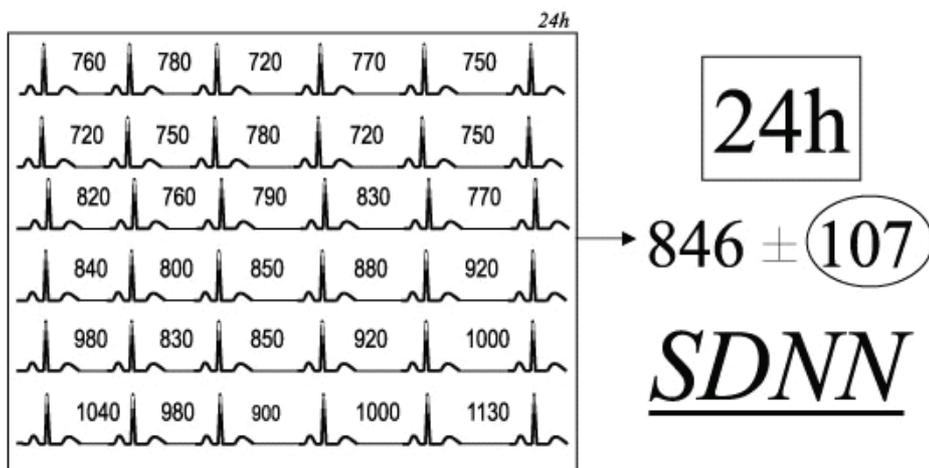


Figura 2. Exemplo simbólico de SDNN- Desvio-padrão de todos intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.⁽⁵⁸⁾

b) SDANN- Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.

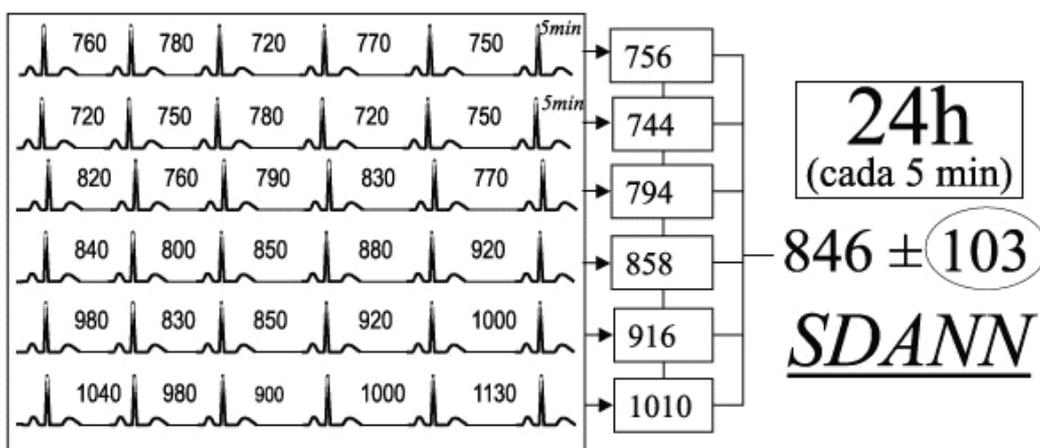


Figura 3. Exemplo simbólico de SDANN- Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.⁽⁵⁸⁾

c) SDNN index- Média do desvio-padrão dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.

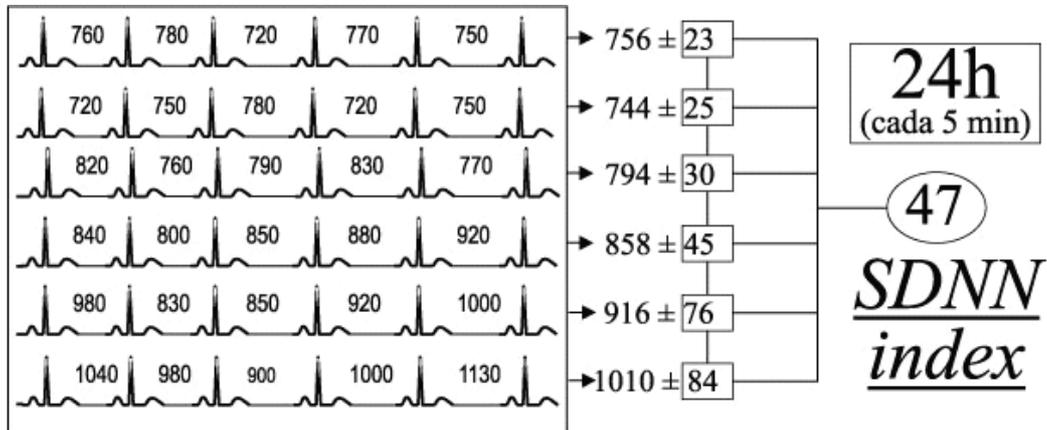


Figura 4. Exemplo simbólico de SDNN index- Média do desvio-padrão dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.⁽⁵⁸⁾

d) RMSSD- Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.

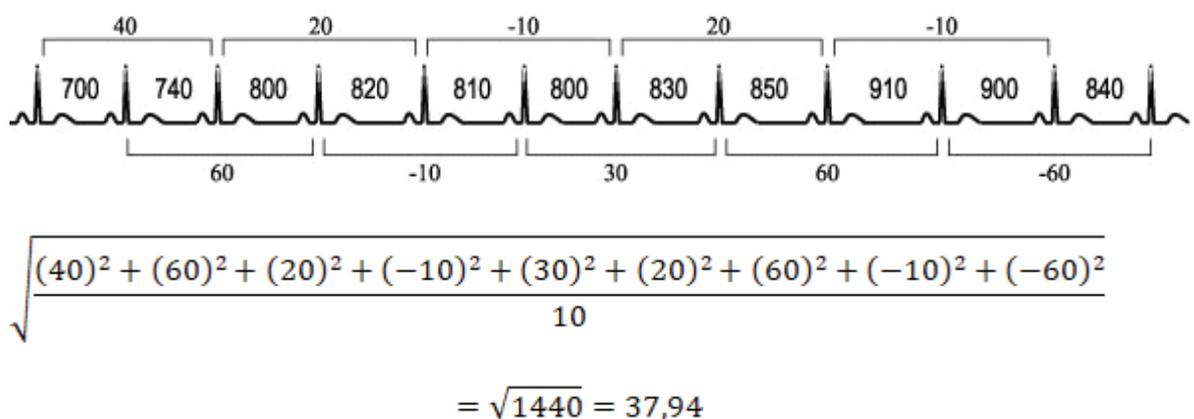


Figura 5. Exemplo simbólico de RMSSD- Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos.⁽⁵⁸⁾

e) PNN50- Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 milissegundos.

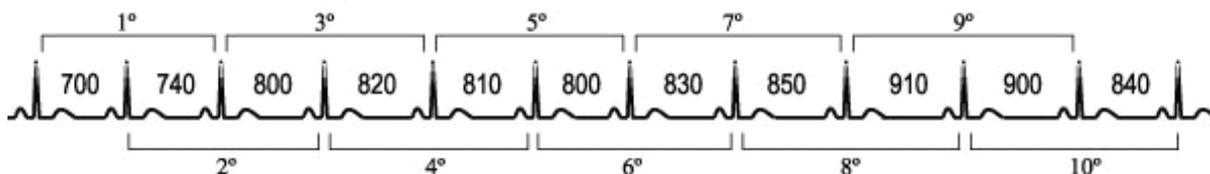


Figura 6. Exemplo simbólico de PNN50- Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 ms. Os intervalos 2º, 8º e 10º apresentam diferença maior que 50 ms, então $PNN50 = 30\%$.⁽⁵⁸⁾

Os métodos SDNN, SDANN e SDNNindex, são obtidos através da medida direta dos intervalos RR usualmente em registros de longa duração e refletem a variabilidade total e, portanto, todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no segmento analisado. Representam a contribuição dos componentes simpático e parassimpático do SNA e correlacionam-se com os componentes de baixa frequência (LF) do poder espectral.⁽⁵⁸⁾

Os métodos RMSSD e PNN50 correspondem à medida das diferenças entre RR consecutivos, sendo por isto considerados métodos de avaliação de curto prazo da VFC. Eles refletem a atividade parassimpática e correlacionam-se com os componentes de alta frequência (HF) da potência espectral.⁽⁵³⁾ Os métodos geométricos atualmente empregados são o índice triangular e o plotagem de Lorenz (plotagem de Poincaré ou mapa de retorno).

O índice triangular é calculado através da construção de um histograma de densidade dos intervalos RR normais. Na construção do histograma estão dispostos no eixo horizontal os valores dos intervalos RR normais e no eixo vertical a frequência com que eles aparecem. A união dos pontos da base do histograma com a sua altura

forma um triângulo, sendo que o índice triangular é calculado a partir da divisão do número de RR normais (área do triângulo) pela altura, que corresponde ao número de RR com maior frequência (frequência modal).^(55,58) Ele expressa a variabilidade total e possui uma alta correlação com o SDNN.⁽⁶²⁾ A Figura 7 demonstra um exemplo de índice triangular.

Os dados para construção do histograma são geralmente obtidos com uma frequência de amostragem de 128 Hz (dados obtidos a cada 0,0078 segundos).

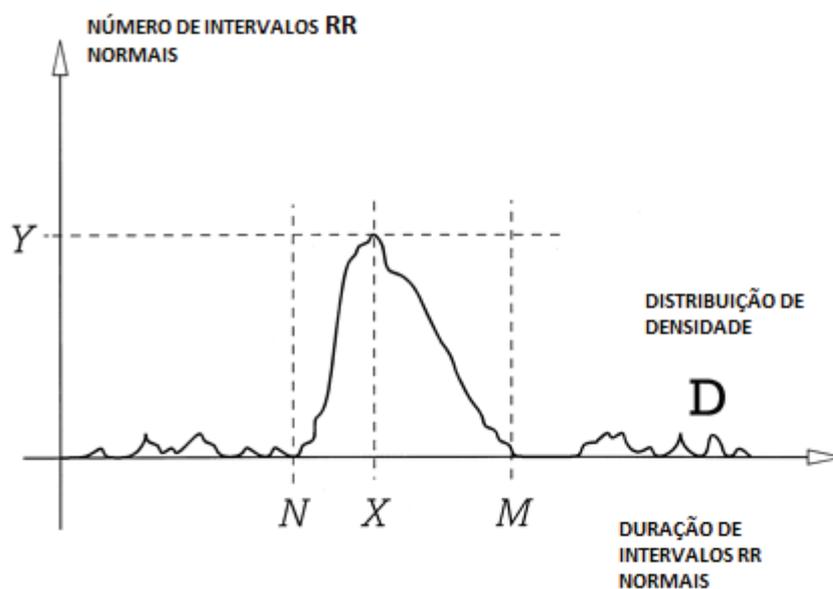


Figura 7. O índice triangular é obtido dividindo a integral da área de D pelo valor máximo de Y.⁽⁵³⁾

A grande vantagem do índice triangular está na sua relativa independência da qualidade dos dados obtidos, já que os batimentos ectópicos e os batimentos não detectados acabam ficando fora do triângulo usado para seu cálculo. Isto reduz a necessidade de pré-processamento dos dados obtidos. A maior desvantagem deste

método está na necessidade da obtenção de um número razoável de intervalos RR para a construção do modelo geométrico (no mínimo 20 minutos e idealmente 24 horas).⁽⁵³⁾

A interpolação triangular do histograma dos intervalos RR (*TINN- triangular interpolation of NN interval histogram*) é a extensão da linha basal da distribuição, medida como a base do triângulo, aproximando a distribuição dos intervalos RR, sendo usado o método da diferença do quadrado mínimo para conseguir o triângulo. Ambas as medidas, índice triangular e TINN, correspondem à variabilidade total, medida em 24 horas e são mais influenciadas pelos componentes de baixa frequência.⁽⁵³⁾

- Métodos no domínio da frequência

A análise da potência espectral tem sido largamente utilizada no estudo da VFC, com a finalidade de quantificar a regulação autonômica sobre o coração. Constitui-se em método que propicia informações básicas de como a potência (variância) é distribuída em função da frequência.⁽⁵³⁾ São usados algoritmos matemáticos que calculam a partir do tacograma a densidade da potência espectral (*PSD-power spectral density*) permitindo a decomposição da VFC em bandas de frequência.⁽⁵⁸⁾

Os métodos usados para o cálculo da potência espectral podem ser classificados em não-paramétricos e paramétricos, ambos com resultados similares.⁽⁵³⁾ Os algoritmos mais empregados são a transformada rápida de Fourier e o modelo autoregressivo. Os 4 componentes da potência espectral estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Componentes da potência espectral.

Componentes da Potência Espectral	Frequência
Total	
HF- High Frequency (alta frequência)	0,15 – 0,4 Hertz
LF- Low frequency (baixa frequência)	0,04 – 0,15 Hertz
VLF- Very low frequency (frequência muito baixa)	< 0,04 Hertz
ULF – Ultra-low frequency (Frequência ultra-baixa)	< 0,003 Hertz

Os valores das bandas de frequência são normalmente expressos em valores absolutos (ms^2). Os componentes LF e HF podem ser também expressos em unidades normalizadas obtidas através da divisão de cada componente pelo poder espectral total subtraído do componente VLF, sendo o resultado multiplicado por 100⁽⁵⁸⁾ (Figura 8). A área sob a curva da densidade de potência espectral representa a variabilidade total e é equivalente à variância do sinal.

O componente HF corresponde à VFC relacionada à arritmia sinusal respiratória e é um marcador da atividade vagal sobre o coração. O componente LF tem uma influência do SNS bem estabelecida, porém apresenta também oscilações consequentes à atividade do SNP e é relacionado à sensibilidade baroreflexa.⁽⁶³⁾ A relação LF/HF tem sido descrita como um reflexo do balanço simpato-vagal sobre o coração,⁽⁶⁴⁾ embora exista na literatura alguma controvérsia sobre este pressuposto, dado principalmente à interação não-linear entre as duas divisões do SNA.⁽⁶⁸⁾ O componente VLF parece ser relacionado ao tono vasomotor, a termorregulação e ao sistema renina-angiotensina.⁽⁵⁸⁾

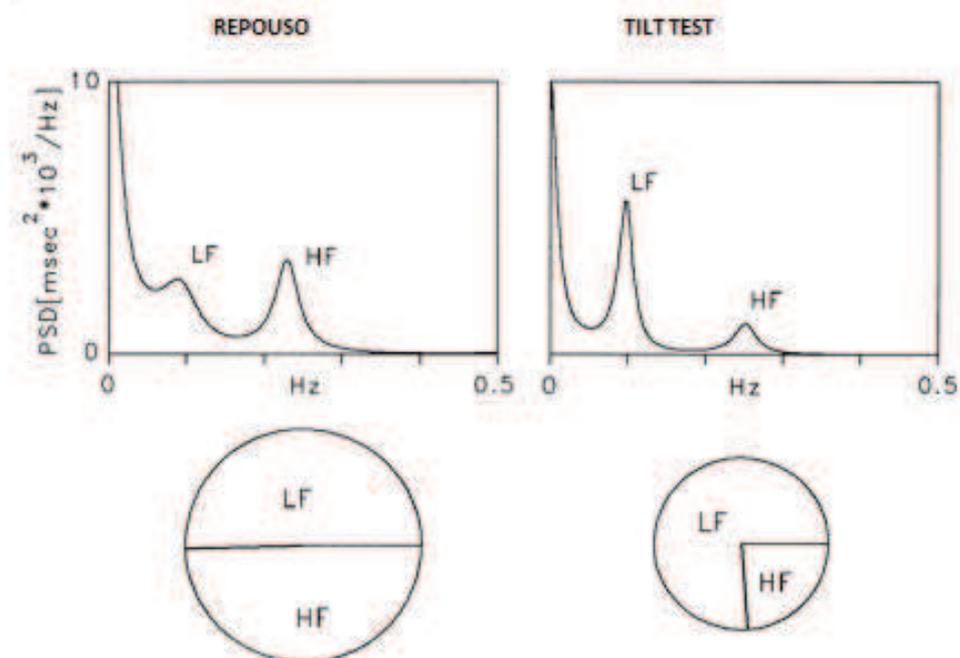


Figura 8. Análise espectral (modelo autorregressivo) de VFC em um indivíduo saudável no repouso e durante “tilt test” em 90° mostrando o aumento do componente LF e diminuição do componente HF do poder espectral total com a posição supina. O gráfico “pizza” mostra a contribuição relativa dos dois componentes (modificado de Task Force⁵³).

2.2.2.2 Métodos Não-Lineares

Os métodos não-lineares dinâmicos, derivados da teoria do caos, têm sido empregados na avaliação da VFC. A teoria do caos é baseada no conceito de que existe uma ordem em uma sequência de eventos aparentemente aleatórios.⁽⁶⁹⁾ Faz parte de uma área interdisciplinar, conhecida como sistemas dinâmicos, estudada não somente na física e matemática, mas também em biologia, economia e em outras áreas.⁽⁷⁰⁾

Os sistemas podem ser divididos em sistemas simples e complexos. Os sistemas simples usualmente apresentam poucos componentes com pouca interação entre eles, fazendo com suas dinâmicas e seu comportamento emergente sejam fáceis de prever.

Os sistemas complexos, ao contrário, são caracterizados pela interação de um número grande de variáveis independentes e uma limitação intrínseca na predição do seu comportamento em longo prazo. Esta falta de previsibilidade está relacionada a natureza das interações entre seus componentes e da inabilidade em se medir com precisão o estado do sistema em um determinado momento.^(71,72)

Os sistemas complexos, segundo Melanie Mitchell, apresentam uma ampla rede de componentes com comportamento coletivo complexo, usando de processamento sofisticado de informações e com uma grande capacidade de aprendizado e evolução. O comportamento deles não pode ser explicado ou predito através da compreensão do comportamento isolado ou da soma dos seus componentes individuais.⁽⁷³⁾

Complexidade e caos tem em comum o fato de ambos serem obrigatoriamente não-lineares. Na linearidade a intensidade de uma resposta é proporcional à intensidade do estímulo aplicado e suas equações de movimento não contém variáveis com potência maior que 1. Sistemas com potência maior que 1 são ditos não-lineares.⁽⁷¹⁾ Nos sistemas não-lineares, aqui incluindo os sistemas fisiológicos, o resultado de uma ação não é linearmente proporcional à força com que o estímulo é aplicado.⁽⁷⁴⁾ Pequenas causas podem estar associadas a grandes efeitos. Pequenas perturbações podem causar alterações na evolução de um sistema, originando efeitos que se amplificam, com resultados cada vez maiores, na medida em que o tempo evolui.⁽⁷⁵⁾ A abordagem linear é associada com reducionismo. Para se compreender um objeto ou um fenômeno complexo é necessário conhecer as partes que o formam, não se levando em consideração as interações complexas que existem entre elas, como em uma abordagem holística.⁽⁷⁶⁾

Complexidade é a marca dos sistemas naturais. Eles possuem a capacidade de reagir rapidamente a perturbações, onde o caos e os mecanismos regulatórios fornecem uma flexibilidade e uma riqueza de possibilidades incomuns.⁽⁷⁵⁾

Em um evento completamente aleatório e aperiódico não existe repetição. Nos eventos caracterizados pela presença de periodicidade, existe uma repetição previsível, dentro de um intervalo de tempo definido. A teoria do caos mostra uma lógica diferente: existe ordem em uma sequência de eventos aparentemente aleatórios. Apresenta um comportamento aperiódico embora com padrões de regularidade sutis. Combinam-se elementos de ordem e desordem, previsibilidade e imprevisibilidade. Este comportamento, de um modo geral, não se repete com exatidão e é restrito a determinados limites.^(69,76)

Uma característica marcante dos sistemas caóticos é a presença de determinismo, onde o estado de um sistema em um momento é determinado pelo estado anterior a este, não comportando um elemento probabilístico. Além disso, existe uma dependência sensível às condições iniciais do sistema, onde pequenas alterações nas condições iniciais deste, levam à grandes alterações nos resultados finais. Trajetórias que no início encontram-se adjacentes, umas às outras, evoluem com separação exponencial. A falta de acurácia na previsão do tempo à longo prazo, é um exemplo característico desta dependência nos sistemas caóticos.⁽⁷²⁾

O primeiro exemplo de um sistema caótico possivelmente foi dado pelo matemático francês Henri Poincaré. Em 1887, durante uma competição em homenagem ao rei da Suécia, cujo objetivo era resolver o problema da atração que “vários corpos” exerceriam entre si. Poincaré afirmou que pequenos erros nas avaliações das situações iniciais destes corpos levariam à grandes erros na predição de suas situações futuras.⁽⁷²⁾

Em 1963, O meteorologista americano Edward Lorenz descobriu que mesmo modelos computacionais de previsão do tempo estavam sujeitos à erros. Fazendo simulações em um computador ele notou que pequenas diferenças em casas decimais dos números introduzidos no “input” conduziam à grandes diferenças nas trajetórias do sistema.⁽⁷⁷⁾ Este fenômeno ficou conhecido como “efeito borboleta”, como se o bater de asas de uma borboleta em algum lugar poderia causar um furacão em outra parte do planeta.⁽⁷⁵⁾

Os sistemas caóticos apesar de determinísticos, comportam-se de modo imprevisível. São guiados por regras precisas e fixas, no entanto, à longo prazo, existe uma imprevisibilidade.⁽⁷⁰⁾ A natureza das interações entre os componentes do sistema e frequentemente e a incapacidade para mensurar o estado do sistema com precisão em um determinado momento são responsáveis pela falta de previsibilidade na evolução temporal da trajetória nos sistemas complexos. Em fisiologia, a dificuldade na previsão do comportamento dos gases alveolares e arteriais, em vertebrados, durante mergulhos repetidos, constitui-se num exemplo característico deste preceito.⁽⁷²⁾

Um dos conceitos mais atraentes nos sistemas complexos e de maior relevância nos sistemas fisiológicos é o dos comportamentos emergentes. Um sistema pode exibir comportamentos que não são explicados pelos componentes individuais ou pela soma destes componentes atuando individualmente.⁽⁷²⁾

Os sistemas biológicos comportam-se de modo não linear e são dotados de alta complexidade. Nos indivíduos saudáveis estes sistemas trabalham em condições de desequilíbrio, portanto longe do equilíbrio termodinâmico. Em condições normais apresentam uma alta capacidade de auto-organização. O determinismo caótico promove estabilidade e flexibilidade, o que permite ao organismo a adaptação ao meio interno e

as demandas impostas pelo meio externo.⁽⁶⁹⁾ Os sistemas fisiológicos são sensíveis às condições iniciais, ou seja, os valores das variáveis em um determinado momento serão responsáveis pelas alterações nas outras variáveis em um momento subsequente. As alterações esperadas na frequência cardíaca em resposta a uma redução do volume sanguíneo dependem do volume sanguíneo e da pressão arterial no início do processo.

A frequência respiratória é sensível aos estados iniciais do metabolismo, temperatura corporal e Ph sanguíneo. Pequenas variações nas condições ambientais podem conduzir a uma ampla gama de respostas fisiológicas, às vezes inesperadas.⁽⁷²⁾ Com o envelhecimento ou no curso de alterações patológicas, ocorre uma diminuição ou mesmo a perda desta capacidade de auto-organização.⁽⁷⁸⁾

Existem evidências de que o coração apresenta características de um sistema dinâmico, não-linear e complexo, não se comportando como um simples oscilador periódico regular ou um gerador de ondas sinusoidais.⁽⁶⁹⁾ No entanto, alguns autores acreditam que os sistemas fisiológicos possuem comportamento estocástico ao invés de caótico, portanto não podendo ser descritos por métodos baseados na teoria do caos.⁽⁶³⁾

Fisiologicamente existe uma VFC ótima, originada de um processo regulatório caótico, que acaba por levar a variações similares nos intervalos RR, quando analisadas em escalas temporais diferentes, e por isto apresentando características fractais. Esta dinâmica fractal parece ser o resultado da interação dos dois ramos do SNA, simpático e parassimpático.⁽⁷⁴⁾

Os métodos tradicionais de análise da VFC, no domínio do tempo e da frequência, são frequentemente incapazes de caracterizar as dinâmicas complexas dos batimentos cardíacos, uma vez que existe uma interação não-linear entre os vários mecanismos que regulam a atividade do sistema cardiovascular. Os métodos

relacionados à dinâmica não-linear são clinicamente mais relevantes na interpretação do comportamento fisiopatológico da VFC e por isso complementam as informações obtidas pelos métodos lineares.⁽⁷⁹⁾ Os métodos não-lineares possuem uma maior sensibilidade para detectar alterações inconspícuas, não-lineares na VFC, em relação aos métodos tradicionais, sendo também mais eficazes na predição de eventos cardíacos adversos.⁽⁶⁹⁾

Vários métodos não lineares são empregados para avaliar a VFC. De um modo geral eles não mensuram a magnitude da variabilidade e sim o grau de complexidade da série temporal de intervalos RR coletados. Baseiam-se nas propriedades fractais de uma série temporal de intervalos RR. Muito frequentemente são usados métodos de cálculo de entropia e vários modelos tem sido propostos.⁽⁷⁹⁾

O conceito de entropia foi originalmente definido por Rudolph Clausius em 1865 como a medida de energia de um sistema termodinâmico que não poderia ser convertida em trabalho e sim em calor. Posteriormente Ludwig Boltzmann definiu entropia de um macroestado como sendo uma função do número de microestados que poderiam originar este macroestado. Em 1948, Claude Shannon trasladou estes conceitos de entropia para a Teoria da Informação, quando conceituou entropia de uma fonte (ou conteúdo da informação) como sendo o número de probabilidades de mensagens contidas, o que teria a ver com o grau de incerteza das mensagens que poderiam advir desta fonte.⁽⁷³⁾

A entropia de Kolmogorov-Sinai (KS) é usada por matemáticos e físicos para diferenciar os sistemas simples dos caóticos. Ela mensura o grau de informação adquirido em sucessivas observações na evolução de um sistema. Nos sistemas simples, a entropia de KS é zero, enquanto que nos sistemas dinâmicos, caóticos ela é positiva,

constituindo-se em uma propriedade fundamental destes. A entropia de KS mostra então, que os sistemas complexos possuem um ganho de informação durante a sua evolução, mostrando suas características estocásticas, apesar de serem específicos e deterministas. Diferentemente dos sistemas simples, a previsão de sua evolução à longo prazo se torna mais dificultosa. A entropia de KS é usada para mensurar a irregularidade ou a falta de previsibilidade de uma série temporal, e quantificar, quando aplicada na avaliação de dados fisiológicos, o grau de complexidade desta série com o intuito de proporcionar inferências sobre os sistemas fisiológicos subjacentes.⁽⁷²⁾

Os métodos não-lineares a serem empregados em nosso estudo são os seguintes:

a) Plotagem de Poincaré: Neste método é utilizada uma representação gráfica da correlação entre intervalos RR sucessivos. $RR + 1$ é uma função de RR. No eixo das abscissas (eixo x) um intervalo RR é correlacionado com o intervalo RR seguinte representado no eixo das ordenadas (eixo y) de modo a formar pontos.

A obtenção de dados por períodos longos de monitorização permite a formação de figuras geométricas, podendo estas serem analisadas de modo qualitativo ou quantitativo. Na análise quantitativa é construída uma elipse ajustada à forma da figura e orientada de acordo com a linha de identidade.^(55,58) O desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade (SD1) descreve a variabilidade de curto prazo e é consequente à arritmia sinusal respiratória. Apresenta correlação estreita com o método linear RMSSD e por isto pode ser considerado um índice de atividade parassimpática.

O desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de base (SD2) descreve a variabilidade de longo prazo e por isto é relacionado com outros índices que também

tem as mesmas características, como o SDNN. A relação SD1/SD2 representa a razão entre as alterações de curto prazo e as de longo prazo.^(58,55)

b) Entropia aproximada: foi desenvolvida por Pincus (1995), para a análise da VFC de séries temporais relativamente curtas, no mínimo 100 amostras, quando gravações de longa duração e livre de ruídos são difíceis de serem adquiridas. Ela mede a complexidade ou irregularidade de um sinal. Valores amplos denotam alta irregularidade ou alto nível de complexidade e valores pequenos indicam uma maior regularidade e por consequência menor complexidade.⁽⁸⁰⁾

O valor da entropia aproximada depende de 3 parâmetros: da extensão “m” dos vetores u_i , do valor de tolerância “r” e da extensão “N” que corresponde ao número de intervalos RR medidos.⁽⁸¹⁾

São escolhidas sequências (ou padrão) de tamanho “m” dentro da série temporal de intervalos RR. Duas sequências são consideradas similares se as diferenças entre pares de medidas correspondentes nas sequências forem menores que o padrão de tolerância “r”. Este é calculado como uma fração do desvio-padrão dos dados obtidos (SDNN).^(80,81)

A contagem média para $C_m(r)$ é a fração dos padrões de tamanho m que se assemelham ao padrão com mesmo comprimento na série analisada. O cálculo do $C_m(r)$ pode ser realizado para um determinado tamanho m ou para o tamanho incrementado $m+1$. A entropia aproximada corresponde a diferença logarítmica das contagens médias para m e $m+1$, o que equivale ao logaritmo natural da prevalência relativa de padrões repetitivos de tamanho m, comparados com aqueles de comprimento $m+1$.⁽⁸⁰⁾ Ela

quantifica a probabilidade logarítmica de que padrões próximos de tamanho m continuarão próximos para $m + 1$. Séries temporais mais regulares, que tem como exemplo extremo aquelas com comportamento sinusoidal, apresentam uma maior probabilidade de que os padrões se continuem próximos, tendo como resultado menores valores de entropia. Séries com comportamento mais aleatório, ao contrário, fazem com que esta probabilidade se aproxime de zero, levando a valores maiores de entropia aproximada.^(80,82)

A entropia aproximada parece estar relacionada à modulação vagal e apresenta uma correlação significativa com o componente HF da potência espectral. É considerada um método não-linear de mensuração da atividade vagal sobre o coração.⁽⁷⁹⁾

O sistema cardiovascular pode, em situações fisiológicas como o envelhecimento, ou mesmo patológicas, como o infarto do miocárdio, sofrer uma mudança nos seus parâmetros e/ou condições iniciais do sistema, passando de um estado de alta complexidade, irregular e caótico, para um estado de baixa complexidade, mais previsível ou regular, portanto não caótico. A medida da entropia aproximada nos dá uma ideia da complexidade da dinâmica dos fatores subjacentes às alterações na VFC.^(80,83)

Na maioria das vezes a entropia aproximada fornece resultados que implicam em uma irregularidade maior do que o real.⁽⁶³⁾

c) Entropia amostral: A interpretação e uso da entropia amostral são os mesmos da entropia aproximada. No entanto a dependência no parâmetro de

tolerância “r” e no número de intervalos RR medidos é diferente. Os valores de entropia amostral diminuem uniformemente com o aumento de “r”, são relativamente independentes do número de intervalos RR, a não ser quando o número destes for muito baixo, o que torna sua confiabilidade estatística baixa. A entropia aproximada e a entropia amostral produzem os mesmos resultados quando o número de “r” e “N” são suficientemente grandes. No entanto, a última proporciona uma maior estimativa de complexidade de uma série que a entropia aproximada.

Os métodos de mensuração de entropia aumentam uniformemente com aumento da irregularidade, o que nem sempre significa complexidade. Complexidade é associada também com uma riqueza estrutural, o que proporciona certa regularidade do sinal, quando medida por estes métodos. Pacientes com condições que apresentam uma marcada irregularidade dos batimentos cardíacos, como aqueles com fibrilação atrial, terão resultados condizentes com alta entropia, o que poderia ser enganoso se fossem interpretados como sendo mais saudáveis.⁽⁶³⁾

d) Entropia multiescalar: Este método quantifica o grau de imprevisibilidade de uma série temporal de intervalos RR através da medida da entropia. Primeiramente a série é dividida em segmentos não sobreponíveis de igual extensão (“coarse-graining”), sendo calculado o vetor médio de cada segmento. O processo é repetido para segmentos de tamanhos diferentes (escalas). A entropia é então calculada para cada segmento da série, daí o nome entropia multiescalar.⁽⁸³⁾

Este método permite encontrar baixos valores de complexidade tanto em sinais altamente regulares (sinais com alta periodicidade), como naqueles altamente irregulares (ruídos aleatórios não autocorrelacionados), mostrando que sistemas nos dois extremos do espectro de entropia não são complexos.⁽⁸³⁾

e) Análise das flutuações depuradas de tendências (DFA-detrended fluctuation analysis):

Um dos problemas encontrados na análise da variabilidade da frequência cardíaca é que a séries temporais de batimentos cardíacos são não-estacionárias. Estímulos externos influenciam no comportamento errático da frequência cardíaca.⁽⁸³⁾ A análise das flutuações depuradas de tendências é um método desenvolvido com a finalidade de separar as flutuações nos batimentos cardíacos ocasionadas por estímulos externos daqueles relacionados as propriedades intrínsecas da interação sistema nervoso autônomo-coração. DFA mede a correlação dentro do sinal, extraída para diferentes escalas.

Primeiro é realizada a integração da série temporal de RR. Este é dividido em segmentos de mesma extensão que são submetidos à um processo de regressão linear através do método dos quadrados mínimos com a finalidade de remover as tendências dentro de cada segmento.⁽⁸¹⁾

DFA indica a presença de escalas fractais e as flutuações podem ser caracterizadas pelo expoente alfa (α). Diferentes valores de α indicam o seguinte:

$\alpha = 1,5$: Ruído marrom (integral do ruído branco).

$1 < \alpha < 1,5$: Diferentes tipos de ruídos

$\alpha = 1$:	1/f ruído (ruído rosa)
$0,5 < \alpha < 1$:	Valores elevados são provavelmente seguidos por valores elevados e vice-versa
$\alpha = 0,5$:	Ruído branco
$0 < \alpha < 0,5$:	Valores elevados são provavelmente seguidos por valores baixos e vice-versa

Na DFA as correlações são divididas em flutuações de curta-duração e longa-duração, obtidas de N (número de batimentos) entre 4 e 16 e entre 16 e 64, respectivamente.⁽⁸¹⁾

f) Dimensão de correlação: Um dos métodos não-lineares empregados na avaliação da variabilidade da frequência cardíaca é a dimensão de correlação, que estatisticamente mensura a geometria da nuvem de pontos ou do atrator obtido no espaço de fase.⁽⁸⁴⁾

A dimensão de correlação proporciona informações sobre o número de componentes funcionais independentes necessários para caracterizar o sistema estudado e o grau de acoplamento não-linear entre seus componentes, ou seja, ela mede o número mínimo de variáveis dinâmicas necessárias para modelar este sistema. A dimensão de correlação fornece uma estimativa do grau de complexidade ou estranheza de uma série temporal, podendo ser mensurada em series temporais curtas e não estacionárias.^(79,81)

Nos sistemas biológicos ela está relacionada ao grau de liberdade de um sistema, ou seja, à sua capacidade de resposta adaptativa. No coração a dimensão de correlação

aumenta quando aumenta a VFC, denotando um maior tônus vagal e diminui quando há prevalência do componente simpático.⁽⁷⁹⁾

g) Gráfico de Recorrência: O gráfico de recorrência é uma técnica empregada na análise de dados não-lineares. Foi primeiramente introduzido por Eckemann et al. em 1987 e baseia-se na construção de um gráfico no qual os elementos da matriz correspondem às vezes em que os estados de uma trajetória de um sistema dinâmico encontram-se em áreas próximas no espaço de fase. Recorrências são encontradas comumente nos processos naturais, tanto nos periódicos (ex. sazonais ou ciclos de Milankovich) como nos irregularmente cíclicos (ex. Fenômeno do El Niño). Constituem-se em uma propriedade fundamental dos sistemas dinâmicos determinísticos e caóticos.⁽⁸⁵⁾

O gráfico de recorrência permite investigar a trajetória m-dimensional no espaço de fase através da construção bidimensional da representação de suas recorrências. Nele ambos os eixos são representativos da variável tempo.

Quando dois pontos de uma trajetória se encontram dentro de uma distância previamente estabelecida (limiar de recorrência) é marcado na matriz gráfica um ponto preto, por ser então caracterizada uma recorrência.

O objetivo fundamental do gráfico de recorrência é a visualização de trajetórias com espaço de fase de mais alta dimensão. A inspeção visual das peculiaridades desta construção gráfica permite inferir sobre o comportamento destas trajetórias e conseqüentemente do sistema estudado. Esta técnica pode ser aplicada na análise de dados com presença de ruídos, bem como em dados não estacionários e de curta

duração.⁽⁸⁵⁾ O gráfico de recorrência mostra padrões analisados em larga escala, chamados tipológicos, e em pequena escala, conhecidos como textura.

A análise visual, apesar de permitir a observação de determinadas características dos gráficos, é sujeita a diferentes interpretações dada à subjetividade na identificação dos vários modelos e estruturas encontradas.⁽⁸⁵⁾ Para sobrepujar esta dificuldade metodológica foram propostas medidas de quantificação de recorrência. Elas funcionam como medidas de complexidade baseadas na estrutura das linhas diagonais encontradas na matriz.⁽⁸⁵⁾

O primeiro método é a taxa de recorrência que é simplesmente a razão entre uns e zeros (pretos e brancos) no gráfico de recorrências, excluindo-se a linha de identidade.⁽⁸¹⁾ É uma medida da densidade relativa dos pontos de recorrência e é relacionado à soma de correlação.⁽⁸⁵⁾ Descreve a probabilidade com que um estado recorra à sua vizinhança no espaço de fase.⁽⁸⁶⁾

As medidas de quantificação de recorrência subsequentemente descritas são baseadas no histograma das linhas diagonais. Processos com comportamento estocástico ou caótico, não levam a formação de linhas diagonais ou constroem linhas mais curtas. Processos determinísticos são acompanhados de linhas diagonais mais longas e apresentam menor quantidade de pontos isolados.⁽⁸⁶⁾

A divergência (DIV) corresponde ao inverso da linha diagonal de maior extensão. Esta medida é relacionada a divergência exponencial da trajetória do espaço de fase. Linhas diagonais de menor extensão são encontradas em situações onde ocorre uma separação mais precoce das trajetórias ocasionando valores maiores da divergência.⁽⁸⁶⁾

O determinismo é a razão entre os pontos de recorrência que formam as linhas diagonais (a partir de um número mínimo de linhas que se deseja contabilizar) e todos os pontos de recorrência. Está relacionado ao grau de previsibilidade do sistema.

A média de extensão das linhas diagonais corresponde ao tempo médio em que dois segmentos da trajetória de um sistema encontram-se próximos o que pode ser interpretado como o tempo de predição médio.

A entropia de Shannon da distribuição de frequências das extensões das linhas diagonais reflete a complexidade da estrutura determinística de um sistema. Quanto maior a entropia mais complexo é o sistema estudado.⁽⁸⁶⁾

h) Análise simbólica: Este método não-linear de análise da VFC consiste principalmente na transformação de uma série temporal de intervalos RR em padrões curtos, de 3 batimentos, sua classificação e avaliação da sua frequência de recorrência.

Uma série temporal de RR pode ser uniformemente distribuída em 6 níveis (níveis 0 a 5) (Figura 9).⁽⁷⁴⁾ Padrões de extensão 3, contendo os símbolos representativos dos níveis são usualmente construídos (Figura 9). A entropia de Shannon é então calculada para quantificar a complexidade do padrão de distribuição.

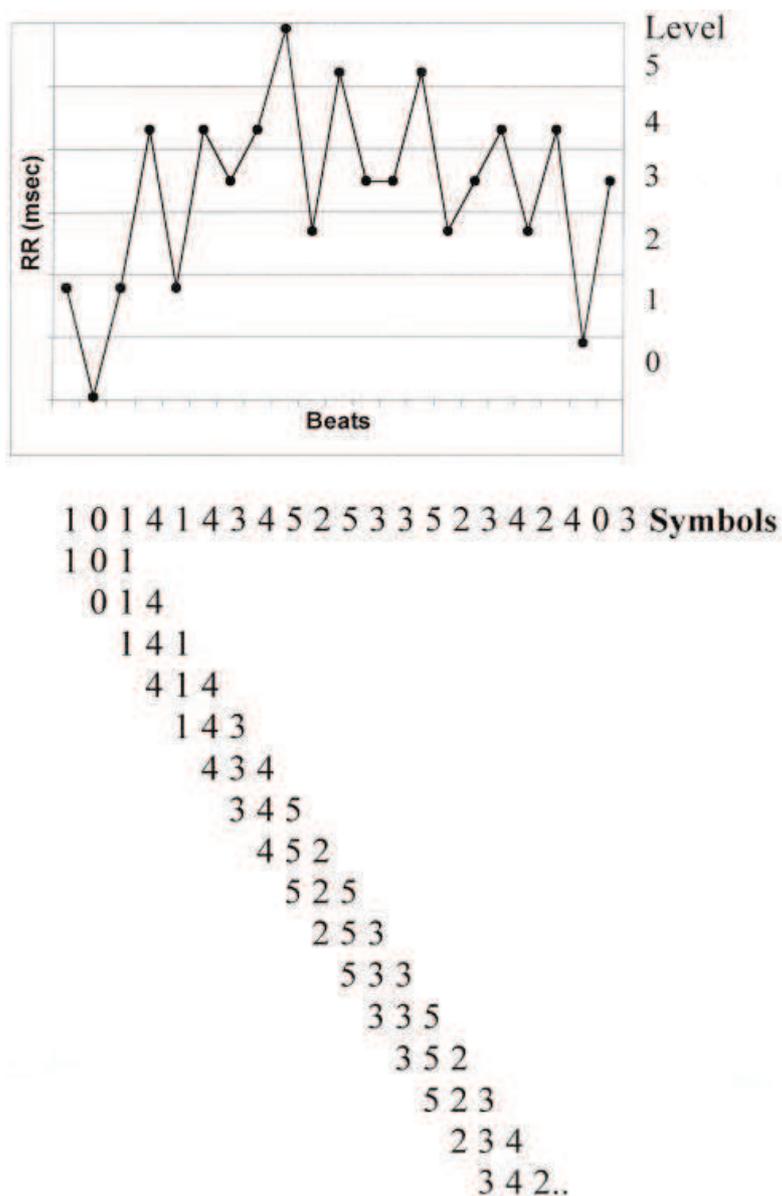


Figura 9. Ilustração sintética do método da análise simbólica. Uma série RR foi distribuída uniformemente em 6 níveis (1 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número), sendo então construídos modelos com extensão de 3 símbolos.⁽⁷⁴⁾

Os padrões são agrupados em três categorias: 1- padrões onde não ocorre variação (0V- os 3 símbolos são iguais) 2- padrões com uma variação (1V- 2 símbolos

consecutivos são iguais e o outro é diferente) 3- padrões com 2 variações (2V- todos os símbolos são diferentes do símbolo prévio).⁽⁸⁷⁾

O padrão 0V indica modulação simpática e o 2V modulação parassimpática. O padrão 1V não está associado a modulação de nenhum dos ramos do SNA.⁽⁸⁷⁾

2.2.3- Aplicações Clínicas

A análise da VFC tem sido usada para investigar a função autonômica e quantificar o risco em uma gama de doenças cardíacas e não-cardíacas.⁽⁸⁸⁾ Uma menor VFC representa um dos mais fortes preditores independentes de mortalidade nos pacientes sobreviventes de um IAM.⁽⁶⁹⁾ Em alguns pacientes durante a fase aguda do infarto do miocárdio a variabilidade da frequência cardíaca encontra-se diminuída e está relacionada à presença de alterações clínicas e hemodinâmicas que denotam maior gravidade, podendo ser usada como instrumento para estratificação de risco nestes pacientes.⁽⁸⁹⁾

Foi demonstrado que a variabilidade reduz em média para 25 a 50 % dos valores normais e que após três meses atinge um patamar de estabilidade, embora em valores abaixo do normal.⁽⁸⁹⁾ A causa desta baixa variabilidade da frequência cardíaca não está bem estabelecida, porém, parece estar relacionada à diminuição da atividade vagal e/ou ao aumento da atividade simpática atuando sobre o coração.⁽⁹⁰⁾

O aumento da atividade simpática evidenciada pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca pode ser prejudicial nas fases iniciais do remodelamento cardíaco, quando a formação do tecido cicatricial não está completada, levando a dilatação do coração.⁽⁹¹⁾ Relaciona-se também a uma maior propensão ao desenvolvimento de arritmias malignas, inclusive à morte súbita.⁽⁹²⁾

O primeiro estudo que mostrou que um índice de VFC era um forte preditor de mortalidade em sobreviventes de um infarto agudo miocárdio, foi realizado na década de 80. Pacientes que apresentavam valores de SDNN menores que 50 ms, tinham um risco relativo de morte 5,3 vezes maior que pacientes com valores acima de 100 ms.⁽⁹³⁾

Farrel et al.⁽⁹⁴⁾ estudando pacientes com infarto do miocárdio antes da alta hospitalar concluíram que uma menor VFC avaliada através do índice triangular, associada ou não a presença de potenciais tardios no ECG de alta resolução e de formas ventriculares repetitivas no Holter de 24 horas, era um forte preditor de mortalidade e de desenvolvimento de eventos arrítmicos.

Em 715 pacientes estudados 2 semanas após a oclusão coronária, Bigger et al.⁽⁹⁵⁾ encontraram uma forte associação entre mortalidade e valores baixos do poder espectral total e dos componentes de frequência ultra-baixa e de frequência muito-baixa. Esta associação se estendeu para todos os componentes do poder espectral quando analisada após um ano do evento coronariano.⁽⁹⁶⁾

O estudo ASTRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) avaliou a VFC em 1284 pacientes com até 28 dias após um infarto agudo do miocárdio, através do Holter de 24 horas. Foi demonstrado que indivíduos com valores de SDNN < 70 ms apresentavam um risco multivariado de morte cardíaca significativo (3,2 (95% IC 1,42-7,36)).⁽⁹⁷⁾

Em metanálise avaliando a associação entre VFC e mortalidade após infarto do miocárdio, Buccelletti et al encontraram que pacientes com SDNN menor que 70 ms, obtidos através de gravações de Holter de 24 horas apresentavam uma mortalidade em 3 anos quatro vezes maior que aqueles com SDNN superior a 70 ms.⁽⁹⁸⁾

O estudo CARISMA (cardiac arrhythmias and risk stratification after myocardial infarction) mostrou que a redução da VFC, medida tardiamente após o infarto do miocárdio (6 meses), através dos índices desvio-padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN), componentes VLF e HF da potência espectral, expoente da escala fractal e turbulência da frequência cardíaca, foi o mais importante preditor de evolução para eventos arrítmicos fatais e não fatais. Os mesmos índices, com exceção do expoente da escala fractal, não tiveram o mesmo desempenho quando medidos no primeiro mês após o infarto do miocárdio.⁽⁹⁹⁾

Kuntz et al.⁽¹⁰⁰⁾ encontraram uma baixa variabilidade da frequência cardíaca, avaliada por métodos no domínio do tempo e da frequência, em pacientes no 2º e 7º dia de evolução do infarto agudo do miocárdio. Todos os pacientes haviam sido submetidos à recanalização mecânica ou química e estavam em uso de beta-bloqueadores.

Alguns estudos designados para avaliar se estratégias terapêuticas mais recentes, como o uso mais extensivo de beta-bloqueadores e a revascularização miocárdica, haviam mudado o perfil de risco dos pacientes sobreviventes de infarto agudo do miocárdio, mostraram que o SDNN foi incapaz de prever a ocorrência de morte súbita.^(101,102) Nos pacientes submetidos à revascularização precoce a VFC parece não estar diminuída, talvez mostrando que este método tenha se tornado obsoleto na era da revascularização percutânea primária.⁽¹⁰³⁾

Os métodos que medem a variabilidade entre batimentos adjacentes, os quais refletem o controle vagal relacionado à respiração (componente HF da potência espectral, pNN50 e rMSSD) não tem mostrado associação com a evolução após o infarto do miocárdio. Isto talvez seja consequente à alta prevalência de ritmos erráticos, ofuscando a variabilidade relacionada ao componente vagal do SNA.⁽⁵⁹⁾

Pacientes com doença arterial coronária crônica apresentam uma depressão da VFC.⁽¹⁰⁴⁾ Mesmo os episódios isquêmicos são mais comuns nos pacientes com baixa variabilidade da frequência cardíaca. Os pacientes que apresentam um aumento na VFC com o uso de betabloqueador também passam a apresentar um melhor prognóstico. A supressão completa dos episódios isquêmicos no Holter de 24 horas, associada à uma melhora da variabilidade identifica os pacientes com uma evolução mais favorável.⁽¹⁰⁵⁾

Pacientes com baixa VFC obtida através de métodos não-lineares no pré-operatório de revascularização miocárdica, apresentam maior mortalidade e uma maior chance de desenvolver complicações no pós-operatório.⁽¹⁰⁶⁾

A incidência e progressão da insuficiência cardíaca estão associadas com uma disfunção do sistema nervoso autônomo. Tipicamente ocorre um aumento na atividade do sistema nervoso simpático e da liberação adrenal de catecolaminas e um decréscimo da ação do sistema nervoso parassimpático. Estas alterações ocorrem independentemente da causa da falência cardíaca e vários mecanismos estão envolvidos em sua gênese. São associadas com uma maior predisposição ao desenvolvimento de arritmias ventriculares e morte súbita.^(107,108)

A VFC, quando empregados os métodos no domínio do tempo, encontra-se deprimida em pacientes portadores de insuficiência cardíaca quando comparado com indivíduos saudáveis. Esta depressão é maior em pacientes com classe funcional III-IV (NYHA), em pacientes com valores menores de fração de ejeção do VE, nos diabéticos e em pacientes que apresentam taquicardia ventricular na monitorização Holter.⁽¹⁰⁹⁾ O estudo da VFC é um método importante na avaliação do risco e do efeito dos vários tratamentos empregados nestes pacientes.

Uma redução nos valores de SDNN, colhido de séries temporais de longa duração (Holter de 24 horas) constitui-se no mais forte preditor de morte em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda diminuída e classe funcional I-III (NYHA).⁽¹¹⁰⁾ Valores de LF menores ou igual a 13 ms^2 , durante respiração controlada, são fortes preditores de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca.⁽¹¹¹⁾ A diminuição da VFC tem um valor prognóstico independente, tanto em pacientes com insuficiência cardíaca de causa isquêmica como nos portadores de miocardiopatia dilatada idiopática.⁽¹¹²⁾

Em um estudo, os pacientes portadores de insuficiência cardíaca que apresentaram morte cardíaca súbita apresentaram valores mais baixos do componente LF da potência espectral, enquanto os pacientes que apresentaram morte por falência de bomba tiveram depressão do componente VLF.⁽¹¹³⁾

O SNA desempenha um papel importante no controle da pressão arterial e no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica. A análise da VFC é usada como método não invasivo com a finalidade de estudar a influência dos dois componentes do SNA sobre o coração e pode trazer benefícios na compreensão do papel destes na patogênese da hipertensão arterial sistêmica. A VFC, obtida por métodos no domínio do tempo e da frequência, encontra-se reduzida em homens e mulheres hipertensos quando comparados com indivíduos normotensos.⁽¹¹⁴⁾ O declínio da VFC ocorre precocemente na evolução desta patologia, indicando que alterações na função do SNA precedem o desenvolvimento da hipertensão clínica.^(115,116) Estudos feitos durante o “tilt table test” mostram que estas alterações são causadas principalmente por um aumento no tônus simpático.⁽¹¹⁷⁾

Baixos valores do componente LF do poder espectral tem o poder em prever o desenvolvimento da hipertensão em homens previamente normotensos.⁽¹¹⁸⁾ Mesmo crianças com níveis mais elevados de PA sistólica e diastólica apresentam redução nos índices de VFC e abolição da variação circadiana que normalmente ocorre na VFC.⁽¹¹⁹⁾

Em pacientes recém-diagnosticados com hipertensão arterial existe uma associação entre baixa VFC e aumento do estresse oxidativo, embora não se saiba se esta seja a causa ou a consequência das alterações na pressão arterial e na VFC.⁽¹²⁰⁾ O tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina I leva a uma melhora das alterações autonômicas encontradas na hipertensão arterial, o mesmo ocorrendo com o treinamento físico.⁽¹¹⁷⁾

Uma das principais complicações do diabetes melitus tipo I e tipo II é a neuropatia. Possui distribuição anatômica, evolução e fisiopatologia peculiar, refletindo as alterações metabólicas e microvasculares que induzem a degeneração axonal das fibras nervosas de médio e grosso calibre.⁽¹²¹⁾ A sua forma cardíaca (neuropatia autonômica cardíaca) é consequente a lesões nas fibras nervosas que inervam o coração e vasos sanguíneos, o que ocasiona alterações no controle da frequência cardíaca e do tônus vascular. Ela é relacionada à duração do diabetes e aos níveis sanguíneos de glicose. No início costuma ser silenciosa e seu reconhecimento precoce é importante devido à sua associação com uma maior mortalidade.^(122,123)

As manifestações clínicas mais frequentes da neuropatia autonômica cardíaca são a taquicardia em repouso, hipotensão ortostática, intolerância ao exercício, labilidade cardiovascular perioperatória, infarto do miocárdio silencioso e mortalidade aumentada.⁽¹²³⁾

A VFC por ser um método não invasivo que avalia quantitativamente a atividade autonômica cardíaca, é usada para o diagnóstico do comprometimento cardíaco na neuropatia autonômica diabética.⁽¹²¹⁾ Pacientes com diabetes melitus apresentam um declínio mais rápido nos valores de SDNN e rMSSD, quando comparados com pessoas não diabéticas. Estas alterações aparecem precocemente na evolução do diabetes e são de caráter progressivo, o que confirmam ser o estudo da VFC um método complementar importante no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes.⁽¹²⁴⁾

Mesmo pacientes com intolerância à glicose ou com níveis glicêmicos de jejum entre 100-125 mg/dl, podem apresentar alterações na VFC, denotando um comprometimento precoce na influência autonômica sobre coração. Pacientes não-diabéticos, mas com aumento da resistência insulínica apresentam uma menor VFC, sugerindo que o aumento da relação atividade simpática/parassimpática seja responsável pela menor sensibilidade à insulina.⁽¹²⁵⁾

Tale e Sontakke⁽¹²⁶⁾ encontraram uma menor variabilidade da frequência cardíaca, medida tanto por métodos baseados no tempo quanto por métodos baseados na frequência, em pacientes diabéticos quando comparados com pacientes não diabéticos.

Spallone et al.⁽¹²⁷⁾ estudando a pressão arterial e a VFC através de métodos no domínio da frequência em pacientes diabéticos, encontraram uma menor queda noturna da pressão arterial, menores valores diurnos do componente de baixa-frequência (LF), menores valores noturnos do componente de alta-frequência (HF), menores valores diurnos da relação LF/HF e um menor decréscimo noturno da relação LF/HF, quando comparados com controles, concluindo que a menor queda noturna da pressão arterial estava associada a uma predominância do tônus simpático neste período o que poderia representar um fator de risco para eventos cardiovasculares nesta população.

Pacientes diabéticos que apresentam uma baixa VFC, avaliada tanto por métodos no domínio do tempo quanto no domínio da frequência, são mais propensos a apresentar eventos cardiovasculares relacionados a doença coronária.⁽¹²⁸⁾

A mortalidade pós-infarto do miocárdio em pacientes com diabetes melitus parece ser maior que nos pacientes sem diabetes e o estudo da VFC tem um papel importante na identificação dos pacientes de maior risco.⁽¹²⁹⁾

A depressão é uma doença mental que afeta pessoas de todas as idades e de todas as regiões do mundo. Indivíduos que apresentam depressão são mais propensos a apresentarem doenças cardiovasculares, com uma maior probabilidade de desenvolverem doença arterial coronária, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. Pouco se sabe sobre os mecanismos fisiopatológicos e possíveis biomarcadores envolvendo o sistema nervoso e o sistema cardiovascular. Um dos mecanismos fisiopatológicos característicos da depressão é a disfunção autonômica, que pode desempenhar um papel importante nesta interação entre o sistema cardiovascular e as alterações psíquicas.⁽¹³⁰⁾

A atividade vagal tem uma função inibitória na regulação dos sistemas alostáticos, ou seja, nas situações em que é desencadeada uma reação estressante.⁽¹³⁰⁾ Em determinadas condições como a depressão, ansiedade e estresse pós-traumático, há uma hipoatividade do córtex pré-frontal o que leva a um decréscimo em certos mecanismos inibitórios com conseqüente diminuição na atividade parassimpática, aumento da frequência cardíaca e diminuição da VFC.^(130,131)

Vários estudos evidenciaram a associação entre depressão e redução da VFC, embora não se possa descartar os efeitos farmacológicos diretos dos medicamentos antidepressivos sobre a ação autonômica no coração.⁽¹³⁰⁾ Este fato estaria em

consonância com alguns estudos que não encontraram diminuição da VFC em pacientes com depressão maior.⁽¹³²⁾ Outros estudos mostraram uma diminuição da reatividade autonômica em pacientes depressivos quando submetidos a determinadas tarefas.⁽¹³³⁾

Wazen et al.⁽¹³⁴⁾ estudaram a VFC em pacientes com transtorno bipolar na internação por quadros de mania e no momento da alta hospitalar, quando estes encontravam-se eufímicos. Os episódios de mania foram associados com uma maior frequência cardíaca e uma menor VFC. Estes achados estiveram presentes nos índices lineares, mas de modo mais substancial nos não-lineares.

Existe uma associação entre o medo prolongado com o aumento da frequência cardíaca e a diminuição na VFC, tanto durante o estado de vigília como durante o período de sono subsequente. A diminuição da VFC pode ser a via final comum ligando alterações psicopatológicas com as doenças cardiovasculares.⁽¹³¹⁾

A queda da VFC em pacientes após o infarto do miocárdio é maior naqueles que apresentam depressão, o que talvez possa estar relacionado à uma parte substancial do risco associado com a presença desta desordem psiquiátrica nos coronariopatas.⁽¹³⁵⁾ A atividade física regular é um instrumento importante na manutenção da saúde de um modo geral e é associada com a melhora da capacidade funcional em várias condições, como as doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes tipo II. Ajuda na prevenção da depressão e na melhora da autoestima.⁽¹³⁶⁾ Existem atualmente evidências de que estes efeitos benéficos são em parte devido a modificações na função do sistema nervoso autônomo.^(50,136) Mecanismos neurais são responsáveis pela resposta inicial ao exercício levando a modificações na frequência cardíaca e na pressão arterial.⁽⁵⁰⁾

Centros corticais, hipotalâmicos e mesencefálicos são responsáveis pela resposta cardiovascular inicial ao exercício, controlando as funções locomotoras,

cardiovasculares e ventilatórias. Com a continuação do exercício, sinais oriundos de baroreceptores e de receptores mecânicos e metabólicos localizados em grupos musculares ativos fornecem informações aos centros cardiovasculares cerebrais que vão regular a oferta e o consumo de oxigênio.⁽¹³⁶⁾

Esta resposta ocorre através de vias eferentes parassimpáticas (vagas) e simpáticas, levando a uma ativação simpática, aumento da frequência e contratilidade cardíaca, vasoconstrição na musculatura inativa e vasodilatação nos grupos musculares em atividade. O aumento da frequência cardíaca ocorre por conta da estimulação neural ou por aumento de catecolaminas circulantes.^(50,136)

A atividade física regular resulta em uma melhora do balanço autonômico cardíaco com atenuação da atividade do sistema nervoso simpático, aumento do tônus vagal e melhora da sensibilidade baroreflexa. Indivíduos bem condicionados fisicamente apresentam uma menor frequência cardíaca em repouso quando comparados com pessoas sedentárias.⁽⁵⁰⁾ Estas modificações autonômicas estão relacionadas a várias alterações fisiológicas benéficas como redução dos níveis pressóricos, melhora da função endotelial, da função cardíaca e da resistência insulínica, diminuição da obesidade, aumento do volume plasmático e da massa de hemoglobina e melhora da função renal-adrenal.⁽¹³⁶⁾

A atividade física regular tem o potencial de reverter a disfunção autonômica e a redução da atividade baroreflexa que acompanha o envelhecimento.⁽¹³⁷⁾ Exercícios de moderada intensidade melhoram a diminuição da VFC associada à menopausa.⁽¹³⁸⁾

O treinamento físico tem sido usado no tratamento de doenças cardíacas, acreditando-se que o aumento da sensibilidade reflexa e da VFC estejam relacionados à prevenção da morte súbita.⁽¹³⁶⁾

Existe uma correlação entre as concentrações plasmáticas de catecolaminas após exercícios com índices lineares de VFC e parâmetros não-lineares relacionados as características complexas e fractais dos batimentos cardíacos, em especial o expoente de Lyapunov.⁽¹³⁹⁾

O condicionamento físico, através de exercícios aeróbicos, leva a um aumento da VFC, medida tanto por métodos no domínio do tempo quanto no domínio da frequência, indicando um aumento da atividade vagal, o que poderia trazer efeitos benéficos sobre o perfil de risco cardiovascular.^(50,140)

Takakura et al.⁽¹⁴¹⁾ demonstraram que o estudo da VFC, efetuado por meio do gráfico de recorrências, é um instrumento valioso na análise da re-inervação do coração, em pacientes que foram submetidos ao transplante cardíaco. Esta começou a se desenvolver aproximadamente 18 meses após a cirurgia.

Em outro estudo, a VFC mostrou-se deprimida em recém-nascidos com insuficiência respiratória que não conseguiram ser extubados em comparação com aqueles que foram extubados com sucesso.⁽¹⁴²⁾

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Casuística

Trata-se de um estudo Transversal. A amostra foi composta por 27 indivíduos hansenianos e 27 indivíduos aparentemente saudáveis. Primeiramente, antes de incluir os participantes candidatos a participarem da pesquisa, foi realizada uma Avaliação Médica, junto a um médico cardiologista, para confirmar a ausência de estados mórbidos que pudessem alterar a resposta normal do coração as alterações no tonus autonômico e com isto a variabilidade da frequência cardíaca. O projeto foi aprovado

pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 31311414.7.0000.5494) e todos os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário (ANEXO).

3.2 Critérios de Inclusão

- a. Pacientes com diagnóstico prévio de hanseníase.
- b. Pacientes não hansenianos de mesmo sexo e com idades semelhantes (até 3 anos de diferença) aos seus pares hansenianos.

3.3- Critérios de Exclusão

- a. Pacientes portadores de doenças cardíacas ou outras que pudessem prejudicar a resposta normal do coração as alterações no tônus autonômico e com isto a VFC.
- b. Pacientes que faziam uso de medicamentos que poderiam influenciar a VFC.
- c. Fumantes e etilistas habituais.

3.4 Protocolo de Gravação da Frequência Cardíaca

Todos os participantes foram submetidos à gravação da frequência cardíaca utilizando o Computador de Treino Polar RS800CX.

As gravações dos pacientes portadores de hanseníase foram realizadas no CREDESH- Centro de Referência Nacional em Hanseníase / Dermatologia Sanitária, na cidade de Uberlândia, Minas Gerais. As gravações dos controles foram feitas na Santa Casa de Fernandópolis e na Unidade de pronto-atendimento (UPA) de Fernandópolis. A aquisição dos dados foi feita sob o mais rigoroso silêncio e com a temperatura

ambiente ajustada em 20 graus centígrados, sendo que os participantes foram orientados a permanecer dez minutos em repouso previamente à gravação.

A aquisição do sinal da atividade elétrica cardíaca foi feita por eletrodos conectados a uma cinta elástica colocada na face anterior do tórax, na altura do apêndice xifoide. Os sinais foram transmitidos pelo Transmissor Polar WearLink® W.I.N.D ao Computador de Treino Polar RS800CX, instalado no pulso do participante.

Os participantes estavam em repouso e na posição supina. A duração da gravação foi de vinte minutos sendo os dados posteriormente transferidos a um microcomputador portátil Dell Vostro 3300® via adaptador IrDA USB Polar® e inseridos no “software” Pró-trainer 5 onde foram submetidos à filtragem para exclusão de erros. Subsequentemente os dados foram inseridos no aplicativo Microsoft Office excel 2007 onde sofreram uma filtragem manual com a finalidade de excluir os valores aberrantes (outliers). Os primeiros 1000 intervalos RR foram selecionados para análise da variabilidade da frequência cardíaca.

A análise da VFC foi realizada utilizando-se o software Kubios Premium HRV desenvolvido pelo Grupo de Análise de Biosinais e Imagem Médica (BSAMIG) do Departamento de Física da Universidade de Kupio, Finlândia.

3.5 Índices e Variabilidade da Frequência Cardíaca

3.5.1 Índices Lineares

a. SDNN- Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em 20 minutos, expresso em ms;

b. SDANN- Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;

- c. SDNNindex- Média do desvio-padrão dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;
- d. rMSSD- raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, expresso em ms;
- e. PNN50- Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 ms;
- f. VLF- Componente de muito baixa frequência (0,004-0,04 Hz) da potência espectral, em valores absolutos (expresso em ms^2);
- g. LF- Componente de baixa frequência (0,04-0,15 Hz) da potência espectral, em valores absolutos (expresso em ms^2) e em valores normalizados (n.u.);
- h. HF- Componente de alta frequência da potência espectral (0,15-0,4 Hz), em valores absolutos (expresso em ms^2) e em valores normalizados (n.u.);
- i. Relação LF/HF.

3.5.2 Índices Não-Lineares

- a. Plotagem de Poincaré (SD1,SD2, e SD1/SD2);
- b. Entropia aproximada;
- c. Entropia amostral;
- d. Entropia multiescala;
- e. Análise das flutuações depuradas de tendências (Alfa 1, alfa 2);
- f. Dimensão de Correlação;
- g. Análise simbólica.

3.6 Análise Estatística

As comparações entre os grupos foram feitas através do teste T de Student e pelo método não-paramétrico de Mann-Whitney. Admitiu-se erro alfa de 5%. Valores de P menores ou iguais a 0,05 foram interpretados como significantes.

4. RESULTADOS

A Tabela 3 mostra a média de idade e do peso dos portadores de hanseníase e do grupo controle. As formas clínicas e vários tratamentos empregados nos pacientes doentes são mostrados na Quadro 1.

Tabela 3. Média de idade e peso do grupo controle e dos portadores de hanseníase.

Variáveis	Controles (N=27)	Hansenianos (N=27)	Valor-P
Sexo (M/F)	18/9	20/7	0,5691*
Idade (anos)	49,3	49,5	0,9573**
Peso (kg)	77,79259	70,88519	0,06**

Kg = quilogramas; M = masculino; F = feminino; *teste Fisher; **teste t não pareado; P< 0,05.

Quadro 1. Formas clínicas e tratamentos empregados nos pacientes portadores de hanseníase.

I. CMS	Virchowiana Boderline- Poliquimioterapia
--------	------------------------------------------

II. ZRSL	Virchowiana- Eritema Nodoso Hansênico- Poliquimioterapia, Talidomida e Pentoxifilina
III. GES	Virchowiana- Poliquimioterapia
IV. MAS	Dimorfa- Neurite Pós-Alta
V. FBO VFC	Virchowiana- Reação Tipo II- Talidomida, Prednisona, Amtriptilina E Poliquimioterapia Reação Tipo II- Talidomida, Prednisona, Amtriptilina E Poliquimioterapia
VI. FPA	Virchowiana- Poliquimioterapia, Prednisona e Pentoxifilina
VII. DSGO	Virchowiana- Poliquimioterapia e Pentoxifilina
VIII. AAS	Dimorfa -Virchowiana- Poliquimioterapia
IX. GS	Virchowiana- Poliquimioterapia, Talidomida E Pentoxifilina
X. LFN	Virchowiana- Reação Tipo II- Poliquimioterapia, Talidomida, Prednisona Pentoxifilina
XI. JMS	Virchowiana- Poliquimioterapia
XII. AMM	Virchowiana- Reação Tipo II- Moxifloxacino, Claritromicina e Minociclina
XIII. ESO	Dimorfa-Tuberculóide-Multibacilar-Reação Tipo I- Poliquimioterapia e Prednisona
XIV. RES	Virchowiana- Poliquimioterapia
XV. JFA	Virchowiana- Rifampicina, Ofloxacina, Minociclina e Pentoxifilina
XVI. MSN	Virchowiana- Poliquimioterapia, Dapsona, Clofazimina e Pentoxifilina
XVII. JBAS	Virchowiana- Reação Tipo II- Rifampicina, Ofloxacino, Minociclina, Pentoxifilina e Talidomida
XVIII. AGC	Dimorfa-virchowiana- Prednisona, Pentoxifilina
XIX. JAVA	Virchowiana- Poliquimioterapia Sem Dapsona e Ofloxacino
XX. MHF	Virchowiana- Celestone e Pentoxifilina
XXI. LVA	Virchowiana- Celestone e Pentoxifilina
XXII. LC	Virchowiana- Reação Tipo I- Poliquimioterapia, Pentoxifilina e Prednisona
XXIII. VMB	Dimorfa-Virchowiana- Rifampicina, Ofloxacino e Minociclina
XXIV. MAD	Virchowiana- Poliquimioterapia, Dapsona e Pentoxifilina
XXV. MRSA	Borderline- Virchowiana- Moxifloxacino, Claritromicina e Minociclina
XXVI. VCR	Dimorfa-Virchowiana-Reação Tipo I- Poliquimioterapia e Prednisona

Tabela 4. Variáveis no domínio do tempo e da frequência em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.

	(N=27)	(N=27)	
Domínio do Tempo			
Média FC	68,6±7,5	73,7±11,5	0,0573
Média RR	884,9±92,4	833,6±132,9	0,1053
SDNN	38,6±13,2	37,1±17,2	0,7266
RMSSD	21,6±11,5	22,0±14,9	0,9238
PNN50	4,6±9,7	6,9±11,0	0,4131
RR tri index	10,5±3,3	9,4±3,7	0,258
TINN (ms)	202,2±61,7	193,8±85,7	0,6807
Domínio da Frequência			
VLF ms ²	815,2±546,4	798,1±650,7	0,9171
LF ms ²	404,5±407,6	405,1±467,5	0,9956
HF ms ²	227,7±318,7	237,8±277,2	0,9024
VLF log	6,5±0,6	6,2±1,1	0,2245
LF log	5,7±0,8	5,4±1,2	0,3805
HF log	66,4±12,9	65,8±21,1	0,8201
LF nu	1447,7±1166,0	1441,8±1241,5	0,5797
HF nu	33,5±12,9	34,1±21,1	0,5797

Valores expressos em média±desvio padrão; SDNN: desvio-padrão de todos intervalos RR normais; FC: frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; **NN50: número de intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 ms**; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com duração maior que 50 ms; **SADNN: desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada 5 minutos**; SDNN index: média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos; TINN: largura da linha de base do histograma RR obtido através da interpolação triangular; VLF: componente de frequência muito baixa da potência espectral; LF: componente de frequência baixa da potência espectral; HF: componente de frequência alta da potência espectral; ms: milissegundos; ms²: milissegundos ao quadrado; log: logaritmo; nu: unidades normalizadas; P<0,05.

Tabela 5. Variáveis no domínio não linear em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.

Valores expressos em média±desvio padrão; SD1: desvio padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade; SD2: desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade; ApEn: entropia aproximada; SampEn: entropia amostral; DFA: análise das flutuações depuradas de tendências; CorrDim2: correlação da dimensão 2; MSE: entropia multiescalar; P<0,05.

VFC	Controles (N=27)	Pacientes (N=27)	Valor P
Domínio não linear			
SD1	15,3±8,1	15,5±10,5	0,9237
SD2	52,1±17,3	49,8±22,6	0,6733
SD2/SD1 ratio	3,7±1,1	3,9±1,5	0,6997
ApEn	1,3±0,02	1,3±0,2	0,7642
SampEn	1,4±0,2	1,4±0,3	0,9188
DFA1	1,2±0,2	1,2±0,3	0,6154
DFA2	0,9±0,1	0,9±0,2	0,7634
CorrDim2	1,2±1,2	1,5±1,6	0,5846
MSE-1	1,4±0,2	1,4±0,3	0,9188
MSE-5	1,5±0,2	1,5±0,2	0,2730
MSE-10	1,6±0,2	1,5±0,2	0,0971
MSE-15	1,6±0,3	1,5±0,3	0,3521
MSE-20	1,6±0,3	1,6±0,2	0,5511

As Tabelas 4 e 5 expõem as variáveis estudadas na análise da VFC. As médias amostrais foram previamente submetidas a um teste de homogeneidade de variâncias

(estatística F). Quando as variâncias foram iguais, a comparação entre as amostras foi feita utilizando-se o teste t de student para variâncias iguais, empregando-se o teste t de student para variâncias desiguais e o teste de Mann-Whitney quando as amostras apresentaram variâncias diferentes. Nota-se que não foram encontradas diferenças significantes entre o grupo de portadores de hanseníase e o grupo controle, em nenhuma das variáveis obtidas. A Tabela 6 mostra que usando a metodologia da Análise simbólica, não foram encontradas diferenças significantes entre os valores obtidos nos indivíduos portadores de hanseníase e os valores referentes aos controles.

Tabela 6. Resultados encontrados na análise simbólica em controles comparativamente a pacientes portadores de hanseníase.

Variáveis	Controles (N=27)	Pacientes (N=27)	Valor P
Soma	3354,2±2277,5	3321,0±2735,2	0,9616
0V%	16,8±12,8	27,7±29,6	0,5680
1V%	49,2±68,3	40,4±49,4	0,5911
2V%	46,9±15,4	41,0±23,3	0,5001
Entropia base 2	-5,1±1,2	-4,6±2,1	0,7936
Entropia base 10	-1,5±0,4	-1,3±0,7	0,7541

Valores expressos em média±desvio padrão; 0V: nenhuma variação; 1V: uma variação; 2V: duas variações. Teste t não pareado; P<0,05.

5. DISCUSSÃO

Alterações da regulação autonômica são descritas em várias doenças que afetam o sistema nervoso diretamente bem como outros sistemas, como o cardiovascular. Muitas vezes são deflagrados sintomas, não muito característicos, obrigando o uso de testes mais detalhados para avaliar a função do SNA. Vários métodos são atualmente empregados com esta finalidade. Alguns deles são baseados na deflagração de reflexos cardiovasculares através de manobras provocativas.⁽¹⁴³⁾

Alguns testes refletem principalmente a atividade simpática, como os exercícios isométricos (“handgrip”), o teste de exposição ao frio e o teste de estresse mental. A resposta da pressão ao ortostatismo e a manobra de Valsalva, são em parte reflexo da atividade simpática. As alterações na FC que ocorrem durante a manobra de Valsalva, respiração profunda e que aparecem no teste de imersão facial (‘diving reflex’), refletem a atividade vagal. No entanto, devido à complexidade do SNA, nenhum teste isolado é consequente à modulação de somente um componente específico do SNA.⁽¹⁴³⁾

A análise da VFC constitui-se atualmente em um dos métodos mais empregados na avaliação do SNA. Baseia-se na análise das flutuações entre os batimentos cardíacos, que ocorrem mesmo no repouso e refletem as complexas interações entre o sistema nervoso simpático e o parassimpático.⁽¹⁴³⁾

A Hanseníase é uma das causas importantes de acometimento de fibras sensitivas e motoras, ocasionando perda de todas as formas de sensibilidade (dor, frio, calor e tato), bem como paresia, paralisia e atrofia muscular.⁽³⁷⁾ Lesões de fibras autonômicas são responsáveis por alterações vasomotoras e pela perda da sudorese, resultando em pele ressecada.⁽³⁷⁾ Poucos estudos, no entanto, são encontrados na literatura correlacionando a hanseníase com lesão do SNA cardíaco.

Ermakova, em 1936⁽¹⁴⁴⁾ descreveu o resultado de estudos em material de autópsia de 20 casos de hanseníase, sendo 18 da forma por ela descrita como nodular e dois casos da forma máculo-neural. Nos pacientes com a forma nodular, foram encontrados nos gânglios intervertebrais, em toda extensão da coluna vertebral, uma vacuolização importante das células ganglionares e a presença de grande número de bacilos, distribuídos pelo citoplasma. Nestes pacientes, estas alterações também foram observadas nos gânglios da cadeia simpática, embora com menor vacuolização e número de bacilos.

Khatti et al.⁽¹⁴⁵⁾ estudaram o sistema nervoso autônomo cardíaco em 15 pacientes com hanseníase e compararam com 10 controles normais. Dos pacientes hansenianos, 5 apresentavam a forma polar lepromatosa (LL), 5 apresentavam a forma borderline-lepromatosa (BL) e os outros 5 eram portadores da forma tuberculóide-tuberculóide (TT).

Na avaliação do componente simpático foram empregados os testes de adaptação da pressão arterial à posição ortostática, resposta da frequência cardíaca à posição ortostática, imersão da mão em água gelada e estresse mental. A função parassimpática foi avaliada através dos testes de presença ou ausência de arritmia sinusal à respiração profunda, resposta bradicárdica à compressão carotídea, fase 4 da manobra de Valsalva, imersão da face em água gelada e resposta da frequência cardíaca à injeção de atropina após o bloqueio com propranolol.

Respostas anormais foram encontradas em 3 pacientes, todos pertencentes a grupos bacilíferos (1 com a forma LL e 2 com a forma BL). O paciente com a forma LL a apresentou uma queda da pressão arterial sistólica de 50 mmHg acompanhada de tontura. Não houve mudança da frequência cardíaca durante os outros procedimentos,

concluindo os autores que o paciente apresentava um desnervação completa do SNA, simpático e parassimpático. Os 2 pacientes pertencentes a forma BL, tiveram uma queda postural da pressão arterial sistólica de 10 mmHg e 14 mmHg respectivamente. Ambos apresentaram uma resposta cronotrópica inadequada ao ortostatismo, à administração de atropina e à compressão do seio carotídeo, mostrando, segundo os autores uma disautonomia cardíaca parcial. Concluíram então que houve uma evidência clara do envolvimento de SNA cardíaco em 3 pacientes com hanseníase.⁽¹⁴⁵⁾

No estudo citado acima foram utilizadas provas autonômicas fisiológicas e farmacológicas, com o emprego de estímulos, diferente da metodologia utilizada no estudo da VFC. Foi empregada uma amostra pequena de indivíduos, além de não ter sido utilizado um grupo controle, o que poderia comprometer a interpretação dos resultados auferidos.

Kyriakidis et al.⁽⁷⁾ avaliaram o grau de alteração nos reflexos cardiovasculares de pacientes hansenianos com a forma virchowiana e com pelo menos 5 anos de doença. Foram estudados 21 pacientes com hanseníase e comparados com 10 controles normais. A VFC durante a respiração profunda mostrou-se deprimida em pacientes hansenianos em relação aos controles. A média percentual de variação na frequência cardíaca foi de 2,7 em pacientes doentes e de 26,0 no grupo controle ($P < 0,0001$). Quando submetido ao estresse mental, o grupo controle também apresentou uma maior média percentual de variação da frequência cardíaca ($P < 0,005$).

Durante a compressão do seio carotídeo o grupo controle apresentou um decréscimo significativo na frequência cardíaca, de 75,3 bpm para 62,8 bpm, quando comprimida a carótida direita e de 74,9 bpm para 60,3 bpm, quando comprimida a carótida esquerda. A compressão do seio carotídeo de pacientes hansenianos não foi

acompanhada de diminuição da frequência cardíaca. Quando comprimida a carótida direita a frequência cardíaca mudou de 67,3 para 68,1 bpm e quando comprimida a esquerda a mudança foi de 67,3 para 68,2 bpm. A média percentual de variação na frequência cardíaca durante a compressão do seio carotídeo foi significativamente maior no grupo controle em relação ao grupo de hansenianos ($P < 0,0001$).

Quando submetidos à manobra de Valsalva, a frequência cardíaca média dos pacientes doentes passou de 68,0 para 72,6 bpm. No grupo controle a mudança foi de 72,2 para 65,4 bpm, não mostrando diferença estatisticamente significativa. Todos os pacientes hansenianos tiveram um aumento da frequência cardíaca quando submetidos à ortostase durante o “tilt test”. Nestes a frequência cardíaca mudou de 68,7 para 85,8 bpm ($p < 0,001$). No grupo controle a variação foi de 75,5 para 107,4 bpm, mostrando uma maior variação da frequência cardíaca em relação ao grupo de doentes ($p < 0,01$). Quando estudada a média da razão entre os batimentos 30:15 (duração do intervalo RR no batimento 30 dividido pela duração do intervalo RR no batimento 15) foi encontrado um resultado de 1,01 no grupo de doentes contra um resultado de 1,24 no grupo controle, evidenciando uma diferença significativa entre os dois grupos ($P < 0,0005$). Os autores concluíram que pacientes com hanseníase de longa duração apresentam uma alteração no controle autonômico do coração, sendo o comprometimento do componente parassimpático mais consistente que o do simpático.⁽¹⁴⁶⁾

No estudo acima descrito também foram empregadas metodologias variadas para análise do comportamento do SNA em hansenianos e controles sãos. Para análise da VFC foi utilizada a variação da frequência cardíaca durante a respiração profunda, ou seja, a diferença entre a média da frequência cardíaca máxima e a média da frequência

cardíaca mínima, não sendo os pacientes submetidos aos métodos preconizados na literatura atual para avaliação da VFC.

Calabar et al.⁽⁹⁾ estudaram, entre 2010 e 2012, 77 pacientes internados, com deformidades e incapacidades graves, com objetivo de avaliar as características neurológicas e neurofisiológicas da Hanseníase. Foram realizados procedimentos neurofisiológicos padrões para avaliar a condução sensorial e motora. Os pacientes foram também submetidos ao estudo da Resposta Cutânea Simpática e da Variação dos Intervalos RR, utilizando-se a fórmula descrita por Shahani, ambos índices empregados para estudar a função autonômica. Valores anormais de Resposta Cutânea Simpática foram encontrados em 63 (81,8%) dos casos de hanseníase. A Variação dos Intervalos RR foi anormal em 41 (53,2%) e a Variação dos Intervalos RR com hiperventilação em 55 (71,4%) dos pacientes enfermos. Os autores concluíram que na hanseníase a disfunção do sistema nervoso periférico é acompanhada por disfunção do SNA, sendo o envolvimento do componente simpático mais proeminente que o do parassimpático.⁽¹⁴⁷⁾

A fórmula descrita por Shahani em 1990⁽¹⁴⁵⁾ foi utilizada neste estudo para quantificar a VFC. Ela emprega pares de QRS, onde o primeiro QRS é o “deflagrador”, e variação no tempo de aparecimento do segundo complexo representa a variação do intervalo RR. Na publicação original de Shahani, foram usadas 20 “varreduras”, ou seja, 20 pares de QRS de cada indivíduo.

Neste método é calculada a diferença entre o maior e menor RR (RR máximo – RR mínimo), bem como a média dos intervalos RR (RR médio) das 20 varreduras. A variação entre os intervalos RR (RRIV) corresponde a fórmula: $(RR \text{ máximo} - RR \text{ mínimo} / RR \text{ médio}) \times 100$. Não foram descritos os valores considerados “normais”⁽¹⁴⁵⁾ Uma das limitações do método é o emprego de uma série temporal muito

curta de intervalos RR, quando se acredita que mecanismos fisiológicos distintos sejam responsáveis pela VFC em intervalos de tempo diferentes.

No estudo descrito acima os autores encontraram variações anormais em 53,2% dos pacientes no repouso e em 71,4% dos pacientes durante a hiperventilação, porém, não relataram quais os pontos de corte separando os valores normais dos anormais. Do mesmo modo, não foi empregado um grupo controle para a comparação com os portadores de hanseníase e não foram utilizados os métodos atualmente aplicados na análise da VFC.

Com objetivo de determinar o tipo de neuropatia encontrada nos portadores de hanseníase, Soysal et al.⁽¹⁰⁾ estudaram 29 pacientes doentes (25 homens e 4 mulheres) e 30 controles sadios (26 homens e 4 mulheres). Eles foram submetidos ao estudo da condução nervosa sensorial e motora, resposta F, resposta cutânea simpática. Foi investigada a VFC (denominado pelos autores variabilidade dos intervalos RR), sendo utilizada também a fórmula de Shahani descrita anteriormente. Dos pacientes enfermos, 10 apresentavam a forma lepromatosa-boderline e 19 pertenciam ao polo lepromatoso. Em 79,3% dos pacientes doentes a resposta cutânea simpática estava ausente, ao contrário do grupo controle, onde estava presente em todos os indivíduos ($P = 0,00$), evidenciando o acometimento deste ramo do sistema nervoso autônomo. Os valores de variabilidade dos intervalos RR mostraram-se significativamente reduzidos nos pacientes hansenianos, tanto no repouso ($P=0,02$) quanto na hiperventilação profunda ($P=0,02$), sugerindo disfunção do SNP. Aqui, como no estudo de Calabar e cols. os achados que levaram a conclusão de que a hanseníase poderia levar à disfunção parassimpática foram baseados somente nos valores obtidos através da fórmula de Shahani, com todas suas limitações citadas acima.

A mesma metodologia de análise da VFC foi também empregada, para avaliar o SNA de pacientes hansenianos, por Ulvi et al.⁽¹¹⁾ Eles estudaram 37 pacientes com a forma virchowiana e compararam com 35 controles saudáveis. Valores anormais de VFC foram encontrados em 16 (43,2%) pacientes doentes no repouso e em 29 (78,4%) durante a manobra de inspiração profunda. Os valores médios de VFC foram significativamente menores nos pacientes hansenianos que nos controles, tanto no repouso (VFC média nos hansenianos, 17,42 +/- 8,64% vs VFC média nos controles, 22,71 +/- 3,77%, $P < 0,05$) como durante a respiração profunda (VFC média nos hansenianos, 21,64 +/- 9,08% vs VFC média nos controles, 30,70 +/- 5,99%, $P < 0,005$).

No mesmo estudo foi também utilizada a relação de Valsalva, que consiste na medida da diferença entre a frequência cardíaca máxima e a frequência cardíaca mínima, obtidas durante os 30 segundos da manobra de Valsalva. Nos pacientes portadores de hanseníase a relação de Valsalva média foi de 1,11 +/- 0,13 e nos controles de 1,16 +/- 0,07 ($P > 0,05$), não mostrando diferença estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu com o teste ortostático, que consistia na diferença entre as pressões arteriais medidas na posição supina e após um minuto na posição ortostática. A média das diferenças nas pressões sistólicas nos hansenianos foi de 7 +/- 6 mmHg e de 6 +/- 8 nos controles ($P > 0,05$). A média das diferenças nas pressões diastólicas nos enfermos foi de 3 +/- 3 mmHg e de 3 +/- 2 mmHg nos controles ($P > 0,05$). Estes achados indicam que a hanseníase, segundo os autores, leva a anormalidades funcionais do SNA.

Santos et al.⁽¹²⁾ comparam a VFC de 21 pacientes com formas multibacilares de hanseníase com o mesmo número de controles hígidos. Foram registradas séries temporais de intervalos RR com duração de 15 minutos, nas posições supina e sentada, tendo sido utilizado o monitor cardíaco Polar RS800 CX. A VFC foi analisada

empregando-se métodos lineares no domínio da frequência (HF e LF), em valores absolutos e em unidades normalizadas e métodos não lineares (análise simbólica, 0V%, 1V%, 2LV% e 2UV%, entropia de Shannon e índice de complexidade normalizada). Os pacientes portadores de hanseníase mostraram valores mais elevados de LF e menos elevados de HF, na posição supina, quando comparados com os controles ($P < 0,05$). Na análise simbólica os hansenianos apresentaram valores mais elevados 0V% ($P < 0,05$), menos elevados de 2LV% ($P < 0,05$) e de 2UV% ($P < 0,05$), em ambas posições, em relação ao grupo controle. Na posição sentada os pacientes doentes tiveram valores mais elevados de 1V% que os pacientes saudáveis ($P < 0,05$). Na análise de complexidade, os hansenianos apresentaram menores valores de entropia de Shannon e de índice de complexidade normalizada ($P < 0,05$) na posição supina. Na posição sentada não houve diferença significativa entre os dois grupos.

Os autores concluíram que os pacientes portadores de hanseníase mostraram uma maior modulação do SNS e uma menor modulação do SNP, achados indicativos de uma menor VFC e uma modulação cardíaca com menor complexidade.

No nosso estudo, foram empregados vários métodos lineares e não-lineares de análise da VFC, com o intuito de estimar o comprometimento do SNA cardíaco. Todos os pacientes eram portadores de formas graves da doença, fato de suma importância, uma vez que é sabido que o envolvimento neural na hanseníase é uma constante nas formas mais avançadas da doença.⁽³⁷⁾ Não foram encontradas diferenças significantes nos índices de VFC, lineares e não-lineares. Diferentemente dos estudos descritos acima, nós não utilizamos um teste provocativo, como a mudança para a posição sentada, que leva a um aumento do tônus simpático, nem controle da frequência

respiratória, estando todos os pacientes em repouso na posição supina e com respiração espontânea.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo os pacientes hansenianos não apresentaram alterações no controle autonômico do coração quando avaliados no repouso por meio de índices de VFC, lineares e não-lineares sugerindo que o comprometimento autonômico seja apenas distal nessa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. - 1ª Edição- Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- 2- Van Brakel WH, Sihombing B, Djarir H, Beise K, Kusumawardhani L, Yulihane R, et al. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination. *Glob Health Action* 2012, 5:18394 – 18404.
- 3- Maciel LR, Ferreira IN. A presença da hanseníase no Brasil- alguns aspectos relevantes nessa trajetória In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR et al. Hanseníase: avanços e desafios. Brasília: NESPROM; 2014. p. 141-169.
- 4- Goulart IMB, Goulart LR. Leprosy: Diagnostic and control challenges for a worldwide disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:269–290.
- 5- Garbino JA, Junior WM. A neuropatia da Hanseníase. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR, et al. Hanseníase: avanços e desafios. Brasília: NESPROM; 2014:215-229.
- 6- Kar S, Krishnan A, Singh N, Singh R, Pawar S. Nerve damage in leprosy: An electrophysiological evaluation of ulnar and median nerves in patients with clinical neural deficits: A pilot study. *Indian Dermatol Online J* 2013;4:97-101.

- 7- Kyriakidis MK, Noutsis CG, Kyriakidis RCA, Venetsianos PJ, Vyssoulis GP, Toutouzas PC, et al. Autonomic Neuropathy in Leprosy. *Int J Lepr* 1983;51:331-335.
- 8- Khattri HN, Radhakrishnan K, Kaur S, Kumar B, Wahi PL. Cardiac Dysautonomia in Leprosy. *Int J Lepr* 1978; 46:172-174.
- 9- Cabalar M, Yayla V, Ulutas S, Senadim S, Oktar AC. The clinical & neurophysiological study of leprosy. *Pak J Med Sci* 2014;30:501-506.
- 10- Soysal A, Atay T, Ozu T, Arpaci B. Electrophysiological Evaluation of Peripheral and Autonomic Involvement in Leprosy. *Can J Neurol Sci* 2004;31:357-362.
- 11- Ulvi H, Yoldas T, Yigiter R, Mungen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand* 2003;107:42–49.
- 12- Santos MCS, Silveira LCL, Moura-Tonello SCG, Porta A, Catai AM, Souza GS. Heart rate variability in multibacillar leprosy: Linear and nonlinear analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0180677.
- 13- Peltola MA. Role of editing of R–R intervals in the analysis of heart rate variability. *Frontiers in Physiology* 2012; 3:148.
- 14- Suzuki K, Akama T, Kawashima A, Yoshihara A, Yotsu R R, Ishii N. Current status of leprosy: Epidemiology, basic science and clinical perspectives. *J Dermatol* 2012; 39: 121–129.
- 15- Organização Mundial de Saúde. Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. 2016; <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/1/9789290225201-pt.pdf>.

- 16- World Health Organization. Leprosy: Fact sheet. 2017.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/>.
- 17- Ministério da Saúde. Indicadores epidemiológicos e operacionais de hanseníase-Brasil 2000 -2015. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/julho/07/Indicadores-epidemiologico.pdf>.
- 18- Ministério da Saúde. Nota informativa conjunta nº 01, de 2016 CGHDE/DEVIT/SVS/MS, COSAPI/DAPES/SAS/MS, CNSH/DAPES/SAS/MS e CGGAB/DAB/SAS/MS. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/06/Nota-Informativa-Conjunta-n-01-SAS-e-SVS-para-publicacao.pdf>.
- 19- Lastória JC, Milanez MA, Abreu M. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. *Diagn Tratamento* 2012; 17: 173-179.
- 20- Diório SM. Aspectos microbiológicos e moleculares do *Mycobacterium Leprae*. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR et al. Hanseníase: avanços e desafios. Brasília: NESPROM; 2014. p. 68-79.
- 21- Shepard CC. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. *J Exp Med* 1960; 112:445-454.
- 22- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuous challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 338-381.
- 23- Richardus JH, Erasmus MC, Ignotti E, Smith WCS. Epidemiology of leprosy. *The International Textbook of leprosy*. http://www.internationaltextbookofleprosy.org/sites/default/files/ITL_1_1%20FINAL.pdf.

- 24-Doss CGP, Nagasundaram N, Srajan J, Chiranjib C. LSHGD: A database for human leprosy susceptible genes. *Genomics* 2012; 100: 162-166.
- 25-Souza VNB. Imunologia da Hanseníase. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR et al. *Hanseníase: avanços e desafios*. Brasília: NESPROM; 2014. p. 105-130
- 26-Gallo MEN, Sampaio E, Nery JAC, Moraes MO, Antunes SL, Pessolani MCV, et al. Hanseníase: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Imunológicos. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 1383-1394, 2005.
- 27-Beiguelman B. Genética e Hanseníase. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2002; 7: 117-128.
- 28-Barreto JA. Diagnóstico laboratorial da Hanseníase: indicações e limitações. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR et al. *Hanseníase: avanços e desafios*. Brasília: NESPROM; 2014. p. 131-140.
- 29-Masaki T, Qu J, Waclaw JC, Burr K, Raaum R, Rambukkana A. Reprogramming adult Schwann cells to stem cell-like cells by leprosy bacilli promotes dissemination of infection. *Cell* 2013; 152: 51–67.
- 30-Lyon S, Grossi MAF. Diagnóstico e Tratamento da Hanseníase. In: Alves ED, Ferreira TL, Nery I, organizadores: Júnior ANR et al. *Hanseníase: avanços e desafios*. Brasília: NESPROM; p.141-169, 2014.
- 31-Calux MJF. Micobacterioses cutâneas. In: Sittart JAS, Pires MC, editores. *Dermatologia na Prática Médica*. São Paulo: Roca; p. 445-466, 2007.

- 32-Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic Characteristics of Leprosy Reactions. *Int J lepr* 1994; 62: 559-567.
- 33-Pimentel MIF, Nery JAC, Borges E, Gonçalves RR, Sarno EN. Initial neurological exam of multibacillary leprosy: correlation between the presence of affected nerves and disability present at diagnosis and with the occurrence of overt neuritis. *An Bras Dermatol* 2003; 78: 561–568.
- 34-Jardim MR, Antunes SLG, Santos AR, Nascimento OJM, Nery JAC, Sales AM et al. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol* 2003; 250: 806–809.
- 35-Margarido LC, Rivitti EA. Hanseníase. In: Focaccia R, Diament D, Ferreira MS, Siciliano RF, editores. *Tratado de Infectologia*. 4^a ed. São Paulo: Editora Atheneu; p. 1046- 89, 2009.
- 36-Stump PRNAG, Baccarelli R, Marciano LHSC, Lauris JRP, Teixeira MJ, Ura S, et al. Neuropathic Pain in Leprosy Patients. *International Journal of Leprosy* 2004; 72: 134-138.
- 37-Sociedade Brasileira de Hansenologia, Academia Brasileira de Neurologia e Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. Hanseníase: Diagnóstico e Tratamento da Neuropatia. 2003. https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/hansenise-diagnostico-e-tratamento-da-neuropatia.pdf.
- 38-Kumar S, Alexander M, Gnanamuthu C. Cranial nerve involvement in patients with leprous neuropathy. *Neurology India* 2006; 54: 283-285.
- 39-Scollard DM. The biology of nerve injury in leprosy. *Lepr Rev* 2008; 79: 242-253.

- 40-Ng V, Zannazi G, Timpl RJ, Talts J, Salzer L, Brennan PJ, et al. Roll of the cell wall phenolic glylipd-1 in the peripheral nerve predilection of Mycobacterium Leprae. Cell 2000; 103:511-529.
- 41-Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact-dependent demyelination by Mycobacterium leprae in the absence of immune cells. Science 2002; 296: 927-931.
- 42-Tapinos N, Ohnishi M, Rambukkana A. ErbB2 receptor tyrosine kinase signaling mediates early demyelination induced by leprosy bacilli. Nature Medicine 2006, 12: 961-966.
- 43-Michellin LB, Barreto JA, Marciano LHSC, Lara FA, Nogueira MES, De Souza VNB et al. Leprosy: neurotrophic factors, axonal markers. Arq Neuropsiquiatr 2012; 70: 281-286.
- 44-Kumar B. Pure or Primary neuritic Leprosy (PNL). Lepr Rev 2016; 87: 450-455.
- 45-Wilder-Smith A. Autonomic Neurophaty in leprosy. Neurol J Southeast Asia 1998; (3): 15-17.
- 46-Solanki JD, Thesia AM, Mehta HH, Shah CJ, Mehta HB. Evaluation of cardiac autonomic status using QTc interval in patients with leprosy. Asia Pac Clin Transl Nerv Syst Dis 2016; 1(3): 144-148.
- 47-Drew RC, Sinoway LI. Autonomic control of the heart. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editores. Primer on the autonomic nervous system. 3^o ed. London: Elsevier; p. 177-180, 2012.
- 48-Sanchez RA. Fisiologia y fisiopatologia del nódulo sinusal. El síndrome de enfermedad del nódulo sinusal. In: Elizari MV, Chiale PA. Arritmias Cardíacas.

- Bases celulares y moleculares, diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Propulsora Literaria; p. 174-187, 1998.
- 49-Rupart M, Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias: eletrophysiological considerations. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p. 653-688, 2005.
- 50-Aubert AE, Seps E, Beckers F. Heart Rate Variability in Athletes. Sports Med 2003; 33: 889-919.
- 51-Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: Physiological basis and prognostic implications. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1725-1733.
- 52-Castillo JG, Adams DH. Cardiac Vagal Ganglia. In: Robertson D, Biaggioni D, Burnstock G, Low PA, editors. Primer on the Autonomic Nervous System. 3^a ed. London: Elsevier; p. 181-185, 2012.
- 53-Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation 1996; 93: 1043-1065.
- 54-Benarroch EE. Central Autonomic Control. In: Robertson D, Biaggioni D, Burnstock G, Low PA, editors. Primer on the Autonomic Nervous System. 3^a ed. London: Elsevier; p. 9-12, 2012.
- 55-Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24: 205-217.

- 56-Spear J, Kronhaus K, Moore E, Kline RP. The effect of brief vagal stimulation on the isolated rabbit sinus node. *Circ Res* 1979; 44:75-88, 1979.
- 57-Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, Trimme Lk. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol* 2015; 6: 1-3.
- 58-Rassi Jr A. Compreendendo melhor as medidas de análise da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol* www.cardios.com.br/jornal-01/tese%20completa.htm
- 59-Huikuri HV, Stein PK. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front in Physiol* 2012; 3: 59-63.
- 60-Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 15: 52-53.
- 61-Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 299-307.
- 62-Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Min Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 2006; 44: 1031–1051.
- 63-Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. In: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editors. *Heart rate variability (HRV): Signal analysis clinical applications*. Boca Raton: Taylor and Francis group; p. 10-42, 2013.
- 64-Bilchick KC, Berger RD. Heart Rate Variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 691-694.

- 65-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. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 854-859.
- 66-Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 887-893.
- 67-Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med* 2005; 26: 39-44.
- 68-Billman GE. The LF/H Fratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* 2013; 4: 26.
- 69-Billman GE. Heart Rate Variability- A Historical perspective. *Front Physiol* 2011; 2: 86.
- 70-Feldman, DP. Opening remarks. In: Feldman, DP. *Chaos and Fractals- An Elementary Introduction*. Oxford: Oxford University Press; p. 3-7, 2014.
- 71-Baranger, M. Chaos, complexity and Entropy: A Physics talk for non-physicists. New England Complex Systems Institute; 2001: 1-17. Disponível em: <http://necsi.edu/projects/baranger/cce.pdf>.
- 72-Burggren WW, Monticino MG. Assessing physiological complexity. *The Journal of Experimental Biology* 2005; 208: 3221-3232.
- 73-Mitchell M. What Is complexity? In: *Complexity-A Guide Tour*. New York: Oxford; p. 3-14, 2009.
- 74-Goldberger AL. Nonlinear Dynamics, Fractals and Chaos: Applications to Cardiac Electrophysiology. *Ann Biomed Eng* 1990; 18: 195-198.

- 75-Savi MA. Introdução. In: Savi MA, editor. Dinamica não-linear e caos. 2^a ed. Rio de Janeiro: E-papers; p. 21-66, 2017.
- 76-Feldman, DP. Determinism, Randomness and Nonlinearity. In: Feldman, DP. Chaos and Fractals- An Elementary Introduction. Oxford: Oxford University Press; p. 141-154, 2014.
- 77-Gleick J. The Butterfly effect. In: Gleick J. Chaos: Making a New Science. New York: The Penguin Group; p. 11-31, 2008.
- 78-Conti E. A New Method for Analysis of Heart Rate Variability, Asymmetry and BRS. In: Chaos and Complexity Letters. No prelo 2014; 8 (1).
- 79-Godoy MF. Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability: A Comprehensive Review. Journal of Cardiol Ther 2016; 3: 528-533.
- 80-Nakazato KC, Murta Junior LO, Crescêncio JC, Da Silva LEV, Kozuki RT, Gallo Júnior L. Análise de Complexidade no estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da entropia aproximada. 2012; 52-70. <https://www.researchgate.net/publication>.
- 81-Tarvainen MP, Lipponen J, Niskanen JP, Ranta-aho PO. Kubios User's Guide. 2018; www.kubios.com.
- 82-Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? Am J Physiol Heart Circ Physiol 1994; 266: 1643-1656.
- 83-Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals. Physical Review E 2005; 71: 021906.
- 84-Carvajala R, Wessel N, Vallverdu M, Caminal P, Voss A. Correlation dimension analysis of heart rate variability in patients with dilated

- cardiomyopathy. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2005; 78: 133—140.
- 85-Webber CL, Marwan N. *Recurrence Quantification Analysis of Nonlinear Dynamical Systems— Theory and Best Practices*. 2015; <http://www.saistmp.com/publications/spiegorqa.pdf>.
- 86-Marwan N, Romano MC, Thiel M, Kurths J. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Physics Reports* 2007; 438: 237 – 329.
- 87-Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Bella PD, Montano N. Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability- A Probe to Investigate Cardiac Autonomic Modulation. *Circulation* 2005; 112: 465-470.
- 88-Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88–101.
- 89-Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
- 90-Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-2079.
- 91-Dambrink JHE, Tuininga YS, Gilst WHV, Peels KH, Lie KI, Kingmaet JH. Association between reduced heart rate variability and left ventricular dilatation in patients with a first anterior myocardial infarction. CATS Investigators. Captopril and Thrombolysis Study. *Br Heart J* 1994; 72: 514-520.

- 92-Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-19.
- 93-Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
- 94-Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED et al. Risk Stratification for Arrhythmic Events in Postinfarction Patients based on Heart Rate Variability, Ambulatory Electrocardiographic Variables and the Signal-Averaged Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 607-697.
- 95-Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
- 96-Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
- 97-La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
- 98-Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009; 13: 299-307.

- 99-Huikuri HV, Raatikainen MJP, Joergensen RM, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J. For the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2009; 30: 689–698.
- 100- Kunz VC, Borges EN, Coelho RC, Gubolino LA, Martins LEB, Silva E. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 450-458.
- 101- Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Timo H, Makikallio TH, Airaksinen KEJ, Myerburg RJ et al. Prediction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction in the Beta-Blocking Era. *JACC* 2003; 42: 652–658.
- 102- Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26:762-769.
- 103- Compostella L, Lakusic N, Compostella C, Truong LVS, Iliceto S, Bellotto F. Does heart rate variability correlate with long-term prognosis in myocardial infarction patients treated by early revascularization? *World J Cardiol* 2017; 9: 27-38.
- 104- Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, Abreu LC, Valenti VE et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med* 2012; 5:1-6.

- 105- Weber F, Schneider H, Arnim T, Urbaszek W for the TIBBS Investigators Group. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris. Influence of drug therapy and prognostic value. *Eur Heart J* 1999; 20: 38–50.
- 106- Godoy MF, Takakura IT, Correa PR, Machado MN, Miranda RC, Brandi AC. Preoperative nonlinear behavior in heart rate variability predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Med Sci Monit* 2009; 15:117-122.
- 107- Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 1974–1982.
- 108- Stein PK, Pu Y. Heart Rate Variability in Congestive Heart Failure. In: Kamath MV, Watanabe MA, Upton ARM, editors. *Heart rate variability (HRV), Signal Analysis Clinical applications*. Boca Raton: Taylor and Francis group; p. 303-323, 2013.
- 109- Tydka A M, Średniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiol Pol* 2003; 58: 14-16.
- 110- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M. Prospective Study of Heart Rate Variability and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998; 98: 1510-1516.
- 111- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* 2003; 107: 565-570.
- 112- Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent

- predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 475–482.
- 113- Guzzetti S, La Rovere MT, Pinn GD, Maestri R, Borroni E, Porta A. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 357–362.
- 114- Nagy K, Sipos E, El Hadj Othmane T. Heart rate variability is significantly reduced in non-diabetic patients with hypertension. *Orv Hetil* 2014; 155: 865–870.
- 115- Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability- The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 2003; 42: 1106-1111.
- 116- Lee YYL, Jelinek HF, McLachlan CS. Systolic blood pressure but not electrocardiogram QRS duration is associated with heart rate variability (HRV): a cross-sectional study in rural Australian non-diabetics. *Clin Hypertens* 2017; 23: 1-8.
- 117- Cozza IC, Di Sacco THR, Mazon JH, Salgado MCO, Dutra SGV, Cesarino EJ, Souza HCD. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Hypertens Res* 2012; 35: 82–87.
- 118- Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension. Insights Into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998; 32: 293-297.

- 119- Gui-Ling X, Jing-hua W, Yan Z, Hui X, Jing-Hui S, Si-Rui Y. Association of High Blood Pressure with Heart Rate Variability in Children. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 37-44.
- 120- Pavithran P, Nandeesh H, Sathiyapriya V, Bobby Z, Madanmohan T. Short-Term Heart Variability and Oxidative Stress in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 2008; 30: 486–496.
- 121- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, for the DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31–38.
- 122- Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31:556-561.
- 123- Peltier AC, Davis SN. Diabetic autonomic dysfunction. In Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. *Primer on the autonomic nervous system*. 3^o ed. London; Elsevier: p. 477-481, 2012.
- 124- Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate Variability. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005; 28: 668–674.
- 125- Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, Rask P, Karlsson M, Myrin J. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin

- resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 2-9.
- 126- Tale S, Sontakke TR. Time-Frequency Analysis of Heart Rate Variability Signal in prognosis of Type 2 Diabetic Autonomic Neuropathy. *International Conference on Biomedical Engineering and Technology. IPCBEE* 2011; 11: 164-8.
- 127- Spallone V, Bernerdi L, Ricordi L, Soldà P, Maiello MR, Calciati A et al. Relationship Between the Circadian Rhythms of Blood Pressure and Sympathovagal Balance in Diabetic Autonomic Neuropathy. *DIABETES* 1993; 42: 1745-52.
- 128- Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes* 2002; 51: 3524-31.
- 129- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387-97.
- 130- Sgoifo A, Carnevali L, Alfonso MAP, Amore M. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression. *Stress* 2015; 18: 343–52.
- 131- Brosschot JF, Dijk EV, Thayer JF. Daily worry is related to low heart rate variability during waking and the subsequent nocturnal sleep period. *Int J Psychophysiol* 2007;63: 39–47.
- 132- Sayar K, Güleç H, Gökçe M, Ak I. Heart Rate Variability in Depressed Patients. *Bull Clin Psychopharmacol* 2002;130-33.

- 133- Shinba T. Altered autonomic activity and reactivity in depression revealed by heart-rate variability measurement during rest and task conditions. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 225–33.
- 134- Wazen GLL, Gregório ML, Kemp AH, Godoy MF. Heart rate variability in patients with bipolar disorder: From mania to euthymia. *J Psychiatr Research* 2018; 99; 33–38.
- 135- Carney RM, Freeland KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(Suppl 2): 13–7.
- 136- Fu Q, Levine BD. Exercise. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR. *Primer on the autonomic nervous system*. 3º ed. London: Elsevier; p. 275-279, 2012.
- 137- Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol* 2009; 587: 5551-8.
- 138- Earnest CP, Lavie CJ, Blair SN, Church TS. Heart rate variability characteristics in sedentary postmenopausal women following six months of exercise training: the DREW study. *PLoS One* 2008; 3: e2288.
- 139- Hoshi RA. Análise da variabilidade da frequência cardíaca, variáveis cardiopulmonares e catecolaminas plasmáticas durante recuperação pós-exercício [dissertação]. São José do Rio Preto (SP): Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP; 2015.
- 140- Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 442-9.

- 141- Takakura IT, Hoshi RA, Santos MA, Pivatelli FC, Nóbrega JH, Guedes DL. Recurrence Plots: a New Tool for Quantification of Cardiac Autonomic Nervous System Recovery after Transplant. *Braz J Cardiovasc Surg* 2017;32:245-52.
- 142- Silva MGF, Gregório ML, Godoy MF. Does heart rate variability improve prediction of failed extubation in preterm infants? *J Perinat Med* 2018; aop.
- 143- Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci* 2010; 6: 11-18.
- 144- Ermakóva N. Studies on Leprosy. The Central, Sympathetic and Peripheral Nervous Systems. *Int J Lepr* 1936; 325-36.
- 145- Shahani BT, Day TJ, Cros, Khalil N, Kneebone CS. RR Interval Variation and the Sympathetic Skin Response in the Assessment of Autonomic Function in Peripheral Neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47: 659-664.



UNIVERSIDADE CAMILO
CASTELO BRANCO -
UNICASTELO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo do comprometimento autonômico pela variabilidade da frequência cardíaca em portadores de neuropatia da hanseníase

Pesquisador: Luiz Flávio Franqueiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 31311414.7.0000.5494

Instituição Proponente: Universidade Camilo Castelo Branco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Envio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com correção

Justificativa: Foi solicitado no Parecer Consubstanciado que em caso de alteração na variabilidade

Data do Envio: 19/06/2014

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 704.553

Data da Relatoria: 01/07/2014

Apresentação da Notificação:

O pesquisador apontou que na verificação de alteração na variabilidade da frequência cardíaca do participante, este fato não causará alteração no tratamento do participante, pois os indivíduos já estão todos sob tratamento no CADIP.

Objetivo da Notificação:

Apresentar alteração no TCLE e justificativa para os casos diagnóstico de alteração na variabilidade da frequência cardíaca do participante e procedimentos adotados pelo pesquisador.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Notificação apresentou justificativa para a questão do benefício ao participante.

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 564

Bairro: ITAQUERA

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 08.230-030

Telefone: (11)2070-0092

E-mail: comite.etica@unicastelo.br

ANEXO - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

1. Dados de Identificação

Nome do sujeito:

.....

Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Com
pl:.....

Bairro:.....Cidade:.....
.....

CEP:.....Telefones:.....
.....

2. Responsável

Legal:.....
.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

.....

RG Nº :..... Sexo: () M () F Data de
Nasc.:...../...../.....

Endereço:.....Nº:.....Apt
o:.....

Bairro:.....Cidade:.....
.....

CEP:.....Telefones:.....
.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

O estudo será conduzido no Centro de Referência em Dermatologia Sanitária e Hanseníase da Universidade Federal de Uberlândia- Responsável Prof. Dra. Isabela Maria Bernardes Goulart, CRM-MG 15781.

Título do Protocolo de Pesquisa: **Estudo do comprometimento autonômico pela variabilidade da frequência cardíaca em portadores de neuropatia da hanseníase**

Pesquisador: Luiz Flávio Franqueiro [CV: http://lattes.cnpq.br/1722661033475559](http://lattes.cnpq.br/1722661033475559)

Documento de Identidade Nº: M2678899 Sexo: (x) M () F

Cargo/Função: médico CRM 44037.

Endereço: Rua Aviador Eduardo Borges de Freitas nº 117 residencial Terra Verde, CEP: 15600-000.

E-mail: lffranqueiro@uol.com.br Fones: celular (17 97842002) residencial (17 34422414)

Universidade Camilo Castelo Branco (UNICASTELO)

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy [CV: http://lattes.cnpq.br/5801024266432265](http://lattes.cnpq.br/5801024266432265)

Pesquisa avaliada e autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Camilo Castelo Branco – UNICASTELO, rua Carolina Fonseca 584, Itaquera, São Paulo-SP, CEP: 08230-030. Telefone: (11) 20700092. E-mail: comite.etica@unicastelo.br

Nº do processo na Plataforma Brasil:

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

A despeito da diminuição do número de casos no Brasil e da sua quase erradicação em alguns países, a hanseníase ainda constitui um problema grave de saúde pública. É uma doença infectocontagiosa, que se manifesta através de alterações dermatológicas e neurológicas: lesões de pele e nos nervos periféricos, principalmente nos olhos, pés e mãos. As alterações nos nervos periféricos são bem conhecidas, já o comprometimento do sistema nervoso autônomo que inerva o coração não está plenamente estabelecido. O estudo da variabilidade da frequência cardíaca constitui-se num meio não invasivo de diagnosticar alterações na fisiologia do sistema nervoso autônomo cardíaco. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar através do estudo da variabilidade da frequência cardíaca, possíveis alterações neste sistema nervoso causados pela hanseníase..

Os dados serão adquiridos através do Polar que é um aparelho que mede a frequência cardíaca. Este aparelho é largamente usado no treinamento físico de atletas e sabidamente incapaz de trazer malefícios à pessoa que faz uso do mesmo.

O Polar é constituído de um sensor que deverá ser acoplado ao tórax do sujeito por meio de uma cinta e de um computador colocado no punho, como se fosse um relógio.

Ao participar desta pesquisa o sujeito poderá se beneficiar do diagnóstico de eventual anormalidade presente, e ainda contribuir com a coletividade, que se beneficiaria no futuro com os novos conhecimentos.

O pesquisador e orientador desde já agradecem aos sujeitos desta pesquisa pela participação.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Asseguro-lhe que serão respeitados os seus direitos de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/1996, citados abaixo, tendo você:

- 1º - a garantia de receber informações gerais sobre a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, assim como o esclarecimento e orientação sobre qualquer dúvida referente a esta pesquisa;
- 2º - a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e/ou deixar de participar deste estudo, sem que isto lhe traga penalização ou prejuízo de qualquer natureza a sua pessoa, ao doente e aos seus familiares;
- 3º - a segurança de que não será identificado (a) e que será mantido o sigilo e o caráter confidencial de informações relacionadas à sua privacidade;
- 4º - a garantia de não existência de riscos, danos físicos ou mesmo constrangimento moral e ético;
- 5º - a garantia de que, se houver despesas decorrentes de sua participação na pesquisa, estas serão garantidas por este pesquisador;
- 6º - a garantia de que toda e qualquer responsabilidade nas diferentes etapas desta pesquisa é deste pesquisador;
- 7º - a garantia de que todo o material referente à Coleta dos Dados para a construção dessa pesquisa e de outros estudos posteriores correlacionados ficará sob a guarda deste pesquisador, o qual poderá ser solicitado por você a qualquer momento.
- 8º - o sujeito da pesquisa será encaminhado ao seu médico assistente ou à rede pública, caso julgue necessário o pesquisador médico, mediante guia de encaminhamento.

V- CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa, e inclusive torná-lo público como trabalho científico do pesquisador médico, Professor Luiz Flávio Franqueiro e do orientador deste estudo, o Professor Doutor Moacir Fernandes de Godoy, desde que respeitado o aqui estipulado.

Sendo assim, declaro o meu consentimento em participar, livre e voluntariamente, como sujeito desta pesquisa, assinando com o pesquisador e rubricamos as páginas anteriores.

Uberlândia, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante ou responsável legal

Identidade _____

Endereço _____

Pesquisador: Luiz Flávio Franqueiro

RG: M267889 CRM 44037

Endereço: Rua Aviador Eduardo Borges de Freitas nº 117- Fernandópolis SP.

OBS: Uma cópia deste documento ficará na posse do participante ou seu responsável e outra com o pesquisador.

CONTATO / DÚVIDAS:

UNICASTELO-FERNANDÓPOLIS

E-mail: ffranqueiro@uol.com.br

Fones: 17 97842002 (celular) 17 34422414 (residencial) 17 34654200 (Unicastelo)