

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
HANSENIANOS: ANÁLISE LINEAR, SIMBÓLICA E DE COMPLEXIDADE**

BELÉM-PA

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

MÁRCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
HANSENIANOS: ANÁLISE LINEAR, SIMBÓLICA E DE COMPLEXIDADE**

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará como requisitos parcial para obtenção do título de doutor em doenças tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Givago da Silva Souza.

BELÉM-PA

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFPA

Santos, Marcio Clementino de Souza, 1982 -
Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em
pacientes hansenianos: análise linear, simbólica e de
complexidade / Marcio Clementino de Souza Santos. -
2014.

Orientador: Givago Silva Souza.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará,
Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação
em Doenças Tropicais, Belém, 2014.

1. Hanseníase. 2. Variabilidade da Frequência
Cardíaca. I. Título.

CDD 22. Ed. 616.998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

**ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES
HANSENIANOS: ANÁLISE LINEAR, SIMBÓLICA E DE COMPLEXIDADE**

Tese apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais da Universidade Federal do Pará como requisitos parcial para obtenção do título de doutor em doenças tropicais.

Orientador:

Prof. Dr. Givago da Silva Souza

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Banca examinadora:

Profa. Dra. Marília Brasil Xavier

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará

Profa. Dra. Maisa da Silva de Sousa

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará

Prof. Dr. José Luiz Martins do Nascimento

Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará

Profa. Dra. Luisa Caricio Martins

Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese ao meu pai, Evaristo Clementino Rezende dos Santos, o qual dedicou sua vida profissional ao ensino superior da Região Amazônia, sempre com muito respeito, serenidade e ética. Jamais mediu esforços para investir em minha educação e formação profissional, me ensinando que esta é a maior herança que um filho pode receber. Obrigado por alicerçar a base deste sonho que estou realizando.

Te Amo Muito!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

- Primeiramente a Deus, por me dar força, saúde e oportunidade de chegar até aqui.
- Aos meus pais, Evaristo e Maria de Belém, e ao meu irmão Evaristo Júnior, pelo apoio as minhas escolhas. Amo muito vocês!
- Ao meu orientador Dr. Givago da Silva Souza, pela paciência e tolerância durante as orientações, muitas vezes em sua casa, até mesmo em feriados. Sempre será uma referência pra mim.
- A minha esposa Luciane, por me apoiar em todos os momentos e me ajudar a superar as dificuldades nestes 4 anos. Amo Muito Você!
- Ao meu filho, Cauã, que, com seu sorriso renovava minhas forças e minha inspiração.

AGRADECIMENTOS

- À Universidade do Estado do Pará (UEPA) por ter proporcionado o convênio com o Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais para capacitar os seus docentes.
- Aos professores vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais por colaborarem com seus conhecimentos e áreas de atuação, nesta etapa, de minha formação profissional.
- À administração da Clínica Escola de Fisioterapia da UNAMA, por ter cedido o espaço e equipamentos para o desenvolvimento deste trabalho.
- À fisioterapeuta, Terezinha de Jesus Carvalho Araújo Filha, que disponibilizou a Unidade de Referência Dr. Marcello Cândia no município de Marituba para triagem dos pacientes portadores de hanseníase.
- À professora Dra. Aparecida Maria Catai, que abriu as portas do Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar para o treinamento de análise da variabilidade da frequência cardíaca por dinâmicas não lineares.
- Aos amigos de mestrado e doutorado pela parceria, pela troca de conhecimentos e pela amizade.
- Aos meus alunos da UEPA e da UNAMA, por me auxiliarem nas triagens e avaliações dos voluntários da pesquisa.
- À todos os voluntários que fizeram parte da coleta de dados, por terem cedido um pouco do seu tempo para a formação deste trabalho, meu respeito e gratidão.

EPÍGRAFE

“Fazer qualquer coisa completa, inteira, seja boa ou seja má – e, se nunca é inteiramente boa, muitas vezes não é inteiramente má – sim, fazer uma coisa completa causa-me, talvez, mais inveja do que outro sentimento. É como um filho: é imperfeita como todo ente humano, mas é nossa como os filhos são.”

Fernando Pessoa

In Livro do Desassossego

"A complexidade é um progresso de conhecimento que traz o desconhecido e o mistério. O mistério não é somente privativo; ele nos libera de toda racionalização delirante que pretende reduzir o real à idéia. Ele nos traz, sob forma de poesia, a mensagem do inconcebível"

Edgar Morin

In O Método

RESUMO

Objetivo: O propósito deste estudo foi avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com história clínica de hanseníase multibacilar, a partir de dinâmicas de análise linear e não linear. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo experimental não randomizado, com 42 voluntários de ambos os sexos, divididos em 2 grupos de 21. O 1º grupo (GH), com 21 portadores de hanseníase, com idade de $39,14 \pm 10,58$ anos e 2º grupo (GC), com 21 sujeitos saudáveis com idade de $36,24 \pm 12,64$ anos. A captação da FC foi realizada por um cardiófrequencímetro Polar RS800 CX, por um período de 15 min na posição supino e 15 min na posição sentada. A análise da VFC foi realizada pelo domínio da frequência a partir dos índices espectrais de alta frequência (AFun), baixa frequência (BFun) em unidades normalizadas e razão BF/AF. A análise não linear da VFC foi calculada pela análise simbólica (índices 0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%), entropia de shannon (ES) e índice de complexidade normalizado (ICN). **Resultados:** Na análise espectral da VFC o GH apresentou maiores valores ($p < 0,05$) de BFun e menores valores ($p < 0,05$) de AFun em relação ao GC, na posição supino. Ambos os grupos apresentaram maiores valores ($p < 0,05$) de AFun e menores valores ($p < 0,05$) de BFun na posição supino em relação a posição sentada. Não houve alteração da razão BF/AF na comparação entre os grupos e entre as posições avaliadas. Na análise simbólica o GH apresentou maiores valores ($p < 0,05$) do índice 0V% e menores valores ($p < 0,05$) dos índices 2LV% e 2ULV% em relação ao GC, em ambas posições avaliadas. O índice 1V% foi maior ($p < 0,05$) no GH em relação ao GC apenas comparando a posição sentada. O GC apresentou menores valores ($p < 0,05$) do índice 0V% e maiores valores ($p < 0,05$) do índice 2ULV% na posição supino em relação a posição sentada. O GH apresentou maiores valores ($p < 0,05$) do índice 2ULV% na posição supino em relação a posição sentada. Na análise de complexidade o GH apresentou menores valores ($p < 0,05$) da ES e ICN em relação ao GC, na posição supino. Não houve diferenças entre os grupos na ES e ICN analisados na posição sentada. O GC apresentou maiores valores ($p < 0,05$) da ES e ICN na posição supino em relação a posição sentada. **Conclusão:** O GH apresentou maior modulação simpática e menor modulação vagal em relação ao GC, indicando menor VFC e modulação cardíaca com baixa complexidade. Na reposta a mudança postural, os grupos apresentaram maior modulação vagal na posição supino, evidenciando maior VFC nesta condição. A análise da VFC por dinâmicas lineares e não lineares se mostrou um método sensível e promissor para investigação da disfunção autonômica em pacientes portadores de hanseníase multibacilar.

Palavras chaves: Variabilidade da Frequência Cardíaca; Análise Simbólica; Análise de Complexidade; Disfunção autonômica na hanseníase

ABSTRACT

Objective: the purpose of this study was to evaluate the heart rate variability (HRV) in patients with multibacillary leprosy clinic history, from dynamic linear and nonlinear analysis. **Materials and methods:** this is an experimental not randomized, quantitative study with 42 volunteers of both genres, divided into 2 groups of 21. The first group (LG), with 21 leprosy patients, aged 39.14 ± 10.58 years, and the second group (CG), with 21 healthy subjects aged 36.24 ± 12.64 years. HR capture was performed by a heart monitor Polar RS800 CX, for a period of 15 min in the supine and 15 min in a sitting position. Analysis of HRV was performed by frequency domain from high frequency spectral indices (HFun), low frequency (LFun) in standard units and reason BF/AF. The nonlinear analysis of HRV was calculated by symbolic analysis (0V indexes%, 1V%, wholesale% and 2ULV%) shannon entropy (SE) and normalized complexity index (NCI). **Results:** In the spectral analysis of HRV LG presented higher values ($p < 0.05$) of LFun and smaller values ($p < 0.05$) of HFun compared to CG, on bench press position. Both groups showed higher values ($p < 0.05$) of HFun and smaller values ($p < 0.05$) of LFun in supine position in relation to a sitting position. There was no change of reason LF/HF in the comparison between groups and between positions evaluated. Symbolic analysis LG presented higher values ($p < 0.05$) of 0V index% and smaller values ($p < 0.05$) of the 2LV% and 2ULV% index in relation to the CG, in both positions evaluated. The index 1V% was higher ($p < 0.05$) in the LG in relation to the CG just comparing to a sitting position. The CG presented minors values ($p < 0.05$) of 0V index% and higher values ($p < 0.05$) 2ULV% index supine position in relation to a sitting position. The LG presented higher values ($p < 0.05$) 2ULV% index supine position in relation to a sitting position. On the complexity analysis LG presented minors values ($p < 0.05$) of SE and ICN with respect to CG, on bench press position. There were no differences between the groups in SE and NCI analyzed in a sitting position. The CG presented higher values ($p < 0.05$) of ES and ICN on bench press position in relation to a sitting position. **Conclusion:** The LG present greater sympathetic modulation and less vagal modulation in relation to the CG, indicating less HRV and cardiac modulation with low complexity. In response to postural change, both groups showed increased vagal modulation on position supine, evidencing greater HRV in this condition. Analysis of HRV by linear and non-linear dynamics proved to be a sensitive method and promising for investigation of autonomic dysfunction in patients with multibacillary leprosy.

Key words: Heart rate variability; Symbolic Analysis; Complexity analysis; Autonomic dysfunction in leprosy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Ilustração resumida do método de análise simbólica.....	29
Figura 2:	Disposição dos dados da frequência cardíaca (bpm) de um voluntário nas posições supina e sentada.....	40
Figura 3:	Representação de exemplos de padrões simbólicos.....	42
Figura 4:	Variação da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) pelo tempo em minutos de um voluntário do Grupo Hanseníase nas posições supino (A) e sentado (B).....	48
Figura 5:	Variação da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) pelo tempo em minutos de um voluntário do Grupo Controle nas posições supino (A) e sentado (B).....	49
Figura 6:	Distribuição espectral dos intervalos RR de um voluntario do Grupo Hanseníase nas posições supino (A) e sentado (B) em 15 minutos de coleta da VFC.....	50
Figura 7:	Distribuição espectral dos intervalos RR de um voluntario do Grupo Controle nas posições supino (A) e sentado (B) em 15 minutos de coleta da VFC.....	51
Figura 8:	Análise Linear da VFC em indivíduos do grupo controle (GC) e grupo hanseníase (GH) nas posições supino e sentado. A: Índice de Baixa Frequência (LF) em unidades normalizadas (Un); B: Índice de Alta Frequência (HF) em unidades normalizadas (Un); C: Razão das bandas de Baixa Frequência/ Alta Frequência (LF/HF).....	52
Figura 9:	Análise Não-Linear da VFC em indivíduos do grupo controle (GC) e grupo hanseníase (GH) nas posições supino e sentado. A: Análise simbólica padrão sem variação (0V%); B: Análise simbólica padrão com uma variação (1V%); C: Análise simbólica padrão com duas variações iguais (2LV%); D: Análise simbólica padrão com duas variações diferentes (2ULV%); E: Entropia de Shannon (ES); F: Índice de Complexidade Normalizado (ICN).....	54

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Valores da idade, características antropométricas, gênero e frequência de exercício físico nos voluntários do grupo controle..... 45
- Tabela 2** Valores da idade, características antropométricas, medicamento, dosagem do medicamento, forma clínica da doença, se gênero e frequência de exercício físico nos voluntários do grupo hanseníase..... 47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF: banda de alta frequência em unidades absolutas

AFun: banda de alta frequência em unidades normalizadas

BF: banda de baixa frequência em unidades absolutas

BFun: banda de baixa frequência em unidades normalizadas

BF/AF: razão entre banda de baixa frequência e banda de alta frequência

DT: domínio do tempo

DF: domínio da frequência

ECG: eletrocardiograma

ES: entropia de Shannon

FC: frequência cardíaca

GC: grupo controle

GH: grupo hanseníase

Hz: Hertz

IMC: índice de massa corpórea

ICN: índice de complexidade normalizado

iR-R: intervalo entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma

MB: forma clínica multibacilar da hanseníase

NMIs: neurônios motores inferiores

NMSs: neurônios motores superiores

PQT: poliquimioterapia

pNN50: porcentagem dos iR-R adjacentes com diferença maior que 50 ms

RMSSD: raiz quadrada da somatória do quadrado da diferença dos iR-R, dividido pelo nº de iR-R menos um

RMSM: raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio, dividido pelo número de iR-R

SDNN: desvio padrão da média aritmética dos iR-R normais

SDNN index: média dos desvios padrão dos iR-R normais obtidos a cada 5 min

SDANN: desvio padrão das médias dos iR-R normais a cada 5 min

SNA: sistema nervoso autonômico

SNC: sistema nervosa central

un: unidades normalizadas

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

0V: padrão sem variação

1V: padrão com uma variação

2LV: padrão com 2 variações similares

2ULV: padrão com 2 variações diferentes

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	JUSTIFICATIVA.....	17
3.	OBJETIVOS.....	18
4.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
4.1.	Função Motora.....	19
4.2.	Sistema Nervoso Motor Somático.....	19
4.3.	Sistema Nervoso Visceral.....	22
4.3.1.	Avaliação da Função Motora Visceral.....	24
4.4.	Hanseníase.....	30
4.4.1.	Epidemiologia da Hanseníase.....	30
4.4.2.	Etiologia e fisiopatologia.....	32
4.4.3.	Classificação da hanseníase.....	34
4.4.4.	Avaliação da Função Autonômica na Hanseníase.....	36
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	38
5.1.	Aspectos Éticos e Tipo de Estudo.....	38
5.2.	Local de Realização do Estudo.....	38
5.3.	População do Estudo.....	38
5.4.	Tamanho da Amostra e Critério de Inclusão.....	38
5.5.	Critério de Exclusão.....	39
5.6.	Métodos de Obtenção dos Dados.....	39
5.6.1.	Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	39
5.7.	Métodos de Avaliação dos Resultados.....	40
5.7.1.	Análise da Variabilidade de Frequência Cardíaca.....	40
a)	Seleção do Sinal.....	40
b)	Análise Linear.....	40
b.1)	Domínio da Frequência.....	40
c)	Análise Não Linear.....	41
c.1)	Análise Simbólica.....	41
c.2)	Entropia de Shannon.....	42
c.3)	Índice de Complexidade Normalizado.....	43
5.8.	Local e Estrutura da Sala de Avaliação.....	43

5.9.	Análise Estatística.....	43
6.	RESULTADOS.....	45
6.1.	Análise Linear da VFC.....	49
6.2.	Análise Não Linear da VFC.....	53
7.	DISCUSSÃO.....	55
8.	CONCLUSÃO.....	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	63
	ANEXO 1.....	73
	APÊNDICE 1.....	74
	APÊNDICE 2.....	83
	APÊNDICE 3.....	94

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium Leprae*, bacilo álcool-ácido-resistente de alta infecciosidade e baixa patogenicidade em áreas endêmicas (LASTORIA e ABREU, 2014), que afeta uma grande quantidade de pessoas no Brasil (GONÇALVES, 2013). A doença pode levar a uma série de problemas debilitantes especialmente na função motora somática (CROFT *et al.*, 2000). A qualidade de vida dos pacientes hansenianos é altamente comprometida pelas sequelas motoras consequentes da doença.

As alterações do sistema nervoso periférico causadas pela hanseníase já são bem conhecidas, porém pouco se sabe a respeito das alterações autonômicas. Alguns estudos têm demonstrado a correlação entre a neuropatia periférica hansênica e disfunções autonômicas, sugerindo que pacientes portadores de hanseníase com afecção neuropática apresentam disfunções autonômicas importantes (SMITH A e SMITH E, 1997; SOYSAL *et al.*, 2004). Dentre essas disfunções há diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (ULVI *et al.*, 2003). Isto significa que há uma diminuição na coordenação da ativação dos mecanismos simpáticos e parassimpáticos sobre atividade cardíaca, sendo prejudicial ao paciente devido diminuir a responsividade cardíaca às mudanças ambientais ou fisiológicas (MALLIANI *et al.*, 1991; PUMPRLA *et al.*, 2002).

Classicamente, a VFC era analisada por métodos lineares em função do domínio do tempo ou das frequências espectrais, mas o interesse por métodos de análise não-linear tem aumentado muito nos últimos anos, porque diferente da tradicional, refere que o coração demanda de um ajuste muito complexo, a partir dos controles intrínsecos e extrínsecos da frequência cardíaca, correlacionado com as propriedades qualitativas presentes nas teorias não-lineares de análise da VFC (MAKIKALLIO *et al.* 2002; HUIKURI *et al.* 2003).

Os novos métodos de análise não linear foram introduzidos e têm mostrado que componentes específicos da variabilidade da frequência cardíaca podem ser sensíveis à ativação unicamente simpática, unicamente parassimpática e à co-ativação dos subsistemas autonômicos (TAKAHASHI *et al.*, 2011). Estudos de bloqueio farmacológico ajudaram na compreensão da contribuição do sistema

autônômico para os componentes dos resultados de análises lineares e não lineares (GUZZETTI et al., 2005).

Através destes novos métodos de análise, já se descreveu alterações da variabilidade da frequência cardíaca em doenças como *diabetes mellitus* que, assim como a hanseníase, é caracterizada por uma polineuropatia periférica (MOURA-TONELLO et al., 2014). Assim, a aplicação de novos métodos de análise sobre a variabilidade da frequência cardíaca poderá ser útil para a compreensão do comprometimento autônômico em pacientes hansenianos.

2. JUSTIFICATIVA

Este estudo justifica-se em dois pontos relevantes. O primeiro é o acadêmico, uma vez que a disfunção autonômica cardíaca em sujeitos portadores de hanseníase tem sido pouco estudada. As pesquisas existentes restringem-se em análise da variabilidade da frequência cardíaca por métodos lineares, porém não existem estudos que investiguem esta disfunção por dinâmicas não lineares. Na presente tese foi investigada a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com hanseníase na forma clínica multibacilar (MB) e comparado com sujeitos saudáveis com o objetivo de avaliar os efeitos do sistema autonômico frente à instalação da hanseníase com análises lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca. O segundo ponto é o social, pois a hanseníase é uma doença negligenciada no Brasil e na região Amazônica, levando a uma série de neuropatias periféricas que podem comprometer o funcionamento normal das funções motoras somáticas e viscerais. Há extenso conhecimento sobre os impactos da doença sobre as funções motoras somáticas, porém pouco se conhece sobre a possível disfunção autonômica cardíaca que os portadores de hanseníase estão expostos. As evidências de que as lesões nervosas autonômicas ocorrem antes das manifestações clínicas estão cada vez mais significativas. Quando alterações autonômicas estão presentes, é porque já existem lesões nervosas extensas e muitas vezes permanentes. No entanto, um método para detecção da neuropatia autonômica em pacientes assintomáticos e sintomáticos pode ser muito valioso na investigação de pacientes de alto risco e no acompanhamento clínico da neuropatia hanseníase (KOTACH, 1996). Essa pesquisa permitirá a melhor compreensão da função autonômica cardíaca na hanseníase, pois mudanças nos padrões da variabilidade da frequência cardíaca fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a aplicação de dinâmicas lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca na investigação da disfunção autonômica cardíaca da hanseníase multibacilar.

3.2 ESPECÍFICOS

Registrar a variabilidade da frequência cardíaca nas posições supino e sentada em sujeitos saudáveis e portadores de hanseníase multibacilar.

Aplicar análise linear sobre a variação da frequência cardíaca em função do tempo e comparar os componentes de baixa frequência, alta frequência e a razão baixa frequência/alta frequência de sujeitos saudáveis e portadores de hanseníase multibacilar.

Aplicar análise não linear sobre a variação da frequência cardíaca em função do tempo e comparar os padrões simbólicos de repetição temporal e medidas de entropia de sujeitos saudáveis e portadores de hanseníase multibacilar.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 FUNÇÃO MOTORA

Toda e qualquer atividade motora desenvolvida pelo ser humano é influenciada pelo sistema nervoso. Os nervos formam os circuitos por meio dos quais os impulsos elétricos são recebidos e enviados aos músculos envolvidos em qualquer movimento, desde os mais simples, como o movimento ocular, aos mais complexos como a marcha normal (WILMORE e COSTILL, 2003).

A resposta motora pode ocorrer devido a atividade muscular ou glandular. Sob o comando do sistema nervoso, os músculos esqueléticos são capazes de realizar fundamentalmente três tipos de movimentos, (movimentos reflexos, movimentos rítmicos ou automáticos e movimentos voluntários), coordenados, basicamente, por três níveis de organização funcional respectivamente: medula espinhal, tronco cerebral e córtex motor. Os músculos cardíaco e liso podem ter suas atividades moduladas através de comandos reflexos do sistema nervoso motor (AIRES, 2008).

O controle das ações motoras é proveniente de vias distintas, que assumem comandos funcionais voluntários e involuntários. O sistema nervoso somático é representado pelos neurônios motores que inervam o músculo esquelético e comandam a motricidade reflexa, automática e voluntária. O sistema nervoso autônomo ou visceral é composto de duas subdivisões simpático e parassimpático que irão atuar na maioria das vezes de maneiras opostas liberando seus neurotransmissores no tecido alvo, através de motricidade reflexa (NAVARRO, 2002).

4.2 SISTEMA NERVOSO MOTOR SOMÁTICO

O controle motor representa uma área científica relativamente nova, que visa investigar como o sistema nervoso central (SNC) coordena os movimentos voluntários e interage o corpo com o meio ambiente (LATASH et al., 2010).

Compreender a rede neuronal do sistema de controle motor humano é um desafio importante na neurociência integrativa. Os atos reflexos necessitam de circuitos integrativos básicos para a realização do movimento, coordenado pela medula espinhal e suas vias sensorio-motoras (KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL, 2000). Já o desempenho motor voluntário deriva de um processamento contínuo do sistema nervoso central que integra informações procedentes de

múltiplos canais sensoriais a fim de preparar atos motores e aprimorar sua execução, permitindo assim a realização de ações motoras dirigidas (MACHADO *et al.*, 2010).

O córtex cerebral, a medula espinhal e os sistemas tronco-encefálico atuam no processo de planejamento e execução do movimento voluntário, mas é fundamental a participação das estruturas que regulam o movimento, por meio de informações provenientes do córtex cerebral e/ou receptores periféricos, o cerebelo e os gânglios da base, conhecidas como circuitos de controle motor (HAINES, 2006).

A atividade neural inicia por uma decisão tomada na região anterior do lobo frontal, onde são ativadas áreas de planejamento motor e circuitos de controle, que levam sinais a interneurônios espinais e neurônios motores inferiores (NMIs). Os NMIs transmitem sinais diretamente aos músculos esqueléticos, por meio da junção neuromuscular, ocasionando a contração das fibras musculares e a integração com os neurônios motores superiores (NMSs) no trato descendente, por sua vez, integram informações do movimento com o encéfalo, que planeja e coordena uma resposta motora (LUNDY-EKMAN, 2008).

Os NMIs possuem o seu corpo celular na medula espinhal ou no tronco encefálico e fazem sinapse com fibras musculares esqueléticas. Em contraste, os motoneurônios superiores originam-se do córtex cerebral ou do tronco encefálico e seus axônios seguem por tratos descendentes para fazer sinapse com os NMIs e/ou interneurônios do tronco encefálico ou medula espinhal (SILVERTHORN, 2003)

As vias descendentes são classificadas como tratos posturais - de movimentos grosseiros – compostas pelos NMSs Mediais que controlam atividades motoras automáticas (LACQUANITI, GRASSO e ZAGO, 1999; DELIAGINA *et al.*, 2006); os tratos de movimentos finos e flexão dos membros, fazem parte dos NMSs do corno ventral lateral da medula espinhal e controlam os movimentos finos dos membros e da face; e os tratos de NMSs inespecíficos, descem dos dois núcleos bilaterais do tronco encefálico e estimulam a atividade de interneurônios e neurônios motores da medula espinhal (KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL, 2000).

Os circuitos de controle ajustam a atividade dos tratos descendentes, promovendo excitação ou inibição dos NMIs, participando indiretamente da

contração muscular. Tais ajustes ocorrem com auxílio de informações sensitivas, enviadas por vias nervosas sensitivas ascendentes, como nervos periféricos sensitivos, mecanorreceptores e proprioceptores musculoesqueléticos (GARWICZ, EKEROT e JÖRNTELL, 1998).

As vias nervosas periféricas, partes integrantes fundamentais do sistema motor somático, se dividem distalmente ao nervo espinhal em ramos posteriores e anteriores. Os posteriores inervam os músculos paravertebrais, partes posteriores das vértebras e sobrepõem as áreas cutâneas. Enquanto que os ramos anteriores inervam as áreas esqueléticas, muscular e cutânea das estruturas nos membros e tronco anterior e lateral do corpo (MISULIS e HEAD, 2003).

Os nervos periféricos somáticos, geralmente mistos, consistem em axônios sensoriais, autônomos e motores. Os ramos cutâneos suprem a pele e os tecidos subcutâneos, são puramente sensoriais por levarem os axônios eferentes simpáticos às glândulas sudoríparas e arteríolas. Em contraste, os ramos musculares são puramente motores, pois contém axônios sensoriais de estruturas proprioceptivas que suprem os músculos, tendões e articulações (COOPER e BILLINGS, 2005).

A partir da integração de todas as estruturas que participam do controle motor, o movimento voluntário pode ser executado com destreza, logo, faz-se necessária a perfeita harmonia integrativa de todas as estruturas destas etapas, desde o planejamento motor, passando pelos ajustes e circuitos de controle, excitação dos NMSs e NMIs até a execução do ato motor pelos músculos esqueléticos (KANDEL, SCHWARTZ e JESSELL, 2000).

No ato da contração muscular, o neurônio motor inferior libera o neurotransmissor acetilcolina na fenda sináptica, a qual se liga aos receptores localizados sobre o sarcolema. Quando a quantidade de acetilcolina é suficiente para desencadear um potencial de ação, este se propaga pelos túbulos transversos estimulando a liberação de cálcio (Ca^{2+}) pelo retículo sarcoplasmático (LATASH *et al.*, 2010). Quando o Ca^{2+} é liberado, ele se liga à troponina e uma alteração na conformação na troponina induz o movimento da tropomiosina, expondo os sítios ativos da actina, que possibilitam a fixação da cabeça da miosina a este local, formando as pontes cruzadas da contração muscular e, conseqüentemente, o ato motor (GORDON, HOMSHER e REGNIER, 2000).

4.3 SISTEMA NERVOSO VISCERAL

O sistema nervoso visceral é também conhecido como sistema nervoso autônomo (SNA) ou vegetativo, refletindo a idéia de que suas funções não estão sobre o controle voluntário. Há uma ampla interação entre os sistemas somático e autônomo. O principal grupo de funções reguladas pelo sistema somático é a locomoção e a comunicação na superfície da pele, enquanto que o sistema nervoso autônomo está baseado no controle de vasos sanguíneos, vísceras e glândulas (LUNDY-EKMAN, 2008).

A porção autonômica do sistema nervoso é subdividida em sistema simpático e parassimpático que, apesar de anatomicamente distintos, não é simples separar as ações desses dois tipos de sistemas nos seus tecidos alvos (SILVERTHORN, 2003). As informações a respeito dos sistemas autonômicos simpático e parassimpático em ações antagônicas são datadas desde 1886, quando o pesquisador Walter Gaskell, da Universidade de Cambridge, detectou em seus experimentos as ações opostas desses subsistemas (TODMAN, 2008).

As funções do SNA foram elucidadas em uma série de experimentos fisiológicos importantes, pelos cientistas Ernst Weber, Eduard Leizig e Claude Bernard, na metade do século XIX. Tais pesquisadores estimularam a parada e a aceleração cardíaca pelos estímulos dos nervos vago e simpático, respectivamente (TODMAN, 2008).

A ação modulada dos sistemas simpático e parassimpático é importante para o controle e manutenção da homeostase corporal, pois, quando estímulos internos ou externos sinalizam a necessidade de uma determinada regulação, o SNC ativa o SNA para ações compensatórias (AIRES, 2008).

Os neurônios eferentes do SNA, associados aos centros de controle homeostático no hipotálamo, na ponte e no bulbo do encéfalo, estimulam as vias simpáticas e parassimpáticas a controlarem funções como frequência cardíaca, pressão arterial, regulação da temperatura e equilíbrio hídrico (NAVARRO, 2002).

O SNA apresenta uma porção central e uma periférica, correspondendo a primeira às suas origens e, a segunda, aos gânglios, às fibras nervosas e às estruturas inervadas. A primeira porção corresponde ao neurônio pré-ganglionar, que faz a comunicação do SNC com o gânglio autonômico. Já a segunda, ao neurônio pós-ganglionar, que possibilita a comunicação do gânglio autonômico com o tecido alvo inervado (SIQUEIRA-BATISTA e LEM, 1994).

A estimulação ou inibição do tecido alvo inervado depende do subsistema estimulado, simpático ou parassimpático, e, conseqüentemente, do neurotransmissor liberado. Os neurônios parassimpáticos colinérgicos secretam acetilcolina no tecido alvo, que se liga aos receptores colinérgicos com afinidade à nicotina e à muscarina. Os neurônios adrenérgicos simpáticos secretam norepinefrina, que ao chegar ao tecido alvo, liga-se aos receptores α e β -adrenérgico (BEAR, CONNORS e PARADISO, 2002).

Antes do neurônio autonômico liberar seu neurotransmissor específico no tecido alvo, algumas vias são percorridas. Primeiramente, o neurônio pré-ganglionar libera acetilcolina em receptores colinérgicos no gânglio autonômico, que estimula o neurônio pós-ganglionar colinérgico e adrenérgico. Na via simpática, o neurônio pós-ganglionar adrenérgico secreta e libera noradrenalina em receptores adrenérgicos α e β no tecido alvo (TRIPOSKIADIS *et al.*, 2009). Já na via parassimpática, o neurônio pós-ganglionar colinérgico secreta e libera acetilcolina em receptores muscarínicos colinérgicos no tecido alvo (OLSHANSKY *et al.*, 2008)

O controle da função visceral é fundamentado na estimulação simpática e parassimpática, causando efeitos excitatórios, inibitórios ou sem ação em alguns órgãos. Existem várias situações em que esses dois sistemas atuam de modo antagônico e recíproco, como, por exemplo, a musculatura lisa da parede das vísceras ocas que, geralmente, recebem descarga tanto adrenérgica quanto colinérgica, por isso sua atividade intrínseca diminui ou aumenta; e o controle intrínseco da frequência cardíaca aumenta pela estimulação simpática e diminui pela estimulação parassimpática. Na maioria das vezes, um dos dois sistemas exerce o controle dominante sob determinado órgão (ZAUGG *et al.*, 2004; NAVARRO, 2002).

No coração, a influência autonômica direta ou reflexa, pelos eferentes simpáticos e parassimpáticos, é exercida sobre todas as propriedades eletrofisiológicas do órgão, representada pelo automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contractilidade do miocárdio. Isto mostra o importante papel que o sistema nervoso autônomo tem na regulação do funcionamento do coração, onde muitos processos fisiopatológicos causam modificações em sua modulação (JUNQUEIRA, 1998).

Em relação às vias eferentes do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, o sistema nervoso parassimpático, por intermédio dos nervos vagos, carrega impulsos para os nódulos sinusal e atrioventricular, assim como para os átrios e para os ventrículos, liberando acetilcolina nos receptores muscarínicos; já o sistema nervoso simpático exerce influência sobre todo o aparelho circulatório, por meio dos nervos simpáticos, liberando noradrenalina nos receptores adrenérgicos α e β . As descargas simpática e parassimpática sobre o nódulo sinusal ocorrem, sincronicamente, a cada ciclo cardíaco, moduladas por mecanismos centrais (centros respiratório e vasomotor) e periféricos (oscilações da pressão arterial e movimentos respiratórios) (FREEMAN *et al.*, 2006; OLSHANSKY *et al.*, 2008; TRIPOSKIADIS *et al.*, 2009; MALPAS, 2010).

No que tange a atuação do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca e sua variabilidade, a eferência parassimpática diminui a frequência cardíaca, enquanto a eferência simpática a aumenta; o balanço entre essas eferências sobre o nódulo sinusal acarreta alterações periódicas de curta e longa duração da variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, a prevalência da atividade do sistema simpático reduz a variabilidade da frequência cardíaca, ao passo de que a prevalência da atuação vagal aumenta os níveis da variabilidade da frequência cardíaca (TASK FORCE, 1996).

O SNA responde por grande número de funções, atuando sobre diferentes sistemas orgânicos. Ademais, reconhecendo-se que o hipotálamo, integrado ao sistema límbico, influencia o comportamento emocional e instintivo do indivíduo, torna-se possível relacionar respostas comportamentais mediadas por estas áreas com alterações da função do sistema nervoso autônomo. Este panorama expõe a grande importância, na prática clínica, do adequado conhecimento dos aspectos fundamentais do SNA, de modo a possibilitar o diagnóstico e o tratamento das enfermidades com componente autonômico, capazes de atingir os mais distintos órgãos e sistemas (MISULIS e HEAD, 2003; SIQUEIRA-BATISTA e LEM, 1994; ZAUGG *et al.*, 2004).

4.3.1 Avaliação da Função Motora Visceral

As modificações eletrofisiológicas e autonômicas, manifestadas em decorrência de alterações fisiológicas e patológicas, podem ser acompanhadas

e/ou diagnosticadas por instrumentos invasivos ou não invasivos de monitoramento da atividade elétrica nervosa. Dentre as técnicas utilizadas para avaliação da integridade autonômica, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem emergido como uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico (VANDERLEI *et al.*, 2009).

A partir do registro da atividade elétrica do coração, pode-se obter a frequência dos batimentos cardíacos de cada intervalo R-R (i-RR), do registro do eletrocardiograma (ECG) ou de monitores de frequência cardíaca, e as oscilações desses batimentos, denominadas de variabilidade da frequência cardíaca. A análise da VFC pode ser usada como um meio não-invasivo para quantificar a integridade do sistema nervoso autônomo (TASK FORCE, 1996).

Pumprla *et al.* (2002), ressaltaram que análises detalhadas e sofisticadas da flutuação da frequência cardíaca, causadas por eferências simpáticas e parassimpáticas, podem ser usadas indiretamente para avaliar o controle autonômico do coração, além de sua diminuição ser um indicativo precoce e sensível de comprometimento cardíaco.

Pesquisas têm demonstrado que a diminuição da VFC está relacionada a um maior índice de morbidade e mortalidade cardiovascular, implicando na presença de disfunção fisiológica do indivíduo e, uma alta variabilidade da frequência cardíaca é um bom sinal de adaptabilidade, envolvendo indivíduos saudáveis com boa função do mecanismo de controle autonômico e opostamente a baixa variabilidade é muitas vezes indicador de uma adaptabilidade anormal ou insuficiente do sistema nervoso, significando o mau funcionamento fisiológico (PUMPRLA *et al.*, 2002; LONGO *et al.*, 1995).

Nas últimas duas décadas, análises da VFC têm sido extensivamente aplicadas para a investigação da fisiologia normal, pois anteriormente a era da VFC, a investigação da fisiologia autonômica requeria o uso de técnicas invasivas complexas com animais modelos ou testes baseados em reflexos imprecisos em humanos (MALLIANI *et al.*, 1991).

A VFC tem sido estudada em diversas condições, como: durante o repouso (SAKABE *et al.*, 2004), em estado de vigília ou no sono (CATAI *et al.*, 2002); em diferentes posturas corporais (SATO *et al.*, 1995; SAEKI *et al.*, 1997; RIBEIRO *et al.*, 2001; ACHARYA *et al.*, 2004; SIEBERT *et al.*, 2004); durante o exercício físico

(DAVY *et al.*, 1998; MARÃES, 1999; MARÃES *et al.*, 2003); em relação ao índice de massa corpórea (VALLEJO *et al.*, 2005); idade (VALLEJO *et al.*, 2005; AGELINK *et al.*, 2001); terapia de reposição hormonal (LIU *et al.*, 2003; FERRERIRA, 2003, PERPÉTUO, 2005); ciclo menstrual (LEICH *et al.*, 2003; VALLEJO *et al.*, 2005); manobras provocatórias (CASTRO *et al.*, 1992; PUMPRLA *et al.*, 2002; MARÃES *et al.*, 2004); na pós-menopausa (RIBEIRO *et al.*, 2001; FERREIRA, 2003; SAKABE *et al.*, 2004) e durante o uso de contraceptivos orais (SCHUELLER *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2008), com intuito de avaliar a integridade do SNA e sua influência nas respostas da frequência cardíaca.

Os estudos têm demonstrado que a análise da VFC na condição de repouso supino representa um parâmetro ideal para avaliar influência autonômica na integridade neurocardíaca. Outros estímulos, durante mudanças posturais também, representam importantes métodos avaliativos, pois ocorrem ajustes cardiovasculares decorrentes das mudanças hidrostáticas e do deslocamento de sangue das extremidades superiores em direção às inferiores, implicando na redução do débito cardíaco, da pressão arterial sistêmica e a ativação dos receptores arteriais e cardiopulmonares (LINDQVIST, 1990; LONGO, FERREIRA e CORREIA, 1995). Estudos como o de Iida *et al.* (1999) relatam que na transferência da posição supina em repouso para a posição sentada ocorrem variações da atividade do eferente simpático e do eferente parassimpático sobre o coração, sugerindo que a redução da VFC é decorrente da menor ativação do vago sobre o nódulo sinusal na posição sentada.

Em 1996, pesquisadores americanos e europeus se reuniram para padronizar algumas normas e valores para a VFC, o que se denominou naquela ocasião de Task Force. O tempo de captação da frequência cardíaca foi um fator importante nesta ocasião, porque se definiu que captações de 5 min ou 256 pontos (batimentos) já seriam suficientes para uma boa análise e de 5 a 15 min para servir como preditor de mortalidade (TASK FORCE, 1996).

Um dos métodos de análise da VFC é a partir de cálculos matemáticos no domínio do tempo (DT), entre eles, o desvio padrão da média aritmética dos iR-R normais (SDNN); a média dos desvios padrão dos iR-R normais obtidos a cada 5 min (SDNN index); o desvio padrões das médias dos iR-R normais a cada 5 min (SDANN); a percentagem dos iR-R adjacentes com diferença maior que 50 ms

(pNN50); a raiz quadrada da somatória do quadrado da diferença dos iR-R, dividido pelo nº de iR-R menos um (RMSSD); e a raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças dos valores individuais em relação ao valor médio, dividido pelo número de iR-R (RMSM). Outro método consiste na análise espectral no domínio da frequência (DF), tendo como parâmetro os componentes de muito baixa frequência (série temporal dos intervalos R-R de muito baixa frequência variando de 0 a 0,04 Hz), de baixa frequência - BF (série temporal dos intervalos R-R de baixa frequência variando de 0,04 a 0,15 Hz), de alta frequência – AF (série temporal dos intervalos R-R de alta frequência variando de 0,15 a 0,40 Hz) (TASK FORCE, 1996).

A avaliação do sistema cardiovascular por métodos lineares são previsíveis e o estudo de suas partes permite uma interpretação do sistema como um todo (reducionismo). Contudo, sabe-se que a maioria dos sistemas naturais apresenta comportamento não linear, e o sistema cardíaco não é diferente. Além disso, é graças a essas não linearidades que surgem os comportamentos caóticos e complexos, com características fractais e emergentes, que possibilitam, por exemplo, que os sistemas do corpo humano sejam capazes de se adaptar às diversas condições que um indivíduo se depara ao longo do tempo (BURGGREN e MONTICINO, 2005).

Embora a VFC seja comumente analisada por modelos lineares, o interesse por métodos de análise não-linear tem aumentado muito nos últimos anos. Essa metodologia difere dos métodos lineares, pois refere que o coração demanda de um ajuste muito complexo, também conhecido como teoria do caos, a partir dos controles intrínsecos e extrínsecos da frequência cardíaca, correlacionado com as propriedades qualitativas presentes nas teorias não-lineares de análise da VFC (MAKIKALLIO et al., 2002; HUIKURI et al., 2003).

Uma das formas de análise não linear da VFC que vem sendo amplamente utilizada são as dinâmicas simbólicas, descrita por Porta et al. (2001). Esta metodologia tem se mostrado efetiva na avaliação das modulações simpática e parassimpática induzidas por intervenções farmacológicas ou testes autonômicos específicos, com a finalidade de estimular o SNA (GUZZETTI et al., 2005; PORTA et al., 2007a).

A abordagem descrita por Porta *et al.* (2001), baseia-se nos seguintes passos:

1 - Na transformação do período da variabilidade cardíaca em uma seqüência de números inteiros (símbolos). Este procedimento representa uma categorização dos valores discretos da VFC; 2 – Na construção de padrões (trincas). Serão agrupadas as categorias geradas no passo 1 de acordo com a seqüência temporal que elas aparecem; 3 – Na redução do número de padrões agrupando-os em um pequeno número de famílias. Esta parte da análise objetiva diminuir redundância dos dados. As famílias representam tipos de seqüências que obedecem a uma regra de composição; e 4 - Na avaliação das frequência de ocorrência dessas famílias.

A análise não linear da VFC pela análise simbólica, descrita por Porta *et al.* (2001), foi realizada por meio da distribuição da série de iR-R em ξ níveis (0 a $\xi-1$), transformando-a em uma seqüência de L símbolos, a partir dos quais houve a construção de padrões, onde L pertence aos inteiros. Na Figura 1 é demonstrado exemplo com $L = 3$. Todos os possíveis padrões foram agrupados sem perdas em 4 famílias, de acordo com o número e o tipo de variações entre os símbolos subseqüentes: 1) 0V: padrão sem variação [3 símbolos iguais, por exemplo, (3,3,3)], 2) 1V: padrão com uma variação [2 símbolos subseqüentes iguais e outro diferente, por exemplo, (5,5,2) ou (3,4,4)], 3) 2LV: padrão com 2 variações iguais [os 3 símbolos formam uma rampa ascendente ou descendente, por exemplo, (5,3,1) ou (2,4,5)], e 4) 2ULV: padrão com 2 variações diferentes [os 3 símbolos formam um pico ou um vale, por exemplo, (5,2,5) ou (3,5,1)] .

Para calcular estes índices, conta-se o número de vezes que um padrão(R_{ξ}, L), que pertence a uma família específica é encontrado em RR. O resultado (multiplicado por 100) é dividido por $[N - (L - 1)]$.

Os padrões simbólicos (0V%, 1V%, 2LV% e 2ULV%) foram avaliados em trabalhos anteriores envolvendo bloqueios farmacológicos e testes autonômicos (GUZZETTI *et al.*, 2005; PORTA *et al.*, 2001; PORTA *et al.*, 2007) mostraram que o índice 0V% está relacionado à modulação simpática, enquanto o índice 1V% representa a presença simultânea das modulações vagal e simpática e os índices 2LV% e 2ULV% relacionam-se à modulação parassimpática.

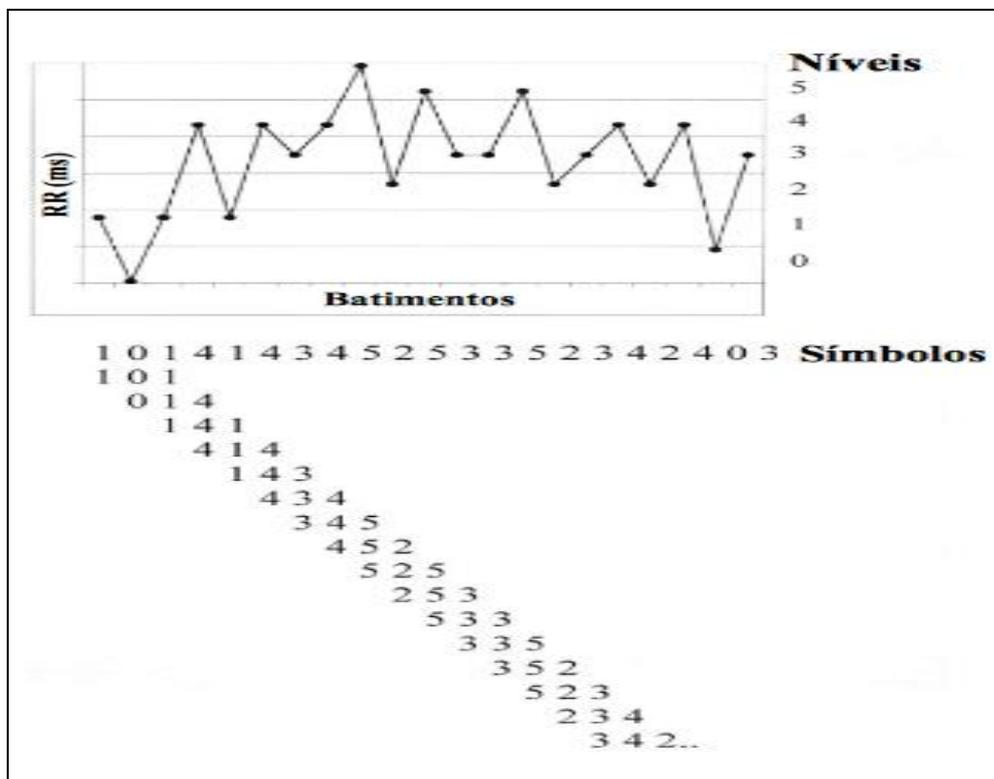


Figura 1: Análise simbólica: Ilustração resumida do método de análise simbólica. As séries de RR foram uniformemente distribuídas em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número) e o padrão com comprimento de 3 símbolos foram construídos. Adaptado de Guzzetti *et al.* (2005).

Um método amplamente utilizado de análise não linear da VFC é o da entropia de Shannon (ES), que permite quantificar a complexidade da distribuição dos padrões, a partir de um índice que descreve a forma da distribuição dos padrões. A ES será maior se a distribuição for plana (todos os padrões são igualmente distribuídos e a série leva o máximo de informações), e será menor se houver um subconjunto de padrões mais prováveis, enquanto outros estão ausentes ou pouco frequentes (por exemplo, a uma distribuição de Gauss) (PORTA *et al.*, 2001; TAKAHASHI *et al.*, 2011; MOURA-TONELLO *et al.*, 2014).

Porta *et al.* (1998), descreveu a entropia condicional (EC) como um outro método valioso para avaliar a VFC, a partir da medida da quantidade de informação transmitida por uma nova amostra que não pode ser derivada de uma sequência de valores passados. A EC foi modificada para definir a EC corrigida (ECC). Como uma função de L (número de elementos de um padrão simbólico) de valores passados, foi demonstrado que a ECC: (1) mantém-se constante no caso de ruído branco, (2) diminui para zero no caso de sinais totalmente

previsíveis, (3) exibe um mínimo, se os padrões repetitivos são incorporados no ruído. Assim, o valor mínimo do ECC, com respeito aos valores passados L foi feito como um índice de complexidade (IC). Este índice foi normalizado pela entropia de Shannon da série RR para obter um IC normalizado (ICN), expressando assim a complexidade em termos de unidades dimensionais. Este índice varia de 0 (nulo de informações) a 1 (máximo de informação). Quanto maior os índices, maior a complexidade e menor a regularidade da informação.

A ampla possibilidade de uso e a facilidade para a aquisição de dados caracterizam a VFC como um valioso recurso para investigação de alterações autonômicas. Destaca-se também que a apresentação de informações atuais referentes à VFC como conceitos, modelos de análise, formas de interpretação de resultados e aplicabilidade clínica, constitui um auxílio tanto para pesquisadores, quanto clínicos que atuam em diversas áreas da saúde (VANDERLEI *et al.*, 2009).

4.4 HANSENÍASE

4.4.1 Epidemiologia da Hanseníase

O cinturão tropical e subtropical da África e o sul da Ásia são considerados o berço ancestral da hanseníase, onde indícios da doença se remontam a mais de 2500 anos. Até o século XIX, a hanseníase era endêmica em regiões tão ao norte como o Círculo Polar Ártico. No norte da Europa a doença se espalhou há 1.000 anos. Sua prevalência esteve em ascensão até o século XIII, declinando depois gradativamente até desaparecer. Seu desaparecimento do norte da Europa continua sendo um dos maiores enigmas de sua epidemiologia, atribuindo-se a esse fato diversas causas: melhoria das condições sócio econômicas e dos padrões de vida; melhor alimentação; isolamento eficaz dos casos infecciosos; seleção genética da população; competição inibitória com outras micobactérias, principalmente o *Mycobacterium tuberculosis* e mortalidade seletiva de doentes com hanseníase durante epidemias de peste (WHO, 1989).

Em 1985 havia uma prevalência de 12 casos de hanseníase por 10.000 habitantes, logo, em 1990, foi lançada uma campanha ousada e ambiciosa para eliminação da hanseníase, com uma meta estipulada pela Assembléia Mundial de Saúde de “eliminar” a hanseníase como problema de saúde pública até o ano

2000. A justificativa para esta meta estava no reconhecimento de que uma terapia combinada de antibióticos se mostrava eficaz no tratamento do paciente hanseniano. No ano de 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) informou que haviam 597 mil casos registrados e 719 mil novos casos detectados em 2000, resultando em uma prevalência global inferior a 1 caso de hanseníase por 10.000 habitantes (LOCKWOOD, 2002; WHO, 2002).

No Brasil, a hanseníase data dos tempos coloniais. No início do Brasil Império efetuaram-se os primeiros recenseamentos precários, que indicavam serem numerosos os portadores do mal, das Minas Gerais ao Mato Grosso, de São Paulo ao Espírito Santo, de Pernambuco ao Maranhão e ao Pará, perambulantes ou confinados nos poucos leprosários existentes (SANTOS FILHO, 1991).

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia Regional Pará (2008), a hanseníase continua sendo um sério problema de saúde pública no Brasil, que não conseguiu eliminar a doença até 2005, conforme compromisso assumido perante a Organização Mundial de Saúde. Apesar dos avanços nas ações de controle da doença, a taxa de prevalência da hanseníase em 2007 foi de 2,3 novos casos por 10 mil habitantes, o que ainda é três vezes maior que o índice aceito pela OMS, que é de menos de 1 caso por 10 mil habitantes.

O Brasil é o segundo em número de casos no ranking mundial com 47 mil casos registrados, anualmente, numa população de 186,4 milhões de habitantes, ficando atrás apenas da Índia, com 600 mil casos numa população de 1,12 bilhão de habitantes (WHO, 2004).

Segundo fontes do Ministério da Saúde (2013), o Pará ocupa a quinta colocação em coeficiente de detecção, estando no rol de estado hiperendêmico. Entre os Estados brasileiros, o Pará apresenta um coeficiente de detecção com ≥ 40 novos casos por 100 mil habitantes juntamente com estado do Mato Grosso, Tocantins, Rondônia e Maranhão. A incidência de novos casos torna-se mais preocupante quando pensamos em indivíduos menores de 15 anos, pois o Pará passa para a terceira colocação em novos casos, com 15,34 novos casos por 100 mil habitantes, estando atrás apenas de Tocantins com 22,32 e Maranhão com 16,66.

4.4.2 Etiologia e fisiopatologia

A hanseníase é caracterizada como uma doença infecciosa, crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que compromete a pele, o sistema nervoso periférico e, ocasionalmente, outros órgãos e sistemas. Ela constitui um problema de saúde pública no Brasil, tornando-o o segundo país em número de casos no mundo, após a Índia (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

O agente etiológico da hanseníase, *Mycobacterium leprae*, foi descoberto pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, em 1873, em amostras de um leproma de um paciente norueguês. Este, constituiu o primeiro patógeno bacteriano em uma doença crônica em humanos (GUNATILAKE e SETTINAYAKE, 2004). A *Mycobacterium leprae* pertence à ordem Actinomycetales e à família *Mycobacteriaceae*. É um ácido-resistente, gram-positivo, de contornos regulares, medindo de 1-6µm de comprimento e 0,2 a 0,4µm de largura, um parasita intracelular obrigatório, com afinidades por células cutâneas e pelas células de Schwann dos nervos periféricos (BRITTON e LOCKWOOD, 2004; SCOLLARD et al., 2006).

A hanseníase é identificada, caracterizada e temida pelo seu alto potencial deformante. O bacilo é intracelular obrigatório (tropismo por células nervosas – bainha de Schwann), que provoca inflamações, reações imunológicas e processos compressivos que evoluem de uma neuropraxia a uma neurotme, ou seja, de um dano neural leve e transitório a uma lesão completa e irreversível do nervo, sendo a principal causa não traumática de neuropatias periféricas em todo o mundo. O comprometimento dos nervos periféricos é a característica principal da doença, que acarreta aos pacientes deficiências e incapacidades, inclusive de trabalho, limitação da vida social, tornando-os vítima de estigma e preconceito (VAN BRAKEL, 2000; DEEPAK, 2003).

A neuropatia ocasionada pela hanseníase, conhecida como neuropatia hanseniana, é a grande responsável pelas afecções motoras desta patologia, comprometendo tanto fibras grossas, quanto fibras finas do sistema nervoso periférico, definindo-se como uma neuropatia mista. Nesse processo, três mecanismos de lesões do sistema nervoso periférico podem ocorrer e coexistir durante as fases da doença: 1- alterações metabólicas nas células dos nervos periféricos, como células de Schwann, células endoteliais e fibroblastos, como

efeito direto ou indireto da presença de um bacilo viável; 2- alterações causadas pelo influxo de células inflamatórias e seus mediadores, resultando em reação contra os componentes do nervo e, dependendo de fatores anatômicos pode resultar em compressão do mesmo; e 3- danos neurais fisiológicos devidos à persistência de antígenos bacterianos na célula de Schwann ou axônios, que justificam lesões silenciosas e progressivas dos nervos periféricos, após tratamento quimioterápico (SHETTY, MISTRY e ANTIA, 2000).

O ser humano infectado é considerado a única fonte de infecção, pois o bacilo não pode ser cultivado, mas existem modelos animais utilizados em estudo e reprodução, como o tatu e camundongos timectomizados e irradiados. Devido esta característica, existe tendência para os tecidos tegumentares e nervosos. Seu crescimento é lento, com tempo de geração de 12 a 14 dias, e incubação de dois a quatro anos, crescendo melhor a 30 graus centígrados e por esse motivo prefere as áreas mais frias do corpo, o que favorece a evolução crônica da doença (TRUMAN e KRAHENBUHL, 2001).

Embora o parasita seja restrito ao macrófago humano, o bacilo da hanseníase tem seu lócus anatômico preferencial, isto é, prolifera-se principalmente na pele, nos nervos, na mucosa nasal e no fígado. A pele e, principalmente, a mucosa nasal são os locais onde o bacilo de Hansen encontra os meios ideais para se exteriorizar, garantindo a contaminação de outros indivíduos. Uma vez tendo penetrado no organismo, por meio desses mesmos locais, dissemina-se por via linfática e sanguínea atingindo as estruturas mais favoráveis ao seu desenvolvimento, como pele e nervos periféricos. Com respeito à entrada do bacilo no organismo humano, subsistem ainda algumas dúvidas, embora as vias respiratórias sejam geralmente consideradas como a principal porta de entrada (CONCHA *et al.*, 2008; BRASIL, 2002).

A infecção causada pelo *Mycobacterium leprae* é caracterizada por uma grande diversificação no curso clínico da infecção, variando de uma doença paucibacilar com poucos bacilos presentes, a uma doença multibacilar, com grande carga bacilar nas lesões. O dano neural é atribuído à proliferação bacteriana ou à resposta imune do hospedeiro, poucos bacilos em nervos periféricos e áreas da derme adjacentes que em última análise, respondem pela manutenção do estigma, em relação a hanseníase (GOULARD *et al.*, 2002).

A hanseníase é influenciada por fatores genéticos do hospedeiro, fatores ambientais, como o estado reacional, vacinação contra BCG e taxa de exposição ao *M. Leprae* ou outras micobactérias. A resposta imune é de fundamental importância para a defesa do organismo frente à exposição ao bacilo e caracteriza-se por apresentar alta infectividade e baixa patogenicidade. A maioria da população, mais de 95% dos indivíduos, é naturalmente imune. Na hanseníase, a alteração da resposta imune está associada ao desenvolvimento de formas clínicas distintas, em que o predomínio da resposta celular está relacionado à forma clínica mais branda da doença (tuberculóide) e a ausência, com a forma clínica mais grave (virchowiana) (VAN BRAKEL, 2000; SCOLLARD *et al.*, 2006).

4.4.3 Classificação da hanseníase

As formas clínicas da hanseníase estão diretamente relacionadas ao perfil da resposta imune elaborada pelo hospedeiro (RIDLEY e JOPLING, 1966). Essa diversidade clínica originou numerosas classificações. No Brasil, as que têm sido mais freqüentemente utilizadas são as propostas no VI Congresso Internacional de Leprologia, realizado em Madri, em 1953, que utilizam como critério básico o exame baciloscópico e a elaborada por Ridley e Jopling, em 1966, que emprega critérios imunológicos e histológicos, amplamente utilizada em pesquisa. Na classificação de Madri, consideram-se dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide) e dois grupos instáveis (indeterminada e borderline). A classificação de Ridley e Jopling identifica a forma tuberculóide, a forma borderline [borderline-tuberculóide borderline-borderline, borderline-virchowiano] e a forma virchowiana (RIDLEY e JOPLING, 1966; BRASIL, 2002; ARAUJO, 2003).

Em 1982, um Comitê da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação simplificada e operacional, indicada para o trabalho de campo, baseada na provável população bacilar, que, por sua vez, relaciona-se às formas clínicas. De acordo com a pesquisa de bacilos no esfregaço de linfa, a baciloscopia, realizada em vários pontos definidos, como lóbulos de orelhas, cotovelos, joelhos e lesões, associada aos critérios clínicos da classificação de Madri (1953), podemos agrupar os pacientes em paucibacilares, com poucos bacilos presentes (formas indeterminada e tuberculóide – classificação de Madri)

e multibacilares, com grande carga bacilar nas lesões (forma dimorfa e virchowiana – classificação de Madri) e indicar dois diferentes tipos de tratamento (SOUZA, 1997).

De acordo com a classificação de Madri, mais utilizada no Brasil, segundo Ministério da Saúde (2002), as características clínicas de cada subtipo da hanseníase dependem de sua classificação:

a) Hanseníase indeterminada: Representa a forma inicial da doença, evolui espontaneamente para a cura na maioria dos casos e para as outras formas da doença em cerca de 25% dos casos. Segundo Jopling e Mc Dougall (1991), é um estágio inicial e transitório da hanseníase, encontrado em indivíduos de resposta imune não definida diante do bacilo, usualmente em crianças.

b) Hanseníase tuberculóide: No pólo de resistência, a hanseníase tuberculóide caracteriza a forma clínica de contenção da multiplicação bacilar, dentro do espectro da doença. Ocorre em pessoas com alta resistência ao bacilo, desenvolvendo poucas ou uma única lesão, de limites bem definidos e um pouco elevados, com ausência de sensibilidade. Os nervos próximos à lesão são acometidos, de dor, fraqueza e atrofia muscular. Neste grupo clínico, encontram-se somente comprometimento neural, sem lesões cutâneas, denominando-se hanseníase tuberculóide neural pura.

c) Hanseníase dimorfa ou borderline: Dentro do espectro da doença, esta forma está caracterizada por instabilidade imunológica, caminha entre os pólos tuberculóide e virchowiano. O número de lesões é maior, formando lesões de aspecto anular, circulares e ovais, ou foveolar que atingem grandes áreas da pele, envolvendo partes da pele sadia. O acometimento dos nervos é mais extenso.

d) Hanseníase virchowiana: De início insidioso e progressão lenta, esta forma clínica avança através dos anos, envolvendo difusamente extensas áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos, e inclusive outros órgãos, até que o paciente perceba seus sintomas. Nestes casos, a imunidade é nula e o bacilo se multiplica muito, levando a um quadro mais grave, com anestesia dos pés e mãos que favorecem os traumatismos e feridas que podem causar deformidades, atrofia muscular, inchaço das pernas e surgimento de lesões elevadas na pele (nódulos).

Concomitante ao curso natural da hanseníase, relacionando-se ao espectro clínico, imunológico e histopatológico da doença, impõem-se os estados

reacionais, produzidos por diferentes mecanismos imunológicos e responsáveis por importante componente de dano tecidual. Nesses estados reacionais da hanseníase são graves as complicações inflamatórias, muitas vezes tratadas como emergências médicas durante o curso da doença, pois o *M. Leprae* infecta o nervo periférico causando lesões inflamatórias graves e de rápida instalação, com conseqüente perda de sensibilidade, paralisia e deformidade (KUMAR, DOGRA e KAUR, 2004; SCOLLARD *et al.*, 2006).

A causa e o mecanismo de tratamento das reações hansênicas permanecem sobre constante discussão, tanto no meio clínico, quanto no científico. As reações hansênicas podem corresponder à exacerbação da imunidade celular, ou demonstrar efeitos de acentuada formação de imunocomplexos, denominadas de reação hansênica tipo 1 e tipo 2, respectivamente (SOUZA, 1997).

A reação hansênica tipo 1, ou reversa, é comumente observada em pacientes *borderline*, causando intumescimento e eritema das lesões, muitas vezes com edema acral proeminente assim como neurite progressiva, causando neuropatia motora e sensorial. A reação tipo 1 desenvolve gradualmente, e seu curso natural pode durar varias semanas, logo, em reações mais graves, as lesões podem evoluir para úlceras piorando o prognóstico do paciente (SCOLLARD *et al.*, 2006).

Nas reações tipo 2, as lesões cutâneas desenvolvem-se como eritema nodoso hansênico e representam parte das manifestações de um comprometimento multisistêmico. A reação tipo 2 ocorre em pacientes multibacilares, e reflete um processo inflamatório agudo, envolvendo qualquer órgão ou tecido em que o bacilo ou seus antígenos estejam presentes, como olhos, mãos, fígado, baço, testículos, gânglios e nervos (HASTINGS *et al.*, 1988).

Embora não seja causa frequente de óbito, a hanseníase pode levar a incapacidades e deformidades, destacando-se como a principal causa de neuropatia periférica não traumática no mundo, interrompendo com frequência a capacidade produtiva de milhares de indivíduos (WHO,2004).

4.4.4 Avaliação da Função Autonômica na Hanseníase

Alguns estudos têm demonstrado a correlação entre a neuropatia periférica hansênica e disfunções autonômicas, e já sugerem que pacientes portadores de

hanseníase com afecção neuropática apresentam disfunções autonômicas importantes. As alterações autonômicas manifestadas na hanseníase podem ser acompanhadas e ou diagnosticadas por instrumentos invasivos ou não invasivos de monitoramento da atividade elétrica nervosa (ULVI *et al.*, 2003; SOYSAL *et al.*, 2004).

O estudo da integridade autonômica cardíaca pela variação dos intervalos RR parecem ser métodos confiáveis para diagnosticar e acompanhar a evolução da neuropatia autonômica do paciente hanseniano. Dentre as técnicas utilizadas para avaliação da integridade autonômica, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem emergido como uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representando um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico (VANDERLEI *et al.*, 2009).

Recentes estudos eletrofisiológicos têm evidenciado a disfunção autonômica periférica em pacientes com hanseníase, medida por reflexos vasomotores anormais e ausência de resposta simpática reflexa (SMITH A e SMITH E, 1997).

Um estudo realizado por Ulvi *et al.* (2003), avaliou a resposta autonômica de 37 pacientes portadores de hanseníase, por meio da variação dos intervalos R-R da frequência cardíaca e concluiu que a VFC se mostrou um método sensível para detectar a alteração autonômica desenvolvida pela afecção neuropática hanseniana, além de confirmar a associação entre os envolvimento de fibras somáticas e autonômicas nos pacientes com neuropatia hansênica.

Soysal *et al.* (2004), realizaram um estudo a partir de respostas cutâneas simpática e variação dos intervalos R-R para investigar a resposta autonômica em pacientes com neuropatia periférica hanseniana. Foram avaliados 29 pacientes com hanseníase e comparados com um grupo controle de indivíduos saudáveis. Eles observaram que a lesão do nervo sensorial é acompanhada do envolvimento autonômico. Na comparação da variação dos intervalos R-R entre os grupos, identificaram uma redução da VFC nos pacientes com hanseníase.

O tratamento farmacológico das reações hansênicas tipo 1 e 2 são a base de corticoides, e o seu uso prolongado pode causar diabetes, hipertensão arterial, dentre outras causas (JUNQUEIRA e CAIXETA, 2008). Este fator pode ser um contribuinte para as disfunções autonômicas manifestadas na hanseníase.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS E TIPO DE ESTUDO

Esta pesquisa trata-se de um estudo quantitativo observacional, transversal com grupo controle, não randomizado, aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade do Estado do Pará sob parecer n° 82226. Antes de submeter os voluntários aos testes experimentais, eles foram informados do caráter metodológico dos testes, e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1) concordando em participar dos mesmos, conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Todos os processos de avaliação dos voluntários, assim como os experimentos foram realizados na Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade da Amazônia, UNAMA.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram triados pacientes portadores de hanseníase, com neuropatia periférica diagnosticada. A triagem ocorreu na unidade de referência Demétrio Medrado, no município de Marituba, Pará, onde já há atendimento de pacientes com hanseníase.

5.4 TAMANHO DA AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram estudados quarenta e dois (42) voluntários de ambos os sexos, não fumantes, com idade variando de 20 a 60 anos.

Os voluntários foram divididos em dois (2) grupos de 21, o grupo de pacientes portadores de hanseníase (GH) e o grupo de pacientes controle (GC). Cada grupo com 16 voluntários de gênero masculino e 5 voluntárias do gênero feminino.

Todos os voluntários que participaram do estudo foram submetidos a uma avaliação clínica que consistiu no preenchimento de uma ficha de avaliação com anamnese, hábitos de vida diários, história pregressa e familiar de patologias existentes, exame físico fisioterapêutico (APÊNDICE 1), além de um eletrocardiograma (ECG) de repouso para confirmar o ritmo cardíaco sinusal (APÊNDICE 2 e 3).

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo voluntários fora da faixa etária estudada (20 a 60 anos), os que apresentaram alteração patológica no traçado do ECG de repouso (arritmias, sinais de isquemias miocárdicas e bloqueios de condução), alterações na pressão arterial de repouso, que tomavam medicação que alterassem o controle autonômico cardíaco e voluntários fumantes.

5.6 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DOS DADOS

5.6.1 Variabilidade da frequência cardíaca

A captação da variabilidade da frequência cardíaca foi realizada por meio de um monitor de frequência cardíaca da marca POLAR®, modelo RS800cx, onde o sinal da FC foi captado por uma cinta com o receptor do sinal, colocada no tórax do voluntário em nível do processo xifóide do esterno. Após a coleta, os dados foram transferidos para o programa *Polar ProTrainer*, armazenados e, posteriormente analisados por uma rotina matemática de acordo com Porta et al. (2001).

Este teste teve como objetivo avaliar a variabilidade da resposta da frequência cardíaca para verificar a modulação do controle autonômico, na condição de repouso, nas posições supina e sentada.

Os voluntários foram orientados a permanecerem em repouso por um período de 10 min, evitando conversar com os experimentadores. Em seguida, fez-se a coleta da frequência cardíaca, durante 15 min na posição supina e na posição sentada (FIGURA 2) com apoio das costas e joelhos flexionados em 90° e os pés apoiados no chão, mantendo respiração espontânea.

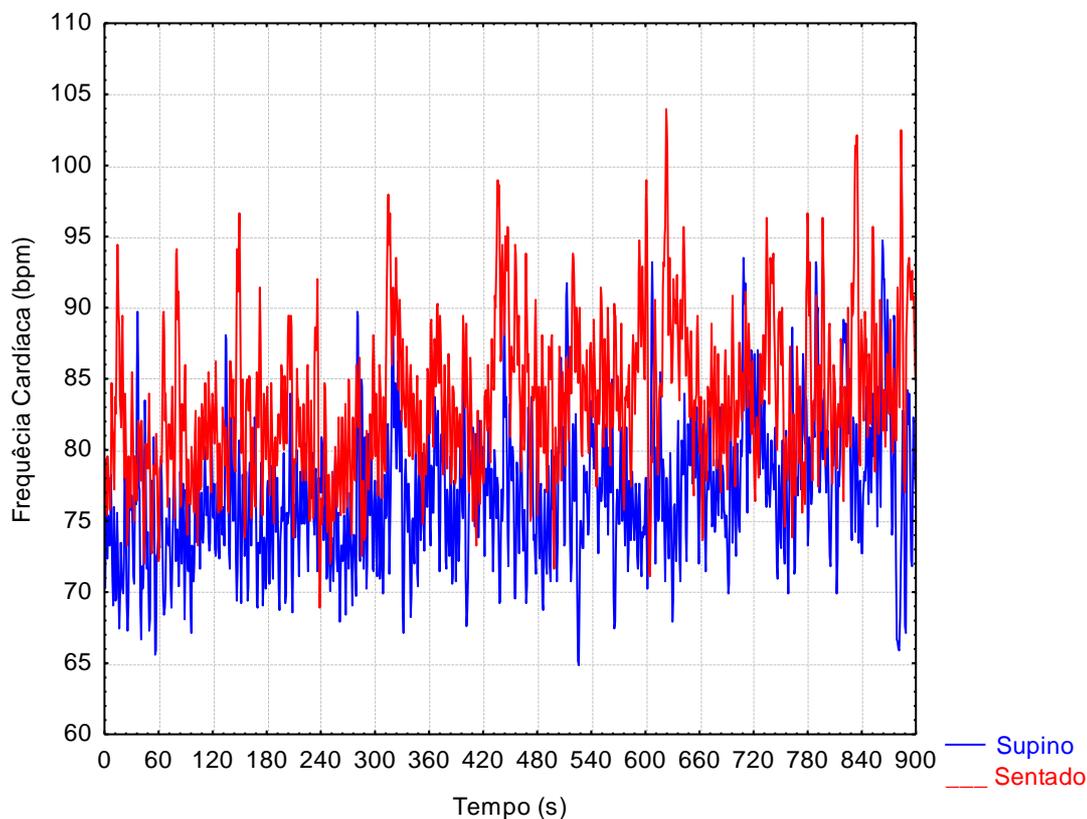


Figura 2: Disposição dos dados da frequência cardíaca (bpm) de um voluntário nas posições supina e sentada, durante 900 s de captação.

5.7 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

5.7.1 Análise da Variabilidade de Frequência Cardíaca

a) Seleção do Sinal

Inicialmente foi realizada uma inspeção visual da distribuição dos iR-R (ms) obtidos no tempo de coleta na condição supina, sentada, para seleção dos trechos com maior estabilidade no traçado dos iR-R. Em seguida a análise dos dados com no mínimo, 5 min de registro ou 256 batimentos consecutivos (Task Force, 1996).

b) Análise Linear

b.1) Domínio da Frequência

A análise dos dados no domínio da frequência foi realizada nos dados coletados nas mesmas condições e trechos selecionados inicialmente, a partir da análise espectral pela transformada rápida de Fourier, aplicada em uma única janela após uma subtração da tendência linear dos intervalos R-R previamente

escolhidos. O valor do componente de potência espectral total (CPE) foi obtido das bandas de alta frequência (AF: 0,15 a 0,4 Hz), de baixa frequência (BF: 0,04 a 0,15 Hz), e de muito baixa frequência (MBF: 0,003-0,04 Hz), em unidades absolutas (ms^2). Os dados das bandas de AF e BF foram também transformados em unidades normalizadas pela divisão do valor absoluto de um componente de AF ou de BF (ms^2) pelo componente de potência espectral total, subtraído do valor absoluto da MBF e então multiplicado por 100 ($\text{AF} / (\text{CPE} - \text{MBF}) \times 100$) ou ($\text{BF} / (\text{CPE} - \text{MBF}) \times 100$). A banda de BF tem sido atribuída a atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático com predominância simpática, a banda de AF está correlacionada à atividade vagal e a razão BF/AF representa o balanço simpato-vagal (Task Force, 1996).

c) Análise não linear

A análise pelos métodos não lineares foi realizada com os dados coletados nas mesmas condições e trechos selecionados para a análise no domínio das frequências temporais, em uma rotina específica de acordo com Porta *et al.* (2001), no programa DOSBox® 0.74. Dentre os métodos de análise não lineares da VFC, foi selecionada a:

c.1) Análise simbólica

Foi realizada uma quantização uniforme para transformar a série RR em uma seqüência de símbolos. As séries RR foi repartida por 6 símbolos com uma resolução de $(\text{RR}_{\text{max}} - \text{RR}_{\text{min}}) / 6$, onde RR_{max} e RR_{min} eram o máximo e o mínimo intervalo da série. Após a quantização, a série RR tornou uma seqüência de valores inteiros que variam de 0 a 5. Assim a série RR foi transformada em uma seqüência de símbolos, sendo que cada seqüência temporal de 3 símbolos foi denominada de padrão. O número de possíveis padrões foi de 216. Todos os possíveis padrões foram agrupados em 4 famílias: 0V% (padrão simbólico sem variação) , 1V% (padrão simbólico com uma variação), 2LV% (padrão simbólico com duas variações similares) e 2ULV% (padrão simbólico com duas variações diferentes) (Figura 3) de acordo com os critérios de Porta *et al.* (2001).

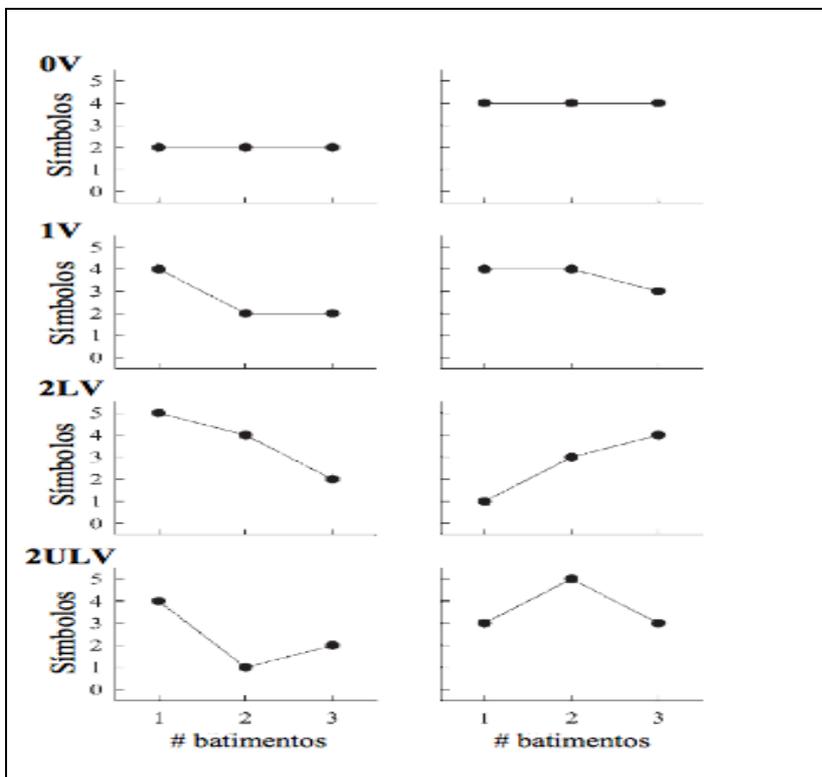


Figura 3: Representação de exemplos de padrões simbólicos sem variações (0V), padrões com uma variação (1V), padrões com duas variações similares (2LV) e padrões com duas variações diferentes (2ULV)

c.2) Entropia de Shannon

A entropia de Shannon (ES) da distribuição dos padrões foi calculada para quantificar a complexidade da distribuição dos padrões. Ela representa a integração da função de densidade de probabilidade dos diferentes padrões presentes em um conjunto de dados (Equação 1). Só foram considerados na análise da entropia de Shannon os padrões com comprimento de 3 batimentos.

$$ES(L, \xi) = -\sum p(x_L^\xi) \times \log_p x_L^\xi \text{ (Equação 1)}$$

onde $ES(L, \xi)$ é a entropia de Shannon para padrões de L elementos distribuídos em ξ símbolos. $p(x_L^\xi)$ é a probabilidade de um determinado padrão de comprimento L e pertencente a um símbolo ξ . Neste trabalho, o comprimento L dos padrões teve o valor 3 e número de símbolos ξ criados foi de 6. Quanto maior a ES maior foi a variabilidade da frequência cardíaca.

c.3) Índice de complexidade normalizado

A entropia condicional corrigida ou o Índice de complexidade normalizado é calculado à partir da estimativa da entropia condicional normalizada pela ES (Porta *et al.*, 2007a). A entropia condicional é estimada através da equação 2.

$$EC(L, \xi) = -\sum p(x_{L-1}^{\xi}) \times \sum p\left(\frac{x_i^{\xi}}{x_{L-1}^{\xi}}\right) \times \log_p\left(\frac{x_i^{\xi}}{x_{L-1}^{\xi}}\right) \text{ (Equação 2)}$$

onde $EC(L, \xi)$ é a entropia condicional para padrões de tamanho L e pertencente a um símbolo ξ . A soma interna é a própria ES da distribuição de padrões e a soma externa integração de probabilidades para padrões de tamanho L-1. O índice de complexidade varia de 0 a 1. Quanto maior índice de complexidade maior a variabilidade da frequência cardíaca.

5.8 LOCAL E ESTRUTURA DA SALA DE AVALIAÇÃO

As avaliações e as coletas foram realizadas no laboratório de fisiologia cardiorrespiratória da clínica escola de fisioterapia, Fisioclínica da UNAMA. O laboratório dispõe dos seguintes materiais: mesa de avaliação, duas cadeiras com apoio dorsal, duas macas, ar condicionado *Split Trane*[®], eletrocardiógrafo digital Micromed[®] e computador.

O ambiente do consultório foi controlado artificialmente, com temperatura em torno de 22 a 24°C, e a umidade relativa do ar em 40 a 60%.

Com objetivo de garantir a qualidade dos experimentos, os pesquisadores chegavam 30 minutos antes ao laboratório para preparar a sala dos experimentos, assim como calibrar e preparar os equipamentos

Os voluntários que foram selecionados para o experimento. Foi realizado abrasão da pele e tricotomia quando necessário, para que a captação dos sinais da frequência cardíaca pudesse ser coletada corretamente e sem interferências. Todos os experimentos foram realizados na mesma hora do dia (entre as 08:00h e 12:00h), como objetivo de evitar influências do ciclo circadiano na VFC.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de distribuição dos dados de todas as variáveis estudadas nas diferentes condições mostrou distribuição normal, analisadas a partir do teste de D'Agostino Pearson, que confirmou a hipótese de normalidade das

variáveis. Desta forma, foram escolhidos testes estatísticos paramétricos para comparação dos dados.

A análise estatística de significância foi realizada a partir de testes paramétricos: teste de Análise de Variância (ANOVA) para amostras pareadas, e teste ANOVA duas vias com teste post hoc de Bonferroni para amostras não pareadas. O nível de significância estabelecido em todos os testes estatísticos foi de $\alpha \leq 5\%$.

Para a análise descritiva dos dados os resultados são apresentados graficamente em coluna com desvio padrão e tabelas com valores absolutos, médios e desvio padrão.

Todos os procedimentos estatísticos foram realizados, a partir do pacote estatístico Biostat 5.0.

6 - RESULTADOS

Na Tabela 1, estão os valores individuais, da média e desvio padrão referentes à idade, à massa corpórea, à estatura, ao índice de massa corpórea (IMC), ao gênero e à frequência de exercício físico dos voluntários do grupo controle.

Tabela 1. Valores da idade, características antropométricas, gênero e frequência de exercício físico nos voluntários do grupo controle.

Voluntário	Idade	Massa Corpórea (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m ²)	Gênero	Frequência de Exercício Físico
1	29	81,5	1,77	26,03	Masculino	INATIVO
2	28	84,3	1,85	22,78	Masculino	INATIVO
3	20	63,3	1,6	24,72	Feminino	INATIVO
4	23	78	1,78	24,68	Masculino	INATIVO
5	21	80	1,87	30,88	Masculino	INATIVO
6	22	63,1	1,69	22,14	Feminino	INATIVO
7	25	78	1,88	22,09	Masculino	INATIVO
8	20	78,5	1,78	24,84	Masculino	INATIVO
9	29	85	1,7	29,41	Masculino	INATIVO
10	38	89,5	1,75	29,24	Masculino	INATIVO
11	32	66,8	1,65	24,55	Feminino	INATIVO
12	34	46	1,5	20,44	Feminino	INATIVO
13	52	88,5	1,72	30	Masculino	INATIVO
14	43	72,4	1,75	23,66	Masculino	INATIVO
15	43	79,2	1,74	26,22	Masculino	INATIVO
16	43	84,5	1,74	27,98	Masculino	INATIVO
17	45	60	1,65	22,05	Feminino	INATIVO
18	56	75	1,72	25,76	Masculino	INATIVO
19	46	80	1,73	26,75	Masculino	INATIVO
20	57	77	1,76	24,91	Masculino	INATIVO
21	55	81	1,79	25,31	Masculino	INATIVO
MEDIA	36,24	75,79	1,73	25,45		
DP	12,64	10,62	0,09	2,84		

DP: Desvio Padrão

Na Tabela 2 estão os valores individuais, da média e desvio padrão referentes à idade, à massa corpórea, à estatura, ao índice de massa corpórea (IMC), ao medicamento utilizado, à dosagem do medicamento, à forma clínica da doença, ao gênero e à frequência de exercício físico dos voluntários do grupo hanseníase.

Não houve diferença estatística na comparação entre os valores de idade, e IMC, entre os grupos GC e GH, evidenciando a homogeneidade da amostra selecionada.

Tabela 2. Valores da idade, características antropométricas, medicamento, dosagem do medicamento, forma clínica da doença, se gênero e frequência de exercício físico nos voluntários do grupo hanseníase.

VOLUNTÁRIO	Idade	Massa Corpórea (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m²)	Medicamento	Dosagem (mg)	Forma Clínica	Gênero	Frequência de Exercício Físico
1	42	65	1,7	22,49	Prednisona	30	MB	Masculino	INATIVO
2	36	63	1,65	23,16	Prednisona	20	MB	Masculino	INATIVO
3	52	72.5	1,7	25,08	Prednisona	50	MB	Masculino	INATIVO
4	53	74	1,72	25,08	Prednisona	20	MB	Masculino	INATIVO
5	35	70.3	1,7	24,32	Prednisona + PQT	30	MB	Masculino	INATIVO
6	23	79	1,7	27,33	Prednisona	20	MB	Masculino	INATIVO
7	55	65	1,65	23,89	Prednisona	30	MB	Masculino	INATIVO
8	54	57	1,62	21,75	NÃO	-	MB	Masculino	INATIVO
9	40	85.7	1,63	32,33	Prednisona	5	MB	Masculino	INATIVO
10	36	71	1,74	23,5	Prednisona	60	MB	Masculino	INATIVO
11	34	81	1,78	25,63	Prednisona + Talidomida	20 + 100	MB	Masculino	INATIVO
12	55	62	1,65	22,79	Prednisona	20	MB	Masculino	INATIVO
13	26	46	1,55	19,16	Prednisona	5	MB	Masculino	INATIVO
14	29	63	1,75	20,58	Prednisona	5	MB	Masculino	INATIVO
15	26	67	1,65	24,63	Prednisona	5	MB	Masculino	INATIVO
16	42	76	1,71	26,02	NÃO	-	MB	Masculino	INATIVO
17	41	63.2	1,65	23,23	Prednisona	70	MB	Feminino	INATIVO
18	38	56	1,51	24,56	Prednisona	20	MB	Feminino	INATIVO
19	47	70	1,7	24,22	Prednisona	5	MB	Feminino	INATIVO
20	22	62	1,52	26,83	NÃO	-	MB	Feminino	INATIVO
21	36	78	1,78	24,68	NÃO	-	MB	Feminino	INATIVO
MEDIA	39,14	66,76	1,67	24,35		24,69			
DP	10,58	9,24	0,08	2,66		20,12			

Nas figuras 4 e 5, observa-se o gráfico de captação da frequência cardíaca (FC) pelo tempo de 15 minutos, de um voluntário do grupo Hanseníase e controle respectivamente, (A) representa a captação na posição supina e (B) a captação na posição sentada. Apesar de ainda ser um dado bruto, observa-se que a FC (bpm) do voluntario do GC variou mais que a do voluntario do GH.

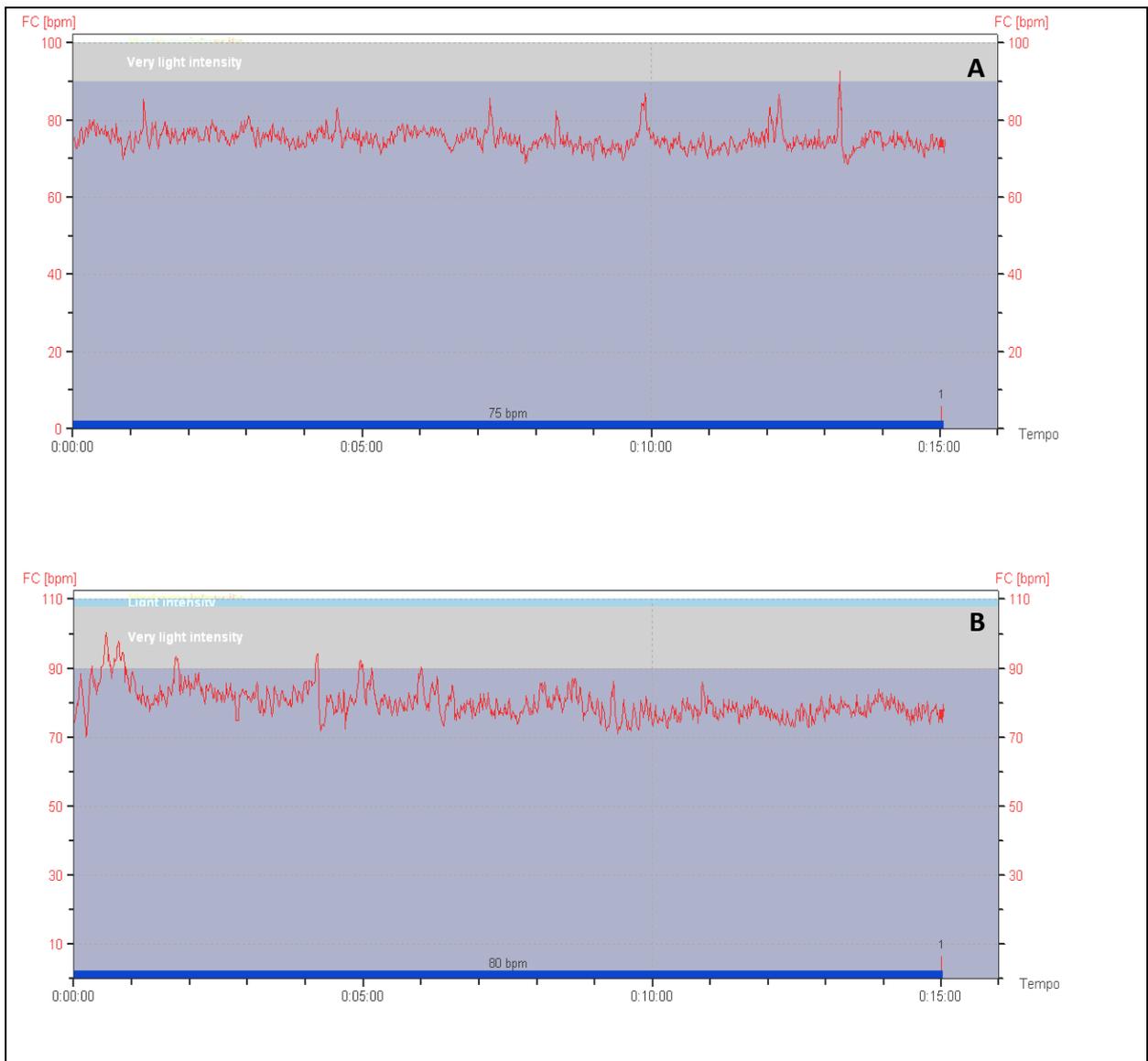


Figura 4: Variação da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) pelo tempo em minutos de um voluntário do Grupo Hanseníase nas posições supino (A) e sentado (B).

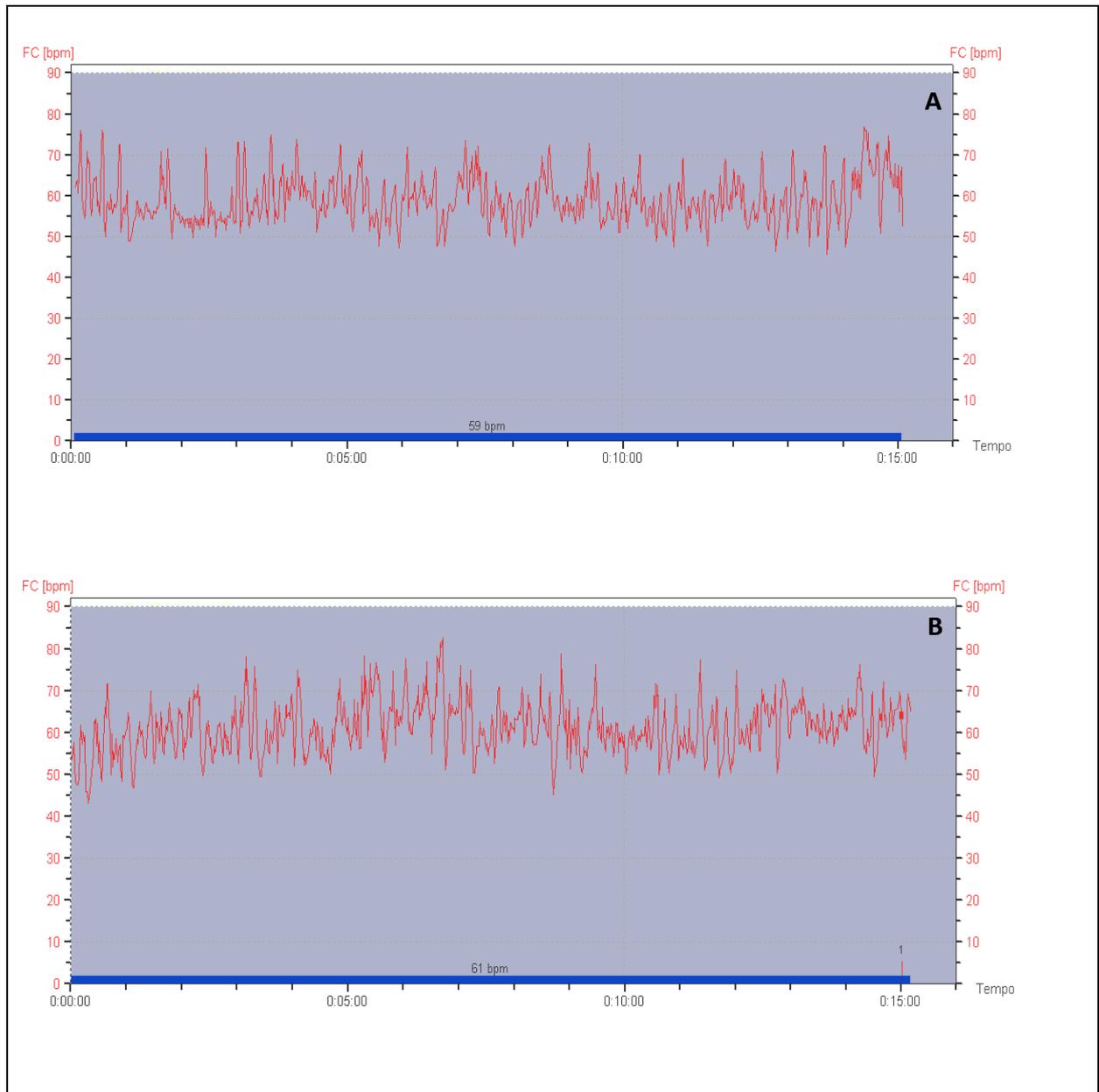


Figura 5: Variação da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm) pelo tempo em minutos de um voluntário do Grupo Controle nas posições supino (A) e sentado (B).

6.1. ANÁLISE LINEAR DA VFC

As figuras 6 e 7 representam os gráficos de análise espectral dos intervalos RR em 15 minutos de coleta da VFC de um voluntário do grupo Hanseníase e um voluntário do grupo controle respectivamente. (A) representa a captação na posição supina e (B) a captação na posição sentada. Observa-se maior densidade espectral no voluntário do GC em relação ao GH e na posição supina em relação a sentada.

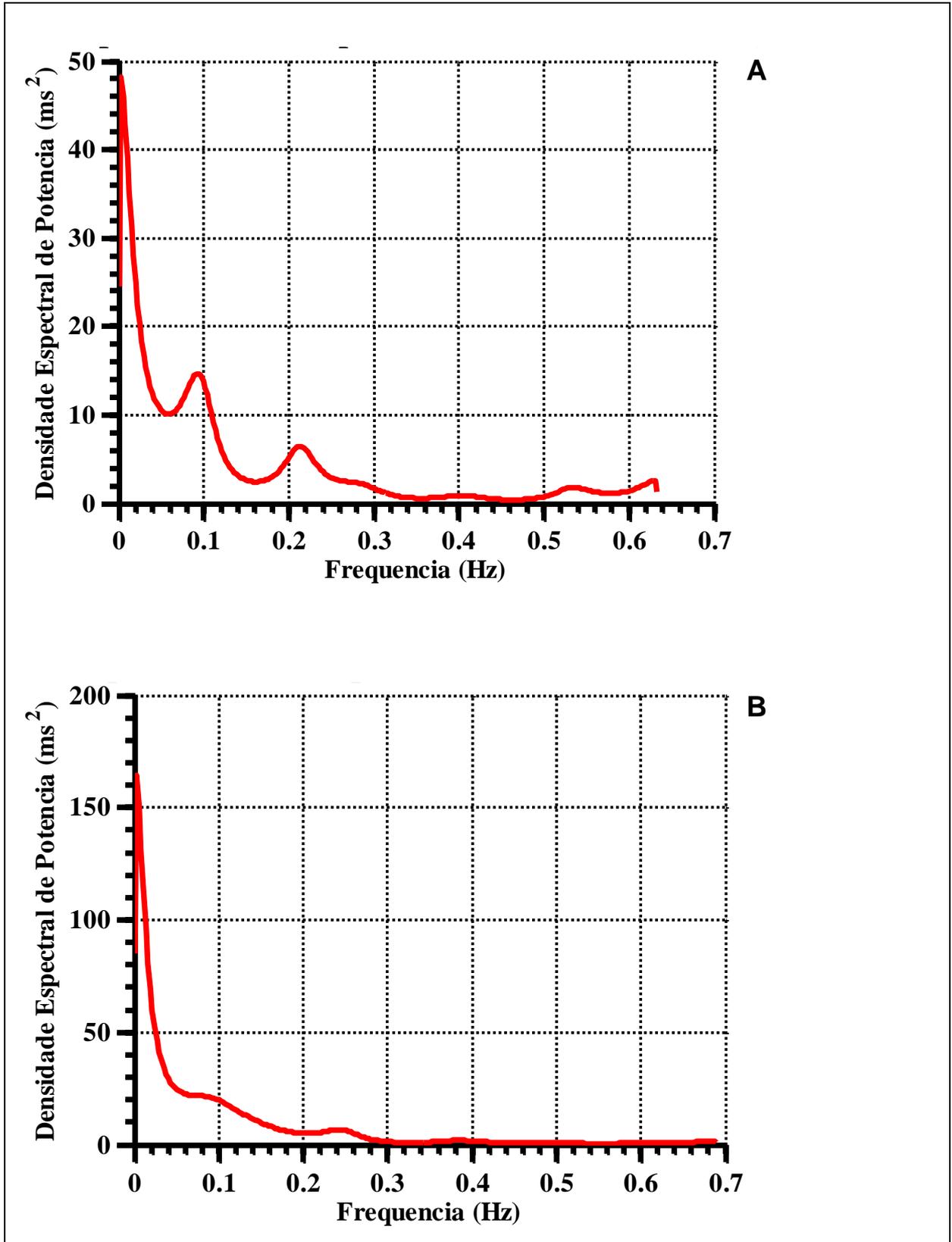


Figura 6 – Distribuição espectral dos intervalos RR de um voluntário do Grupo Hanseníase nas posições supino (A) e sentado (B) em 15 minutos de coleta da VFC.

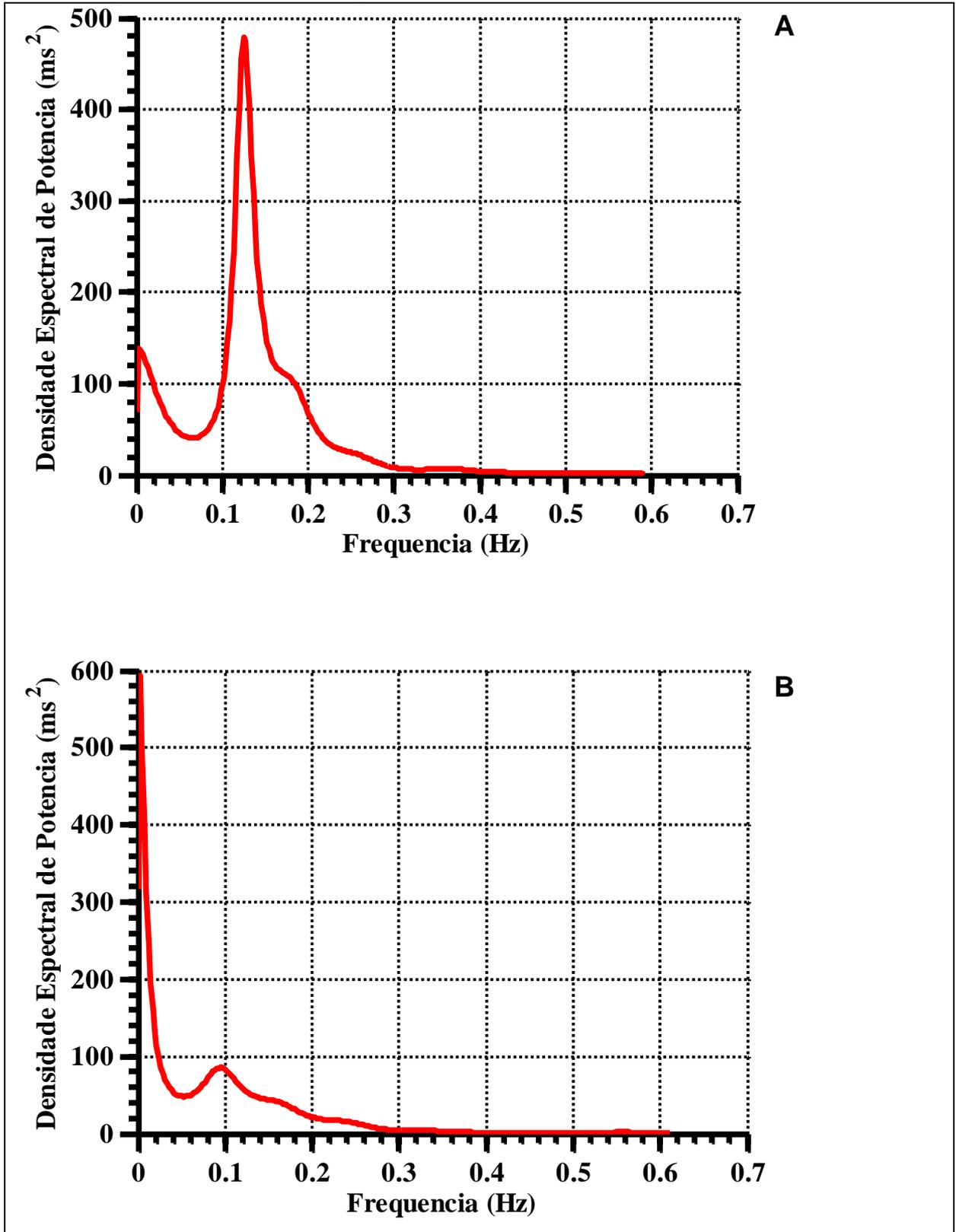


Figura 7: Distribuição espectral dos intervalos RR de um voluntário do Grupo Controle nas posições supino (A) e sentado (B) em 15 minutos de coleta da VFC.

A Figura 8 representa os dados da análise linear pelo domínio da frequência da VFC dos voluntários do grupo controle e grupo hanseníase nas posições supino e sentado, onde foram avaliados os índices de baixa frequência (BF), alta frequência (AF) e razão baixa frequência / alta frequência (BF/AF). Na Figura 8-A, referente ao componente de BF (Un), observa-se em ambos os grupos que houve maiores valores na posição sentada em relação à posição supino ($p < 0,05$), assim como, na comparação entre os grupos foi observado no GC maiores valores ($p < 0,05$) do componente de BF na condição supino em relação ao GH. Na Figura 8-B, referente ao componente de AF (Un), verificou-se maiores valores ($p < 0,05$) deste componente na posição supina em relação à posição sentada em ambos os grupos, e na comparação inter-grupo verificou-se maiores valores ($p < 0,05$) na condição supino do GC em relação à mesma condição do GH. Na Figura 8-C não foi observado diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) nas comparações intra e inter-grupos.

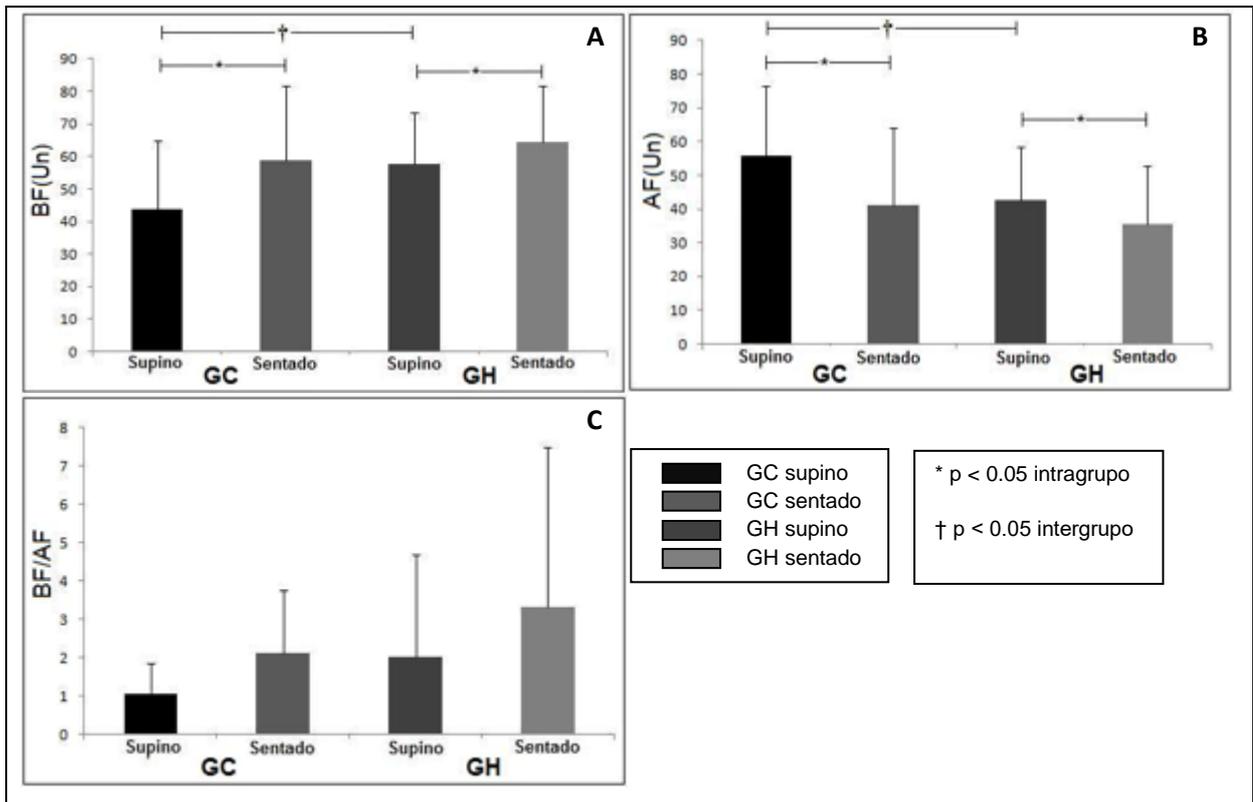


Figura 8 : Análise Linear da VFC em indivíduos do grupo controle (GC) e grupo hanseníase (GH) nas posições supino e sentado. **A:** Índice de Baixa Frequência (BFUn); **B:** Índice de Alta Frequência (AFUn); **C:** Razão das bandas de Baixa Frequência/ Alta Frequência (BF/AF).

6.2. ANÁLISE NÃO LINEAR DA VFC

A Figura 9 representa os dados da análise não-linear da VFC dos voluntários do grupo controle (GC) e grupo hanseníase (GH) nas posições supino e sentado. Na Figura 9-A observa-se o padrão simbólico sem variação (0V%) que evidenciou maiores valores ($p < 0,05$) na posição sentada em relação a supino no GC e, na comparação entre os grupos, o GH apresentou maiores valores ($p < 0,05$) em ambas as posições em relação ao GC. A Figura 9-B representa o padrão simbólico com uma variação (1V%), evidenciando que na posição sentada o GH apresentou maiores valores ($p < 0,05$) em relação ao GC. A figura 9-C representa o padrão simbólico com duas variações similares (2LV%), o GC apresentou maiores valores ($p < 0,05$) tanto na posição supina quanto sentada em relação ao GH. Na Figura 9-D verifica-se o comportamento do padrão simbólico com duas variações diferentes (2ULV%), com maiores valores ($p < 0,05$) na posição supina em relação à sentada em ambos os grupos, assim como, observou-se maiores valores ($p < 0,05$) no GC em relação ao GH em ambas as posições. A Figura 9-E representa os resultados da Entropia de Shannon (ES), com maiores valores ($p < 0,05$) na posição supino em relação a sentada no GC, e na comparação entre os grupos a ES foi maior no GC na posição supino em comparação com o GH. A Figura 9-F representa os resultados do índice de complexidade normalizado (ICN), onde foi evidenciado maiores valores ($p < 0,05$) na posição supino em relação à sentada no GC, e na comparação entre os grupos, o ICN se apresentou maior ($p < 0,05$) no GC na posição supino em comparação com o GH.

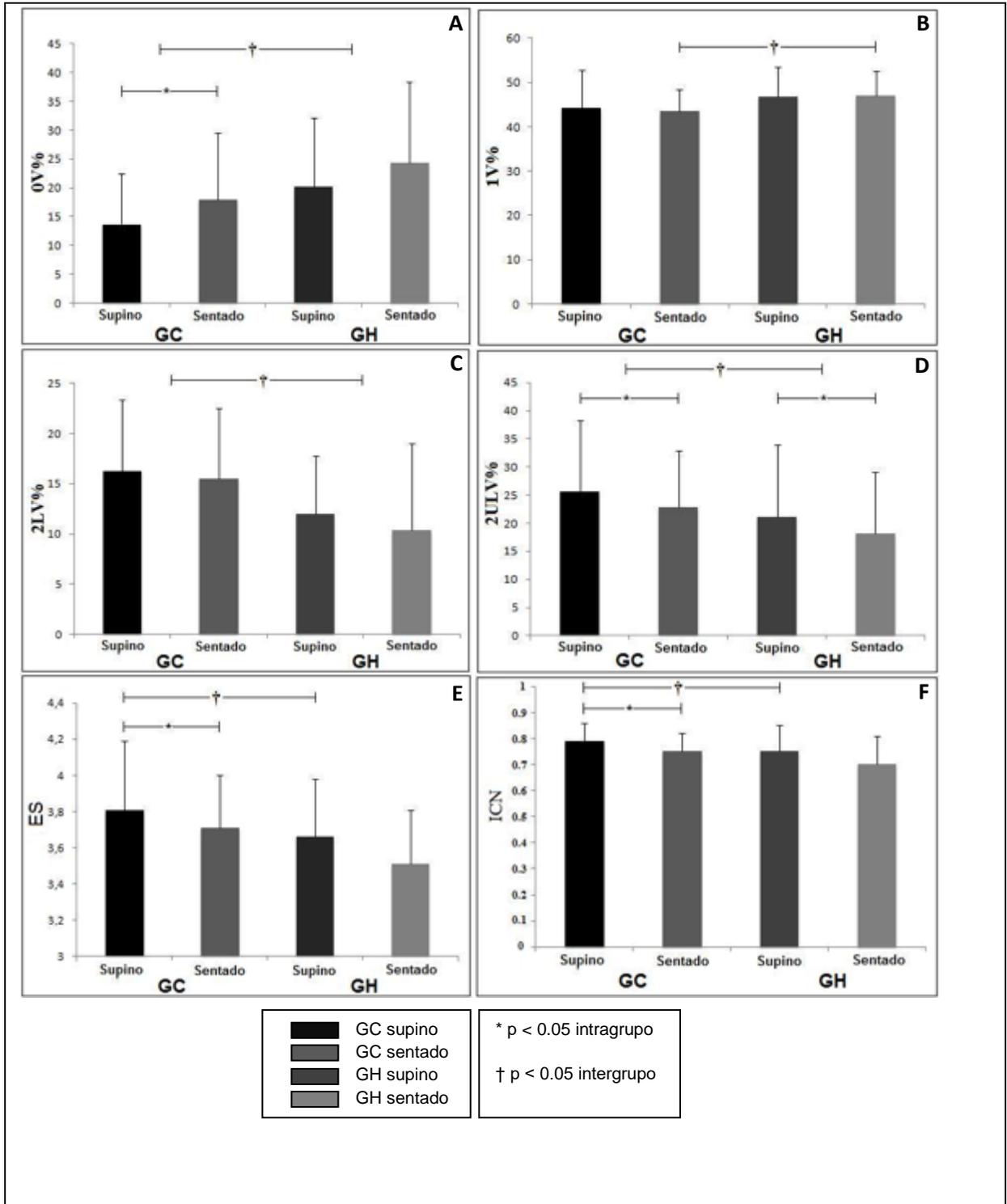


Figura 9 : Análise Não-Linear da VFC em indivíduos do grupo controle (GC) e grupo hanseníase (GH) nas posições supino e sentado. **A:** Análise simbólica padrão sem variação (0V%); **B:** Análise simbólica padrão com uma variação (1V%); **C:** Análise simbólica padrão com duas variações similares (2LV%); **D:** Análise simbólica padrão com duas variações diferentes (2ULV%); **E:** Entropia de Shannon (ES); **F:** Índice de Complexidade Normalizado (ICN).

7. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença crônica granulomatosa e infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae* (ML) que afetam a pele, olhos, mucosa nasal, testículo, rim, nervos somáticos e autonômicos. Complicações secundárias da neuropatia podem resultar em deformidade e incapacidade. A hanseníase afeta pessoas de todas as idades e ambos os sexos. Os sinais e sintomas dermato-neurológicos são as manifestações primárias, variando no espectro entre suas formas clínicas. A doença é pensada para ser de baixa infecciosidade, ocorrendo a transmissão do ML através de secreções nasais e contato com a pele, e as pessoas em maior risco são aqueles que vivem na mesma casa como o portador da ML (LOCKWOOD, 2002; CABALAR et al., 2014).

A maioria dos estudos que avaliam a neuropatia na hanseníase descrevem as alterações periféricas, sensitivas, motoras e oculares ocasionadas pelo bacilo e pela evolução da patologia (ORSINI et al., 2008; VAN BRAKEL, 2007; VAN BRAKEL et al., 2008; CHACHA et al., 2009; PARIKH et al., 2009; NASCIMENTO, 2013). Poucos estudos descrevem e investigam alterações funcionais do sistema nervoso autonômico e sua influência na integridade neurocardíaca em pacientes hansenianos (WILDER-SMITH, 1998; ULVI et al., 2003; SOYSAL et al., 2004).

A avaliação do sistema nervoso autônomo pode ser realizada de forma direta e indireta. O registro direto das propriedades elétricas de nervos autonômicos, como a velocidade de condução e a amplitude dos picos de atividade elétrica neural, requer a dissecação de fibras nervosas autonômicas superficiais, tornando impraticável a sua utilização clínica rotineira. Vários métodos indiretos e não invasivos surgiram para investigação do sistema nervoso autônomo. A quantificação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), estudada por métodos no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não-lineares, tem sido amplamente utilizada como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo (TASK FORCE, 1996; RIBEIRO e MORAES FILHO, 2005).

As mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e precoce de comprometimentos na saúde cardiovascular. A alta VFC indica um sinal de boa adaptação cardiovascular às mudanças ambientais, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, a baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA a mudanças ambientais, o que pode indicar a presença de mau funcionamento

fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico (PUMPRLA et al., 2002).

Ribeiro (2001) ressalta que o sistema nervoso autônomo é o principal responsável pela variabilidade da frequência cardíaca e seu estudo na condição de repouso permite identificar possíveis alterações referentes ao balanço simpato-vagal sobre o coração. Na condição de repouso na posição supina, tanto o simpático como o parassimpático estão tonicamente ativos, com efeito predominante vagal (MALIK e CAMM, 1994). O estudo da VFC em outras posições também tem se mostrado importantes e promissores, pois possibilita avaliar a resposta simpato-vagal frente a mudanças posturais (Iida et al., 1999).

A coleta da FC foi realizada sempre em condições que se aproximassem bastante das condições fisiológicas dos voluntários. Para tanto, utilizou-se uma abordagem não-invasiva e os voluntários, ao participarem dos testes, estavam bem familiarizadas com os equipamentos e com a metodologia. Nessa investigação não apresentaram diferenças estatisticamente significantes ($p > 0,05$) em relação à idade e características antropométricas. Essas variáveis foram cuidadosamente observadas, com intuito de minimizar a influência destas no resultado da pesquisa, assim como garantir o controle de qualidade da mesma.

Nos últimos anos, tem se observado um crescente interesse na interpretação dos métodos de análise da VFC. Dentre eles, destacam-se os métodos lineares no domínio do tempo, onde a avaliação do comportamento das oscilações cardiovasculares é calculada a partir da dispersão da frequência cardíaca analisada por um período de tempo, gerando índices que quantificam a modulação simpato-vagal, simpática ou parassimpática isoladas. A análise pelo domínio da frequência representa um método linear que converte o sinal disperso no tempo em uma densidade espectral, a partir da transformada rápida de Fourier, conseguindo identificar e individualizar os diferentes componentes de frequência em uma oscilação complexa. As bandas de frequência na análise espectral se correlacionam com predomínios simpáticos e vagais na avaliação da VFC (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI et al., 2009).

A VFC tem sido amplamente investigada por métodos lineares. Nos anos recentes, aumentou o interesse pela análise da VFC por métodos de dinâmica não linear, por acreditar que a não linearidade está presente em todos os sistemas vivos, produzindo comportamentos irregulares, que não são identificados corretamente

pelas técnicas estatísticas convencionais. Existem vários algoritmos de análise não-linear para avaliar a complexidade do período do coração, como entropia aproximada, entropia de amostragem (PORTA et al., 2001), titulação de ruído (VANDEPUT et al., 2012), bispectrum (BAI et al., 2008), entropia de Shannon (ES), análise simbólica (AS) e entropia condicional (EC) (PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007b).

A análise não-linear tem demonstrado que a complexidade diminui com a idade (TAKAHASHI et al., 2011), doença cardíaca (KUNS et al., 2011) e em condições, caracterizadas por um aumento da modulação simpática (PORTA et al., 2001; PORTA et al., 2007a). Em geral, índices não-lineares podem indicar uma mudança no equilíbrio simpato-vagal, ou seja, uma diminuição nos índices não-lineares podem estar relacionadas com a modulação simpática aumentada e diminuição da modulação vagal caracterizada pela VFC reduzida.

No presente estudo, escolheu-se aplicar os seguintes métodos não-lineares: (a) entropia de Shannon, que fornece informações sobre a distribuição de sequência de batimentos (padrões) em série de intervalo RR (PORTA et al., 2001); (b) análise simbólica, que também pode distinguir entre esses padrões e relacioná-los com modulação simpática e parassimpática (GUZZETTI et al., 2005); (c) entropia condicional, que fornece informações sobre organização do batimento cardíaco, ou seja, da sequências de batimentos cardíacos repetidos ao longo do tempo.

Há uma escassez na literatura de estudos que investiguem a modulação autonômica da frequência cardíaca pela variação dos intervalos RR (i-RR) em pacientes portadores de hanseníase. Os únicos estudos que comparam a VFC de de hansenianos com indivíduos saudáveis foram desenvolvido por Ulvi et al. (2003) e Soysal et al.(2004), que investigaram a variação do intervalo R-R na avaliação do sistema nervoso autônomo em pacientes com hanseníase. Estes dois estudos se assemelham pois avaliaram indivíduos portadores de hanseníase e compararam com o grupo controle saudável, com pacientes de ambos gêneros nos dois grupos. A avaliação dos i-RR foram feitas a partir de um eletromiógrafo com banda de frequência e sensibilidade específica para captação de complexos QRS e a variação de tempo entre eles representava o i-RR. No estudo de Ulvi et al. (2003) foram avaliados 37 pacientes portadores de hanseníase lepromatosa e 35 pacientes saudáveis, enquanto que Soysal et al. (2004) avaliaram 29 hansenianos e 30 indivíduos saudáveis. Em ambos estudos o grupo de pacientes portadores de

hanseníase apresentou valores médios da variação dos i-RR inferiores aos indivíduos do grupo controle saudável, evidenciando maior atividade simpática e menor atividade vagal, indicando menor VFC em portadores de hanseníase.

Nesta investigação, a VFC foi aferida a partir de um cardiofrequencímetro específico para captação dos i-RR (Polar® RS800CX), já validado na literatura de acordo com Gamelin et al. (2006) e Vanderlei et al. (2008), diferente dos estudos de Ulvi et al. (2003) e Soysal et al. (2004) que utilizaram um eletromiógrafo para captar o sinal da frequência cardíaca e os i-RR.

No presente trabalho, a captação dos i-RR foi realizada na condição de repouso supino e sentado por 15 minutos. A VFC foi analisada a partir da densidade espectral pelo domínio da frequência e métodos não lineares. Na análise espectral investigou-se os componentes de baixa frequência em unidades normalizadas (BFun), alta frequência em unidades normalizadas (AFun) e razão BF/AF. Na posição supino, foi observado maiores valores ($p < 0,05$) do componente de AFun no GC e maiores ($p < 0,005$) valores do componente BFun no GH. Esses achados indicam menor VFC no GH pois o componente AFun está correlacionado à atividade vagal enquanto que o componente BFun está correlacionado com predomínio da atividade simpática, assim, corroboram com os resultados de Ulvi et al. (2003) e Soysal et al. (2004) que também encontraram menor VFC nos pacientes portadores hanseníase.

Na comparação entre as posições supino e sentada, o componente de AFun apresentou maiores valores na posição supina em relação à sentada, indicando maior predomínio vagal em supino. Estes dados estão corroborados com os encontrados por Malliani et al. (1991) e Saeki et al. (1997) que relatam que na condição de repouso ambos os sistemas estão tonicamente ativos, com predominância dos efeitos da estimulação vagal. Portanto, o estudo da VFC em repouso, nas posições supina e sentada permite identificar possíveis alterações no balanço simpato-vagal (Longo, Ferreira e Correia, 1995; Sakabe et al., 2004). Os dados referentes ao componente de BFun mostraram-se superiores na posição sentada em relação à posição supina. Esta resposta está concordante com o estudo de Lida et al. (1999), indicando que em mudanças posturais da condição supina para sentada ou ereta ocorre um predomínio da atividade simpática, sendo representada pelo componente de BFun. Não houve diferença dos valores da razão BF/AF entre os grupos e entre as posições estudadas.

No que concerne a análise não linear da VFC, não existem estudos na literatura que investiguem a disautonomia autonômica por dinâmicas não lineares de complexidade em portadores de hanseníase. No presente estudo, esta dinâmica foi investigada a partir da análise simbólica, entropia de shannon e entropia condicional (com a normalização do índice de complexidade) nas posições supina e sentada em ambos os grupos estudados.

Na investigação da análise simbólica, observamos que o GH apresentou aumento da modulação simpática em relação ao GC, caracterizado por um aumento do índice 0V% e diminuição dos índices 2LV% e 2ULV% independente da posição adotada. O índice 1V% só se apresentou aumentado no GH em relação ao GC na posição sentada. De acordo com Porta *et al.* (2001); Guzzetti *et al.* (2005) e PORTA *et al.* (2007a), o índice 0V% está relacionado à modulação simpática, enquanto o índice 1V% representa a presença simultânea das modulações vagal e simpática e os índices 2LV% e 2ULV% relacionam-se à modulação parassimpática, corroborando com a evidência de maior predomínio simpático nos paciente portadores de hanseníase encontrados no presente estudo. Achados semelhantes foram encontrados nos trabalhos desenvolvidos por Javorka *et al.* (2008) e Moura-Tonello *et al.*, (2014), que encontraram um predomínio da atividade simpática em pacientes portadores neuropatia autonômica diabética, analisados por dinâmicas simbólicas não lineares.

Em relação à resposta autonômica na mudança postural, que o GC apresentou maior modulação vagal na posição supino caracterizado pelo diminuição do índice 0V% e aumento do índice 2ULV% nesta posição. No GH, só foi encontrada resposta à mudança postural no índice 2ULV% que foi maior na posição supina em relação à sentada. Dessa forma, os índices de análise simbólica mostraram efeito da mudança postural na modulação autonômica do coração corroborando com os resultados encontrados nos estudos de Guzzetti *et al.* (2005); Perseguni *et al.* (2011) e Moura-Tonello *et al.* (2014). Esta resposta pode ser atribuída à diminuição do retorno venoso e, conseqüentemente, a uma elevação da frequência cardíaca, devido a regulação autonômica cardíaca (inibição de vagal e estimulação da modulação simpática), mediada pelos ajustes dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares com mudança postural da supina para a posição sentada (IIDA *et al.*, 1999; SAKABE *et al.*, 2004).

No que concerne às análises da entropia de Shannon (ES) e ao índice de complexidade normalizada (ICN), os dados se mostraram superiores no GC em relação ao GH na posição supino, caracterizando uma redução da complexidade da VFC nos pacientes hansenianos. Dados semelhantes foram encontrados nos estudos de Javorka et al. (2008) e Khandoker et al (2009) que encontraram menor complexidade avaliada pela entropia em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica diagnosticada. Com esses resultados podemos sugerir que os pacientes portadores de hanseníase deste estudo apresentam disfunção autonômica cardíaca que caracteriza-se pela alteração da modulação cardíaca vagal, das eferências simpáticas ou ambos (VINIK e ZIEGLER, 2007).

Ao investigarmos o comportamento da ES e do ICN em resposta à mudança postural, eles apresentaram variações no GC, onde foi observado maiores valores na posição supino em relação à sentada, indicando maior complexidade da modulação autonômica cardíaca na posição supino. Esses dados corroboram com Malik e Camm (1994) e Ribeiro et al (2001), que indicam que na condição de repouso supino os sistemas simpáticos e parassimpáticos estão tonicamente ativos, com predominância vagal. O predomínio da atividade vagal confere maior VFC e por conseguinte maior complexidade da modulação autonômica cardíaca (PORTA et al., 2007a; GUZZETTE et al., 2005).

As alterações na frequência cardíaca batimento a batimento são influenciadas por diferentes processos regulatórios, com uma variedade de interações hormonais, genéticas e externas que atuam em escalas de tempo diferentes, resultando em padrões complexos da série temporal dos i-RR. Numerosos estudos têm demonstrado que quantificar a complexidade foi suma importância para a avaliação do VFC (BATCHINSKY *et al.*, 2007). Isto sugere que o emprego de uma abordagem multivariada com base em uma combinação de parâmetros lineares e não-lineares melhorará o poder diagnóstico da VFC. A complexidade reduzida da VFC resulta em uma menor capacidade dos subsistemas normativos em interagir e foi vista como uma consequência típica do envelhecimento e doenças (PORTA et al., 2007c). Embora a neuropatia autonômica cardíaca tenha sido associada com a desregulação da FC em pacientes hansenianos, a complexidade da VFC nunca foi estudada nesses pacientes.

Os pacientes portadores de hanseníase apresentaram diminuição da VFC tanto na análise linear quanto na análise não linear, indicando diminuição da

modulação simpato-vagal e comprometimento da função autonômica cardíaca. No presente estudo foi avaliado apenas pacientes multibacilares, o que caracteriza uma amostra com maior comprometimento neural sensitivo e motor. De acordo com Gunatilake e Settinayake (2004), a forma clínica multibacilar é caracterizada por infiltração difusa, múltiplas lesões com distribuição simétrica, múltiplos nervos comprometidos e perda mista, motora e sensorial, semelhante a neuropatia diabética.

O uso de dinâmicas lineares e não lineares para avaliação periódica da função autonômica cardíaca de pacientes portadores de hanseníase pode ajudar no diagnóstico precoce do desequilíbrio autonômico cardíaco, permitindo que orientações e intervenções possam ser realizadas para evitar maiores complicações. A avaliação da VFC antes e após a manobra postural ativa é um teste simples e de baixo custo. Além disso, este teste pode ser utilizado na avaliação clínica, pois representa um estímulo ao sistema nervoso autônomo (IIDA et al., 1999; SAKABE et al., 2004; PERSEGUINI et al., 2011).

8. CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados neste estudo, podemos concluir que:

O GH apresentou maior modulação simpática e menor modulação vagal em relação ao GC, indicando menor VFC e modulação cardíaca com baixa complexidade. Na resposta a mudança postural, os grupos apresentaram maior modulação vagal na posição supino, evidenciando maior VFC nesta condição.

A análise da VFC por dinâmicas lineares e não lineares se mostrou um método sensível e promissor para investigação da disfunção autonômica em pacientes portadores de hanseníase multibacilar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARYA R, KANNATHAL N, HUA LM, MEI YI L. Study of heart rate variability signals at sitting and lying postures. **Journal of Bodywork and Movement Therapies**. 1-8, 2004.
- AGELINK MW, MALESSA R, BAUMANN B, MAJEWSKI T, AKILA F, ZEITZ, Et al. Standardized test of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. **Clin Auton Res**. 11(2): 99-108, 2001.
- AIRES, MM. **Fisiologia**. 3ª Ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2008. 312 p.
- ARAUJO MG. Hanseníase no Brasil.**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 36: 373-382, 2003.
- BAI Y, SIU KL, ASHRAF S, FAES L, NOLLO G, CHON KH. Nonlinear coupling is absent in acute myocardial patients but not healthy subjects. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 295(2): H578 – H586, 2008.
- BATCHINSKY AI, COOKE WH, KUUSELA T, CANCIO LC. Loss of complexity characterizes the heart rate response to experimental hemorrhagic shock in swine. **Crit Care Med**. 35: 519–25, 2007.
- BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. **Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso**. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o Controle da hanseníase**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRITTON WJ, LOCKWOOD DNJ. Leprosy. **Lancet**. 363: 1209–1219, 2004.
- BURGGREN WW, MONTICINO MG. Assessing physiological complexity. **The Journal of Experimental Biology**. 208: 3221-3232, 2005.
- CABALAR M, YAYLA V, ULUTAS S, SENADIM S, OKTAR AC. The clinical e neurophysiological study of leprosy. **Pak J Med Sci**. Vol. 30: 501-506, 2014.
- CASTRO CLB, NÓBREGA ACL, ARAÚJO CGS. Testes autonômicos cardiovasculares. Uma revisão crítica. Parte 1. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 59(1): 76-85, 1992.
- CHACHA JM, PETERS L, RIVITTI EA, SOTTO MN, LOURENÇO S, MELNIKOV P. Sistema nervoso periférico e pressupostos da agressão neural na hanseníase. **An Bras Dermatol**.84(5): 495-500, 2009.

- CONCHA MR et al. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. **Rev Chil Infect.** 25 (1): 64-69,2008.
- COOPER R, BILLINGS R. **Techniques in clinical neurophysiology: a practical manual.** 1st ed. Amsterdam: Elsevier, 2003.
- CROFT RP, NICHOLLS PG, STEYERBERG EW, RICHARDUS JH, CAIRNS W, SMITH S. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. **Lancet.** 355:1603-6,2000.
- DAVY KP, DESOUZA CA, JONES PP, SEALS DR. Elevated heart rate variability in physically active young and older adult women. **Clin Sci (Lond).**; 94 (6): 579-84,1998.
- DELIAGINA TG, ORLOVSKY GN, ZELENIN PV, BELOOZEROVA IN. Neural Bases of Postural Control. **Physiology.** 21:216-225,2006.
- DEEPAK, S. Answering the rehabilitation needs of leprosy affected persons in integrated setting through primary health care services and community based rehabilitation. **Indian Journal Leprosy.** 75(2): 127-42,2003.
- FREEMAN JV, DEWEY FE, HADLEY DM, MYERS J, FROELICHER VF. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. **Progress in Cardiovascular Diseases.** Vol. 48, No. 5 (March/April): 342-362,2006.
- FERREIRA, VFC. **A influência da idade e da reposição hormonal sobre a modulação autonômica do coração e o limiar de anaerobiose**[dissertação]. Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2003.
- GAMELIN FO, BERTHOIN S, BOSQUET L. Validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R-R Intervals at Rest. **Med. Sci. Sports Exerc.** Vol. 38 (5): 887-893, 2006.
- GARWICZ M, EKEROT C, JÖRNTELL H. Organizational Principles of Cerebellar Neuronal Circuitry. **News Physiol. Sci.** 13:26-32,1998.
- GONÇALVES A. Realidades do controle da hanseníase: Atualizando cenários. **Revista Brasileira de Epidemiologia.** 16(3): 611-21, 2013.
- GORDON AM, HOMSHER E, REGNIER M. Regulation of Contraction in Striated Muscle. **Physiological Reviews.** 80: 853-924,2000.
- GOULART IMB; PENNA GO; CUNHA G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. **Rev Soc Bras Med Trop.** 35: 365-375,2002.

- GUNATILAKE SB, SETTINAYAKE S. Leprosy. **Practical Neurology**. 4: 194–203,2004.
- GUZZETTI S, BORRONI E, GARBELLI PE, CERIANI E, BELLA PD, MONTANO N, et al. Symbolic Dynamics of Heart Rate Variability A Probe to Investigate Cardiac Autonomic Modulation. **Circulation**.112: 465-470, 2005.
- HAINES DE. **Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications**. 3th ed. Elsevier, 2006.
- HASTINGS R, GILLIS T, KRAHENBUHL J, FRANZBLAU A. Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**. 330-348, 1988.
- HUIKURI HV, MÄKIKALLIO TH, PERKIÖMÄKI J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. **Journal of Electrocardiology** v. 36: Supplement 1, p. 95–99, 2003.
- IIDA R, HIRAYANAGI K, IWASAKI K, OQAWA S, SUZUKI H, YAJIMA K, Et al. Non-invasive assessment of human baroreflex during different body positions. **J Auton Nerv Syst**. 75 (2-3):164-170,1999.
- JAVORKA M, JAVORKOVA J, TONHAJZEROVA I, CALKOVSKA A, JAVORKA K. Heart rate variability in young patients with diabetes mellitus and healthy subjects explored by Poincare' and sequence plots. **Clin Physiol Funct Imaging**. 25:119 – 127, 2005.
- JOPLING WH, Mc DOUGALL AC. A doença. In: **Manual de hanseníase**. São Paulo: Atheneu; 1991, p. 11-59.
- JUNQUEIRA LJ, Disfunção autonômica cardíaca. In: Porto CC. **Doenças do Coração - Tratamento e Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p. 306-311.
- JUNQUEIRA AV, CAIXETA LF. Hanseníase: Revisão Para o Neurologista. **Revista Brasileira de Neurologia**. 43(3): 27-30, 2008.
- KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM. **Principles of Neural Science**. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
- KHANDOKER AH, JELINEK HF, PALANISWAMI M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. **Biomed Eng Online**. 8 :3. 2009
- KOTACH K. Autonomic nerve affection in leprosy. **Indian J Lepr**. 68:49–54, 1996.

- KUMAR B, DOGRA S, KAUR I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**72:125–133,2004.
- KUNZ VC, SOUZA RB, TAKAHASHI AC, CATAI AM, SILVA E The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. **Revista Brasileira de Fisioterapia.** 15(6):503–510, 2011.
- LACQUANITI F, GRASSO R, ZAGO M. Motor Patterns in Walking. **News Physiol. Sci.** 14: 168-174, 1999.
- LASTORIA CJ, ABREU MAMM. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects – Part 1. **Anais Brasileiro de Dermatologia.**89(2):205-18, 2014.
- LATASH ML, LEVIN MF, SCHOLZ JP, SCHÖNER G. Motor Control Theories and Their Applications. **Medicina (Kaunas).** 46(6): 382–392.F,2010.
- LEICHT AS, HIRNING DA, ALLEN GD. Heart rate variability and endogenous sex hormones during the menstrual cycle in young women. **Exp Physiol.** 88(3), 441-6, 2003.
- LINDQVIST A. Noninvasive Methods to Study Autonomic Nervous Control of Circulation. **Acta Physiol Scand Suppl.** 588: 1-107,1990.
- LIU CC, TERRY BJ, YANG CCH. Effects of estrogen on gender-related autonomic differences in humans. **Am J of Physiol – Heart and Circ Physiol.** 258: 2188-2193, 2003.
- LONGO A. FERREIRA D, CORREIA MJ. Variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Port. Cardiol.** 14 (3): 242 – 262,1995.
- LOCKWOOD DN. Leprosy elimination: a virtual phenomenon or a reality?.**BMJ.** 324: 1516–18, 2002.
- LUNDY-EKMAN L. **Neurociência: Fundamentos Para Reabilitação.** 3ª ed. São Paulo: Elsevier, 2008.
- MAKIKALLIO TH, HUIKURI HV, HINTZE U, VIDEBAEK J, MITRANI RD, CASTELLANOS A, et al. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as pre- dictors of mortality in patients with heart failure. **American Journal Cardiology.** 87: 178-182. 2001.
- MALLIANI A, PAGANI M, CERUTTI S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. **Circulation.** 84(2): 482-92,1991.

- MALIK M, CAMM AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. **Br Heart J.** 71(1): 3-6,1994.
- MARÃES VRFS. **Estudo da variabilidade da frequência cardíaca durante o exercício físico dinâmico em voluntários sadios**[dissertação]. Campinas: UNICAMP; 1999.
- MARÃES VRFS, TEIXEIRA LCA, CATAI AM, MILAN LA, ROJAS FAR, OLIVEIRA L, Et al. Determinação do limiar de anaerobiose a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.** 13(4) (Supl A): 1-16,2003.
- MARÃES VRFS, SANTOS MDB, CATAI AM, MORAES FR, OLIVEIRA L, GALLO JR, Et al, Modulação do Sistema Nervoso Autônomo na Resposta da Frequência Cardíaca em Repouso e à Manobra de Valsava com Incremento da Idade. **Rev Bras Fisiot.** 8(2): 97-103,2004.
- MACHADO S,CUNHA M,VELASQUES B, .Et al. Integración sensitivomotora: conceptos básicos, anomalías relacionadas con trastornos del movimiento y reorganización cortical inducida por el entrenamiento sensitivomotor.**Rev Neurol.** 51 (7): 427-436,2010.
- MALPAS SC. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. **Physiol Rev.** 90: 513–557,2010.
- MATA MS, COSTA FA, SOUZA TO, MATA AS, PONTES JF. Dor e funcionalidade na atenção básica à saúde. **Ciência e Saúde Coletiva.** 16(1):221-230,2011.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE .Coeficiente de detecção geral de hanseníase por estado. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/705-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/hansenise/11298-situacao-epidemiologica-dados>> Acesso em: 25 de Janeiro de 2014.
- MISULIS KE, HEAD TC. **Essentials of Clinical Neurophysiology.** 3rd ed. Burlington, Mass: Butterworth-Heinemann, 2003.
- MOURA-TONELLO SCG, TAKAHASHI AC, FRANCISCO CO, LOPES SLB, DEL VALE AD, BORGHI-SILVA A, et al. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. **Diabetology e Metabolic Syndrome.** 6: 13, 2014.
- NASCIMENTO OJ. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arq Neuropsiquiatr.** 71(9-B): 661-666, 2013.

- NAVARRO X. Physiology of the autonomic nervous system. **Rev Neurol.** 35(6):553-62,2002.
- O'BRIEN IAD, O'HARE P, CORRALL RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. **Be Heart J.** 55: 348-54,1986.
- OLSHANSKY B, SABBAH HN, HAUPTMAN PJ, COLUCCI WS. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure : Pathophysiology and Potential Implications for Therapy.**Circulation.** 118:863-871,2008.
- ORSINI M, FREITAS MRG, ANTONIOLI R ,MELLO MP, REIS JPB, REIS CHM, et al. Estudos clínicos, imunopatológicos e eletrofisiológicos dos nervos periféricos na hanseníase. **Rev Neurocienc.** 16/3: 220-230, 2008.
- PARIKH R, THOMAS S, MULIYIL J, PARIKH S, THOMAS R. Ocular Manifestation in Treated Multibacillary Hansen's Disease. **Ophthalmology.** Vol 116(11): 2051-2057, 2009.
- PERPÉTUO, NM. **Avaliação da modulação autonômica da frequência cardíaca e da capacidade aeróbia relacionada ao gênero, a depressão estrogênica e a terapia hormonal em humanos.** [Dissertação]. Piracicaba: UNIMEP, 2003.
- PERSEGUINI NM, TAKAHASHI AC, REBELATTO JR, SILVA E, BORGHI-SILVA A, PORTA A, MONTANO N, CATAI AM. Spectral and symbolic analysis of the effect of gender and postural change on cardiac autonomic modulation in healthy elderly subjects. **Braz J Med Biol Res.** 44: 29–37, 2011.
- PORTA A, BASELLI G, LIBERATI D, et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. **Biol Cybern.** 78: 71–78, 1998.
- PORTA A, GUZZETTI S, MONTANO N, FURLAN R, PAGANI M, MALLIANI A, CERUTTI S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. **IEEE Trans Biomed Eng.** 48:1282–1291,2001.
- PORTA A, TOBALDINI E, GUZZETTI S, FURLAN R, MONTANO N, GNECCHIRUSCONE T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.** 293: H702–H708, 2007a.
- PORTA A, FAES L, MASÉ M, D'ADDIO G, PINNA GD, MAESTRI R, et al. An integrated approach based on uniform quantization for the evaluation of complexity of

- short-term heart period variability: Application to 24 h Holter recordings in healthy and heart failure humans. **Chaos**. 17: 015117, 2007b.
- PORTA A, GUZZETTI S, FURLAN R, GNECCHI-RUSCONE T, MONTANO N, MALLIANI. A. Complexity and nonlinearity in short-term heart period variability: comparison of methods based on local nonlinear prediction. **IEEE Trans Biomed Eng**. 54: 94–106, 2007c.
- PUMPRLA J, HOWORKA K, GROVES D, CHESTER M, NOLAN J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **Inter J Cardiol**. 84(1): 1-14, 2002.
- RIBEIRO TF, AZEVEDO GD, CRESCÊNCIO JC, MARÃES VRFS, PAPA V, CATAI AM, Et al. Heart rate variability under resting conditions in a postmenopausal and young women. **Bras J Med Biol Res**. 34 (7): 871-877, 2001.
- RIBEIRO JP, MORAES FILHO RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Revista Brasileira de Hipertensão**. vol.12(1): 14-20, 2005.
- RIDLEY DS, JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 34:255-273,1966.
- SANTOS MCS, REBELO ACS, ZUTTIN RS, CÉSAR MC, CATAI AM, SILVA E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. **Rev Bras Fisioter**.v. 12(3): 188-94,2008.
- SANTOS FILHO, L. C. **História Geral da Medicina Brasileira**. São Paulo: Hucitec/Edusp, v. 2, 1991.
- SANTOS CLA., FARIA L, MENEZES RF. Contrapontos da história da hanseníase no Brasil.**Rev. Bras. Est. Pop**. 25 (1): 167-190,2008.
- SAEKI Y, ATOGANI F, TAKAHASHI K, YOSHIZAWA T. Reflex control of autonomic function induced by posture change during the menstrual cycle. **J Auton Nerv Syst**. 66(1-2): 69-74,1997.
- SAKABE DI, CATAI AM, NEVES VFC, OLIVEIRA L, SILVA DE SÁ MF, AZEVEDO GD Et al. Análise da modulação autonômica do coração durante condições de repouso em homens de meia idade e mulheres pós-menopausa. **Rev Bras Fisioter**. 8(1): 89 – 95,2004.

- SATO N, MIYAKE S, AKATSU J, KUMASHIRO M. Power spectral analysis of heart rate variability in healthy young women during the normal menstrual cycle. **Am Psychosom Med.** 57(4): 331-5,1995.
- SCOLLARD DM, ADAMS LB, GILLIS TP, KRAHENBUHL JL, TRUMAN RW, WILLIAMS DL. The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews.** 19(2): 338–381,2006.
- SCHUELLER PO, FEURING M, SHARKOVA Y, GRIMM W, CHRIST M. Effects of synthetic progestagens on autonomic tone, neurohormones and C-reactive protein levels in young healthy females in reproductive age. **Int J Cardiol.** 111(1): 42-8, 2006.
- SHETTY VP, MISTRY NF, ANTIA NH. Current understanding of leprosy as a peripheral nerve disorder: significance of involvement of peripheral nerve in Leprosy. **Indian J Lepr.** 72:339-350,2000.
- SIEBERT J, DRABIK P, LANGO R, SZYNDLER K. Stroke volume variability and heart rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects. **Med Sci Monit.** 10(2): MT31-7, 2004.
- SILVERTHORN DU. **Fisiologia humana. Uma abordagem integrada.** 2ª ed. Barueri (SP): Manole, 2003.
- SIQUEIRA-BATISTA R, QUINTAS LEM. Sistema nervoso autônomo. **Rev Bras Med.** 51:1358-1360,1994.
- SMITH A, SMITH E. Effect of steroid therapy on parameters of peripheral autonomic dysfunction in leprosy patients with acute neuritis. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.**65:20–7,1997.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA REGIONAL. **Hanseníase ameaça crianças e adolescentes**, 2008. Disponível em: <http://www.sbdpa.org.br> / Acesso em Julho/2010
- SOUZA CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina, Ribeirão Preto.** 30: 325-334,1997.
- SOYSAL A, ATAY T, OZU A, ARPACI B. Electrophysiological Evaluation of Peripheral and Autonomic Involvement in Leprosy. **The Canadian Journal of Neurological Sciences.** V 31(3): 357-362, 2004.
- TAKAHASHI ACM, PORTA A, MELO RC, QUITÉRIO RJ, SILVA E, BORGHI-SILVA, et al. Aging reduces complexity of heart rate variability assessed by conditional entropy and symbolic analysis. **Intern Emerg Med.** 2011.

- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability standards of measurement physiological interpretation and clinical use. **Circulation**. 17(3):354-81,1996.
- TODMAN D. Autonomic Nervous System. **Eur Neurol**. 60:215–216,2008.
- TRIPOSKIADIS F, KARAYANNIS G, GIAMOZIS G, SKOULARIGIS J, LOURIDAS G, BUTLER J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. **Journal of the American College of Cardiology**. 54:1747-1762,2009.
- TRUMAN RW, KRAHENBUHL JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis**. 69: 1–12,2001.
- ULVI H Et al. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. **Acta Neurologica Scandinavica**. 107: 42 – 49,2003.
- VALLEJO M, MARQUEZ MF, BORJA-ABURTO VH, CARDENAS M, HERMOSILLO AG. Age, body mass index, and menstrual cycle influence young women's heart rate variability: A multivariable analysis. **Clin Auton Res**. 15(4): 292-98,2005.
- VAN BRAKEL WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. **Lepr Rev**. 71:146-53,2000.
- VAN BRAKEL WH. Disability and Leprosy: The Way Forward. **Annals Academy of Medicine**. 36(1), 2007.
- VAN BRAKEL WH, NICHOLLS PG, WILDER-SMITH EP, DAS L, BARKATAKI P, LOCKWOOD DNJ. Early Diagnosis of Neuropathy in Leprosy—Comparing Diagnostic Tests in a Large Prospective Study (the INFIR Cohort Study). **PLoS Neglected Tropical Disease**. 2(4): 212, 2008.
- VANDEPUT S, VERHEYDEN B, AUBERT AE, VAN HUFFEL S. Nonlinear heart rate dynamics: circadian profile and influence of age and gender. **Med Eng Phys**. 34(1):108–117, 2012.
- VANDERLEI LC, 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**. 41:854–859. 2008
- VANDERLEI, LCM et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. 24(2): 205-217,2009.
- VINIK AI, ZIEGLER D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. **Circulation**. 115: 387-397, 2007.

WILDER-SMITH A. Autonomic Neuropathy in Leprosy. **Nourol J Southeast Asia**. 3: 15-17, 1998.

WILMORE JH, COSTILL DL. **Controle neurológico do movimento**. In: **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2003.

WHO. **Manual for Leprosy Control**. 2st edição. Washington - DC, 1989.

WHO. Leprosy global situation. **Wkly Epidemiol Rec**. 77: 1–8,2002.

WHO - World Health Organization. **WHO leprosy elimination project: status report. 2003**. WHO Geneva, 2004.

ZAUGG M, SCHULZ C, WACKER J, SCHAUB MC. Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine. **Br J Anaesth**. 93(1):53-62,2004.

ANEXO 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DO ESTADO
DO PARÁ - UEPA / CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA



PROJETO DE PESQUISA

Título: INVESTIGAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, DA ATIVIDADE ELETROMIOGRÁFICA E DA FORÇA DE PRENSÃO PALMAR DE PACIENTES COM AFEÇÃO NEUROPÁTICA HANSENICA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02682212.4.0000.5172

Pesquisador: MARCIO CLEMENTINO DE SOUZA SANTOS

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical-NMT/ Universidade Federal do Pará - UFPA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
Elaborado pela Instituição Coparticipante**

Número do Parecer: 82226

Data da Relatoria: 24/08/2012

Apresentação do Projeto:

Adequada, sucinta, porém muito bem fundamentado. Constam todos os elementos necessários (cronograma, orçamento, TCLE, aceites, entre outros).

Objetivo da Pesquisa:

Adequado. Sem ressalvas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequado. Sem ressalvas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Muito relevante, inovadora. Demonstra-se necessária, pelo contexto em que está inserido o Estado do Pará, que possui o 5º maior coeficiente de detecção do agravo no Brasil, que é segundo país com pior situação em hanseniose no mundo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos presentes e adequadamente formulados. TCLE apresenta linguagem bem direta e simplificada, como é necessário.

Recomendações:

Atualizar as referências. Apesar de ser necessário citar estudos clássicos, apenas 20 de 111 referências foram publicadas há menos de 05 anos, o que pode prejudicar a fidedignidade dos argumentos. O ideal é que pelo menos 50% das referências tenham menos de 05 anos de publicadas, e o percentual atual é de 9,91%, o que é extremamente insatisfatório.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Apesar da recomendação para a atualização das referências bibliográficas, a qualidade do projeto e a relevância da proposta de pesquisa tornam o estudo merecedor de APROVAÇÃO SEM PENDÊNCIAS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Trav. Perebebu, 2623

Bairro: Marco

CEP: 66.087-670

UF: PA

Município:

Telefone: (913)276-0829

Fax: (913)276-8052

E-mail: narsbteelho@amazon.com.br; lce@uepa.br

APÊNDICE 1: Ficha de Avaliação**FICHA DE AVALIAÇÃO**

Pesquisador: _____

Data: ___/___/___

I - DADOS PESSOAIS

Nome: _____ Sexo: M () F ()

Nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Cidade _____ Estado _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

CPF _____ RG: _____

Telefones para contato: () _____

() _____

Endereço para contato: _____

E-mail: _____

Estado civil: _____

II - ANAMNESE

Queixa Principal: _____

É fumante atualmente?

() sim Cigarros/dia: _____

Há quanto tempo ? _____

() não

Já fumou antes ?

() sim Cigarros/dia: _____

Período como fumante: _____

Quando parou ? _____ () não

Ingere bebida alcoólica atualmente ?

() sim () destilados () fermentados () ambos

Quantidade: _____ Freqüência semanal: _____

Há quanto tempo ? _____

() não

Já ingeriu bebida alcoólica antes ?

() sim () destilados () fermentados () ambos

Quantidade: _____ Freqüência semanal: _____

Há quanto tempo ? _____

() não

Faz algum tipo de dieta alimentar ?

() sim Tipo? _____ Há quanto tempo ? _____

() não

ATIVIDADE FÍSICA

FREQÜÊNCIA	DURAÇÃO	MODALIDADE	INTENSIDADE
() inativo			
() 1 x por semana			
() 2 x por semana			
() 3 x por semana			
() + 3 x por semana			

Intensidade: L = leve M = moderada I = intensa MI = muito intensa

Já praticou alguma atividade física ?

() sim Qual ? _____ Por quanto tempo ? _____

Freqüência semanal: _____ Há quanto tempo parou ? _____

() não

Apresenta algum distúrbio do sono ?

() sim Qual ? _____

() não

Para mulheres:

Ciclo menstrual () regular () irregular

Faz (fez) uso de anticoncepcionais ? () sim Qual: _____

() não

Já entrou na menopausa ?

() sim Há quanto tempo ? _____

() não

Faz reposição hormonal ? () sim () não

Tipo de medicamento usado: _____

Dosagem: _____

Qual o nível de estresse na profissão ?

() leve () moderado () intenso

III - ANTECEDENTES FAMILIARES

Apresenta antecedentes familiares das doenças abaixo relacionadas ?

CATEGORIA	Sim/não	PARENTESCO	TIPO	TEMPO
DCV				
Alterações da Tireóide				
Diabetes				
Dislipidemia				
Obesidade				
Renais				
Pulmonares				

CLASSIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO

() Pai ou mãe com mais de 60 anos

() Pai e mãe com mais de 60 anos

() Pai ou mãe com menos de 60 anos

() Pai e mãe com menos de 60 anos

() Pai, mãe e irmãos de ambos

IV - DADOS CLÍNICOS

Apresenta alguma doença não relacionada com antecedentes familiares?

() sim Qual ? _____

Há quanto tempo ? _____ Tratamento: _____

() não

Tem DCV diagnosticada ?

() sim Qual ? _____ Há quanto tempo ? _____

() não

É hipertenso ? () SIM () NÃO

Segundo a Classificação da Sociedade Brasileira de Hipertensão SBH - Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC - Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN (2006).

() Ótima (<120 e < 80)

() Normal (<130 e <85)

() Limítrofe (130–139 e 85–89)

() Estágio 1 (leve) (140–159 e 90–99)

() Estágio 2 (moderada) (160–179 e 100–109)

() Estágio 3 (grave) (> 180 > 110)

Médico responsável: _____

Especialidade: _____

Data da última visita: _____

Faz uso de medicamentos ? () sim () não

MEDICAMENTO	DOSAGEM	QUANTO TEMPO

Já foi submetido a algum procedimento cirúrgico ?

() sim Qual(s)? _____ Data: _____
 () não

V - SINAIS E SINTOMAS

Sente falta de ar (dispnéia) ?

CONDIÇÃO	SIM/NÃO	SITUAÇÕES	DURAÇÃO
Repouso deitado			
Repouso sentado			
Atividade física leve			
Atividade física moderada			
Esforços extenuantes			
Outros			

Apresenta precordialgia (dor no peito) ?

	SIM/NÃO	FORMA	SITUAÇÃO	DURAÇÃO
Típica				
Atípica				
Não anginosa				
Angina espástica				
Angina estável				
Angina Instável				

Outros sinais e sintomas?

SINAIS/SINTOMAS	SIM/NÃO	SITUAÇÃO	DURAÇÃO
Tosse			
Palpitação			
Síncope (desmaio)			
Edema			
Formigamento			
Cianose			
Hemoptise			
Claudicação			

Turvação visual			
Fadiga			
Anorexia			
Nicturia			
Sibilos			

Existem outras observações sobre sua saúde que não foram apresentadas acima ?

() sim Quais ? _____

() não

VII - EXAME FÍSICO

SINAIS VITAIS

PA 1ª medida		mmHg
PA 2ª medida		mmHg
PA 3ª medida		mmHg
FC		bpm
FR		ipm
Temperatura		°C
Padrão respiratório		

Peso corporal: _____ **kg** **Altura:** _____ **cm**

IMC = _____

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

CONDIÇÃO	ECG EM REPOUSO	FC (bpm)
Deitado		

AUSCULTA CARDÍACA

Bulhas cardíaca:

Ritmo:

Sopros valvares:

AVALIAÇÃO DAS LESÕES DA HANSENÍASE

Início e evolução das lesões:

Classificação do tipo de hanseníase:

- 1- Baseada no Nº de lesões de pele: Paucibacilar (até 5 lesões na pele), Multibacilar (mais de 5 lesões na pele)
- 2- Baseada no Nº de nervos comprometidos: Paucibacilar (apenas 1 tronco nervoso afetado), Multibacilar (vários troncos nervosos afetados)

Observação:

(avaliação de toda superfície corporal)

Localizar as lesões dermatológicas:

(anotá-las em um mapa corporal)

Teste de sensibilidade:

(térmica – dolorosa – tátil)

Palpação:

(palpar os troncos nervosos verificando se estão espessados ou dolorosos – anotá-los no mapa)

Dinamometria de Preensão Palmar:

Mão Direita: _____

Mão Esquerda: _____

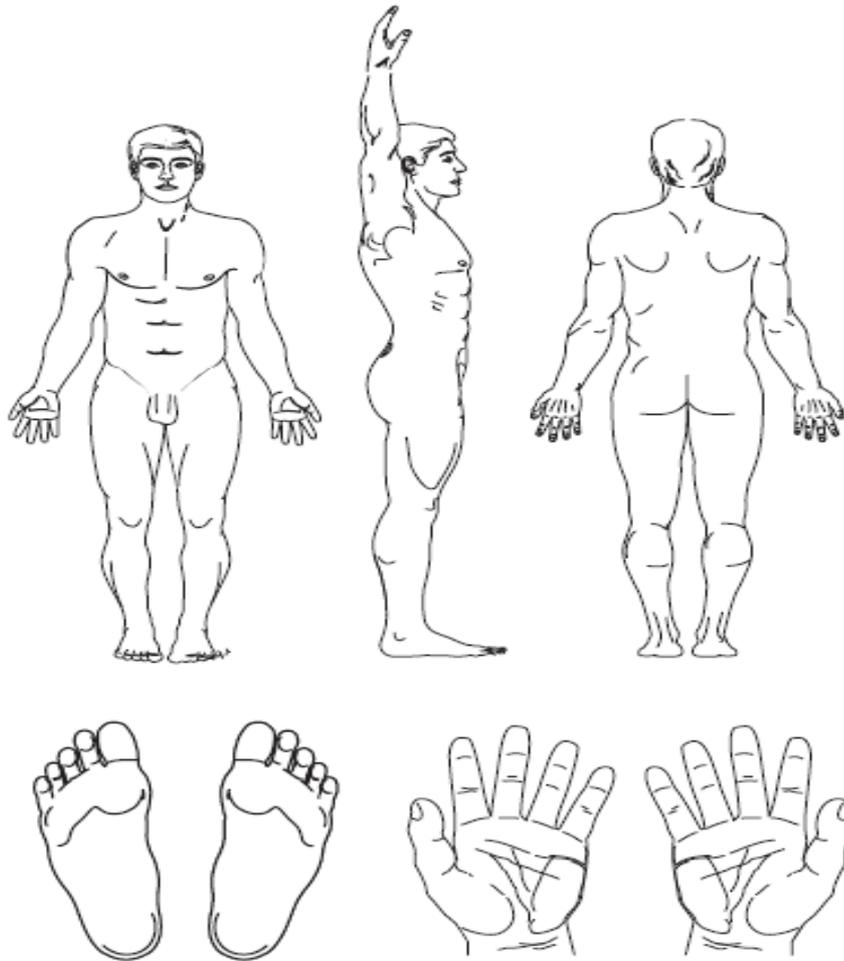
Pesquisa de Deformidades:

Grau de Incapacidade:

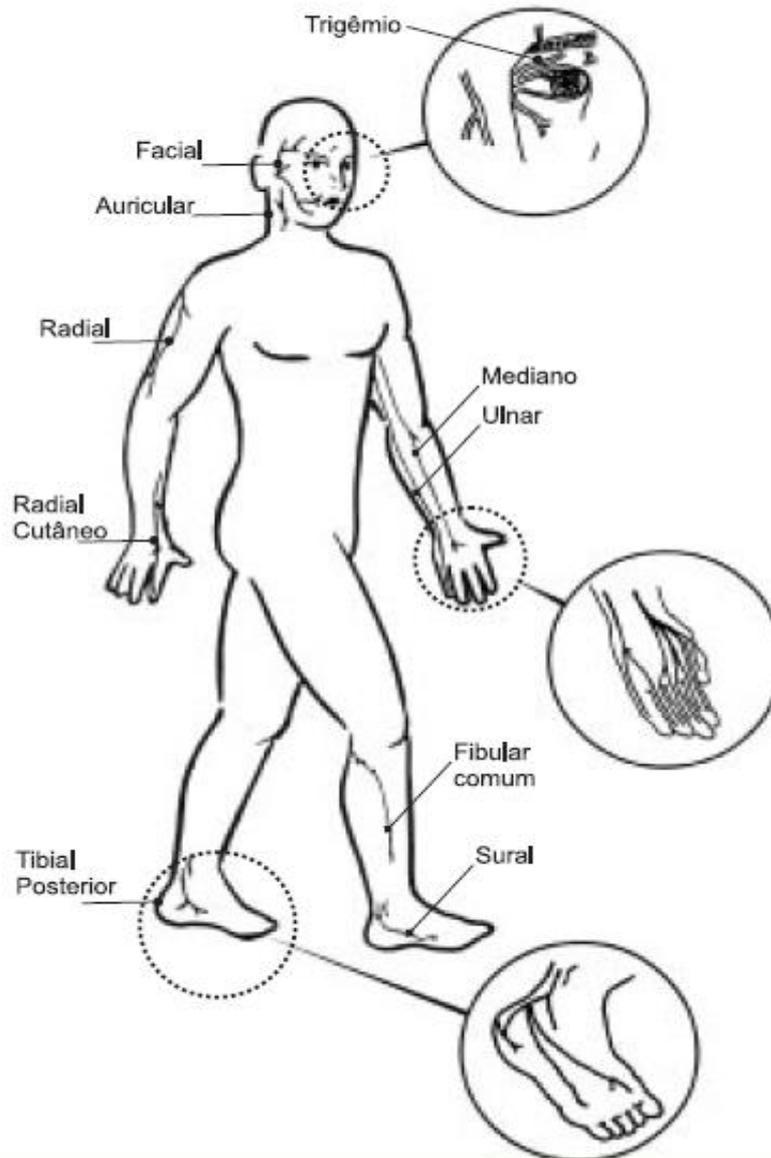
Grau I: alteração sensitiva ()

Grau II: alteração sensitiva e motora ()

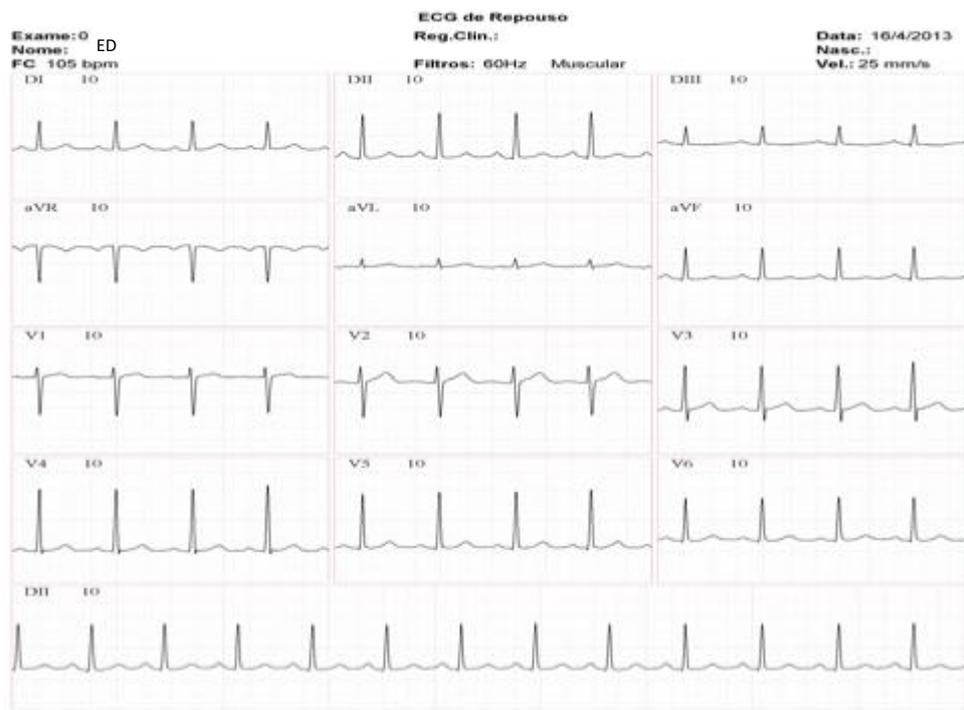
*MAPA CORPORAL PARA
IDENTIFICAÇÃO DAS LESÕES DE PELE*

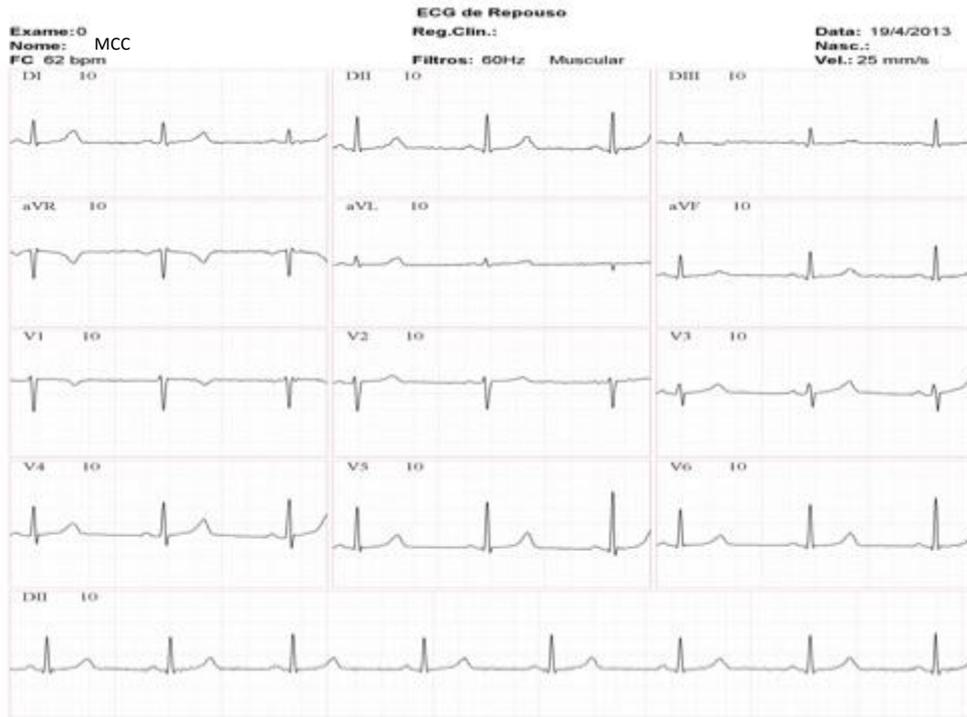


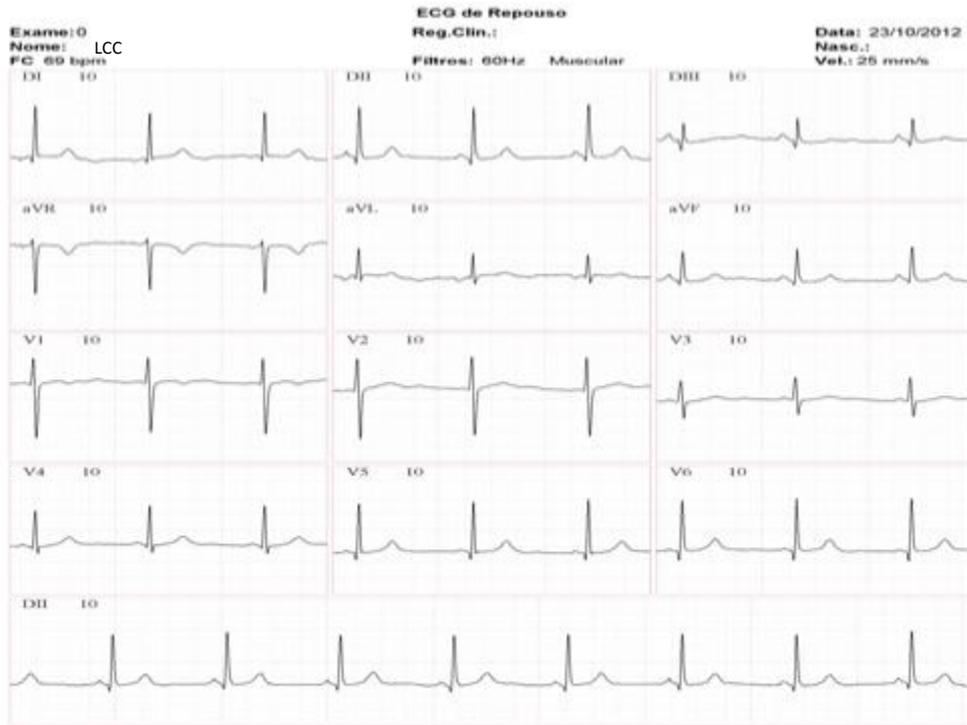
ESQUEMA DOS PRINCIPAIS TRONCOS NERVOSOS

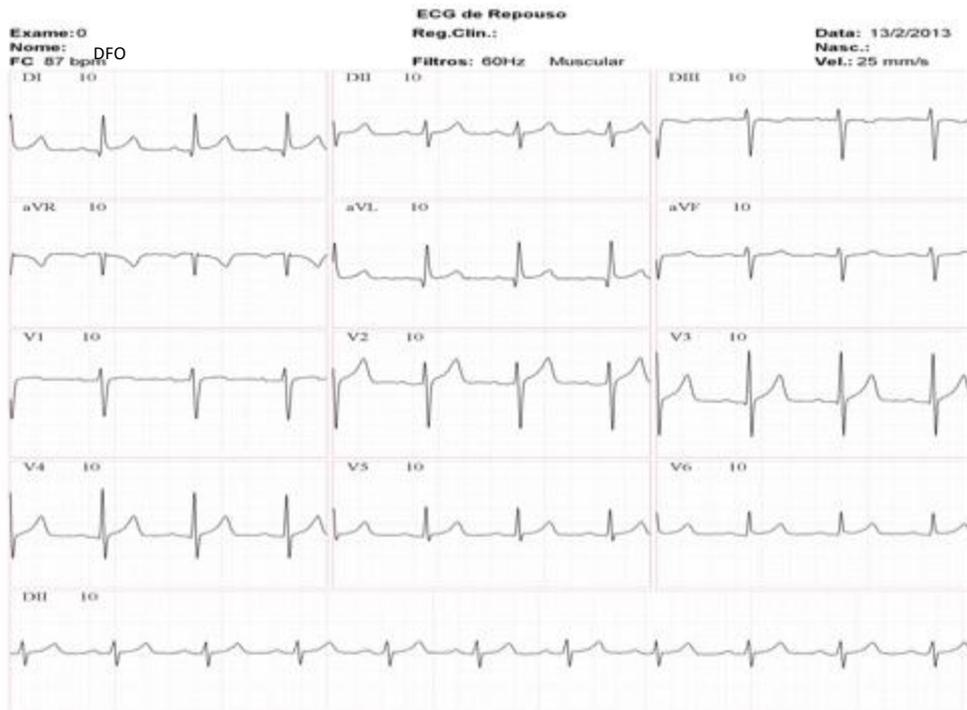


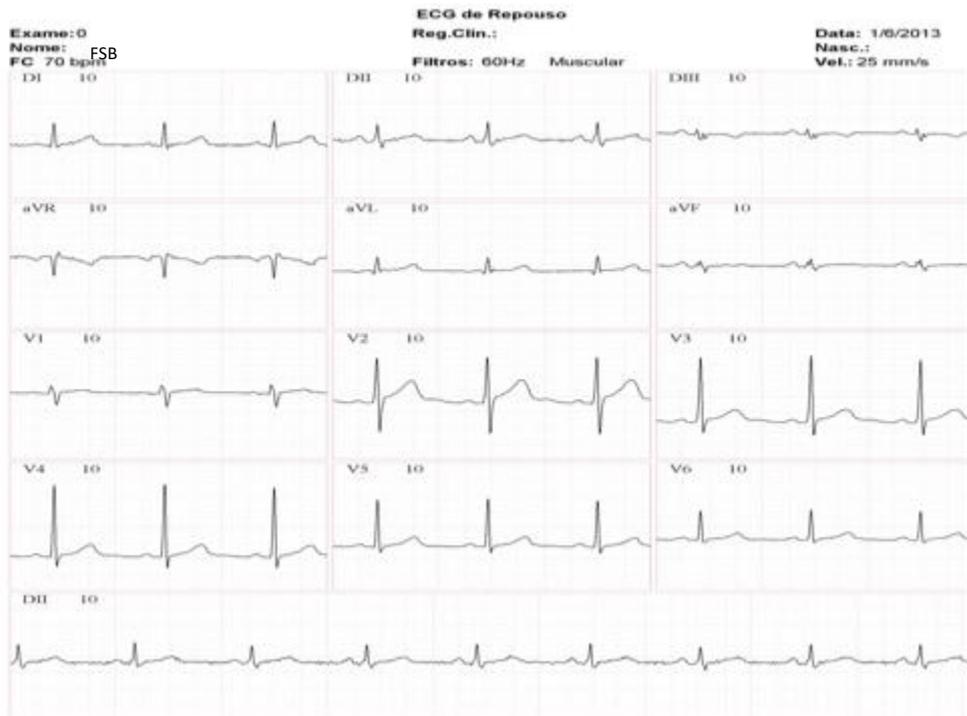
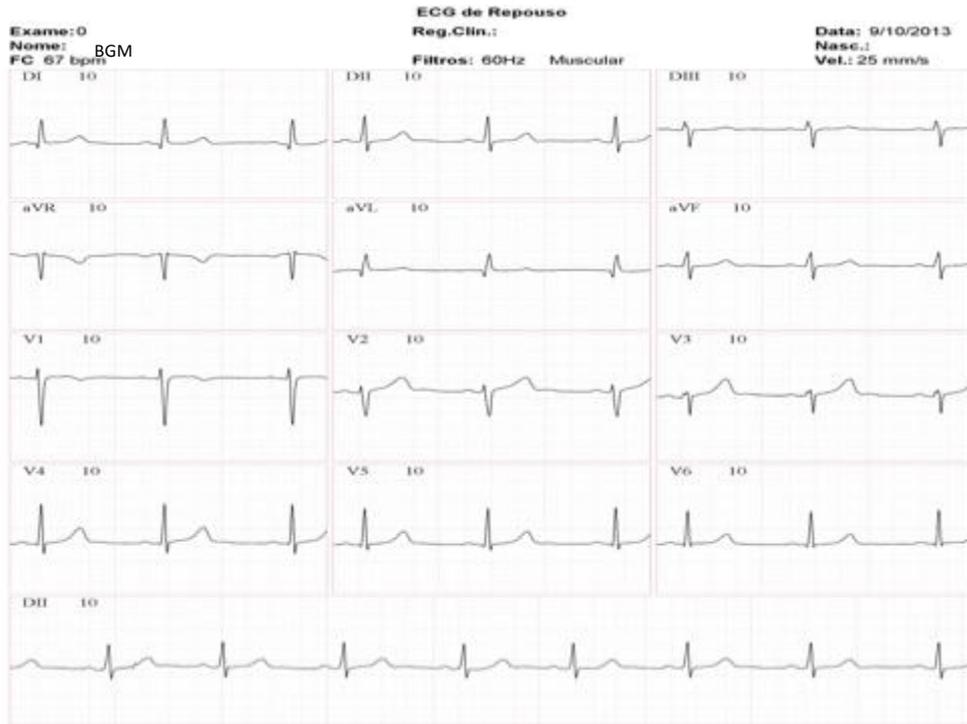
APÊNDICE 2 – Eletrocardiograma de Repouso do Grupo Hanseníase

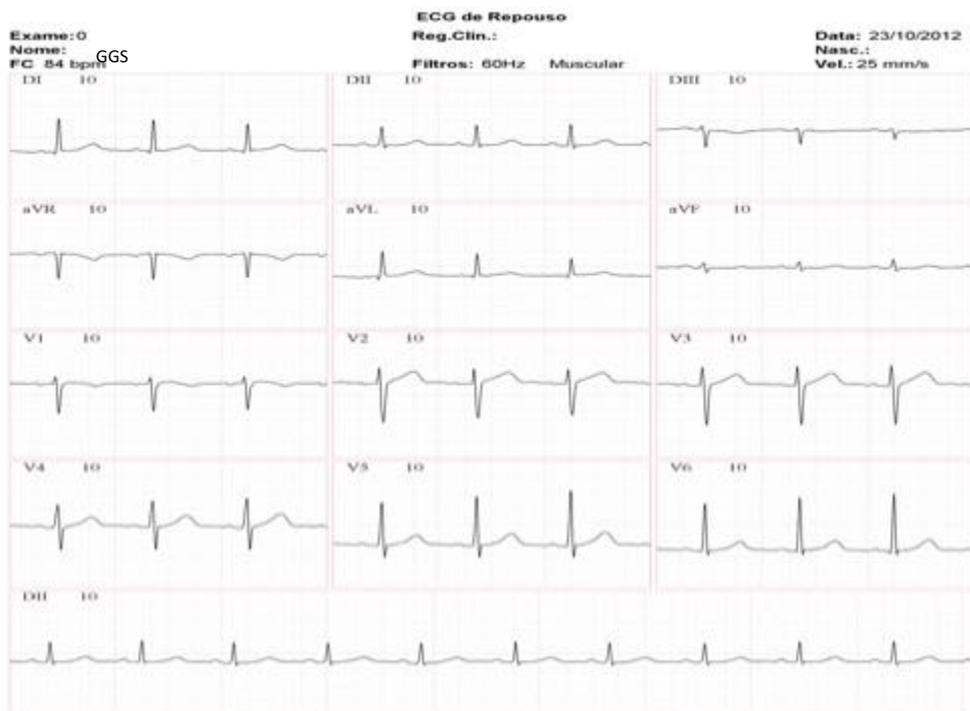
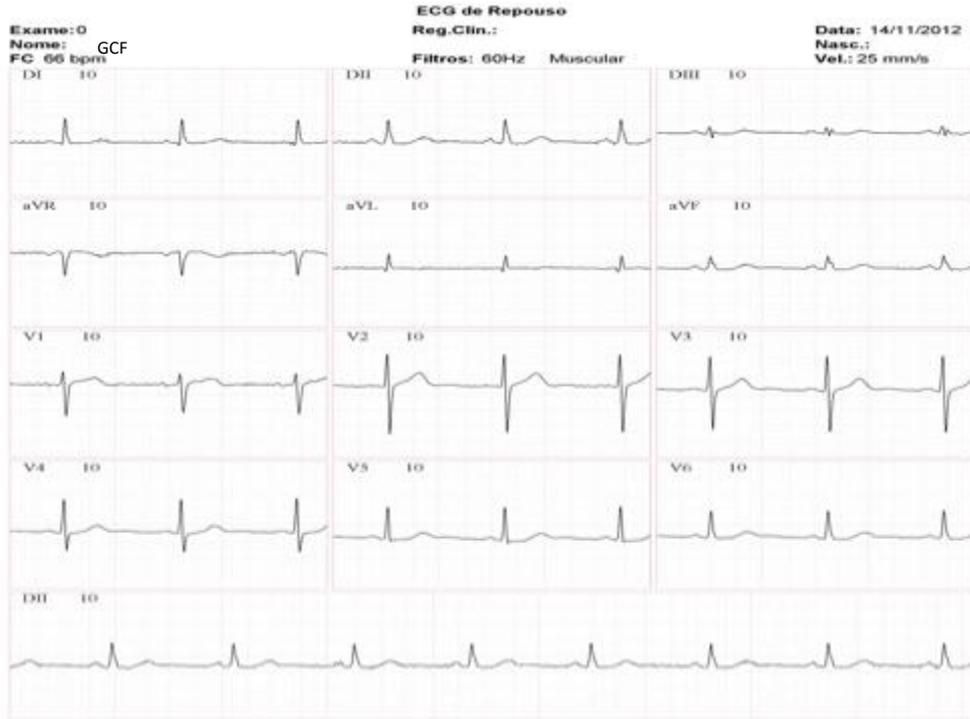


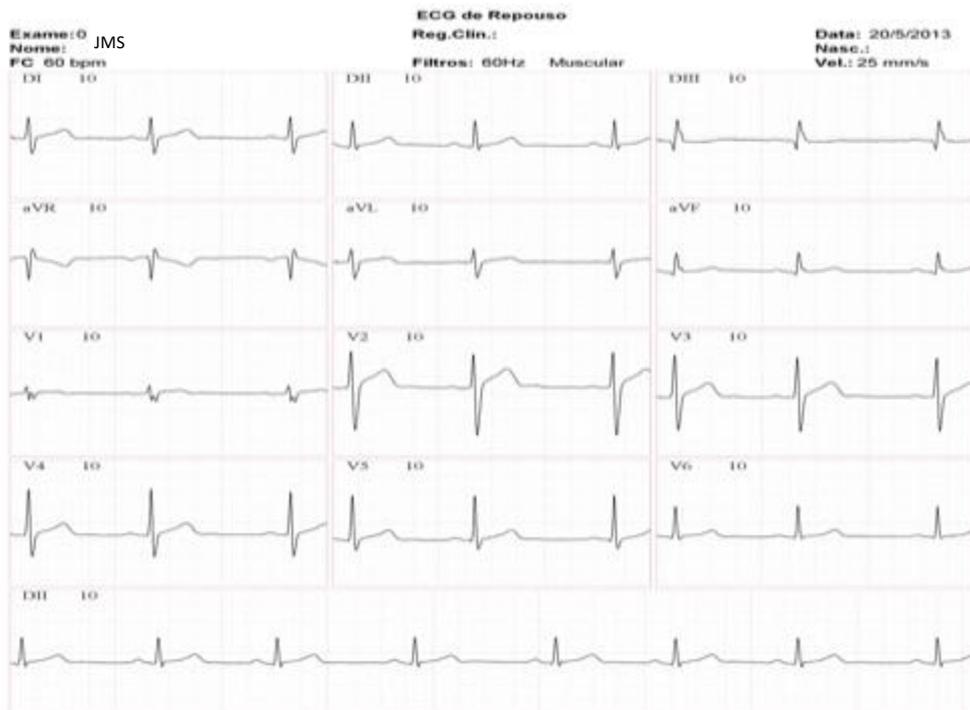
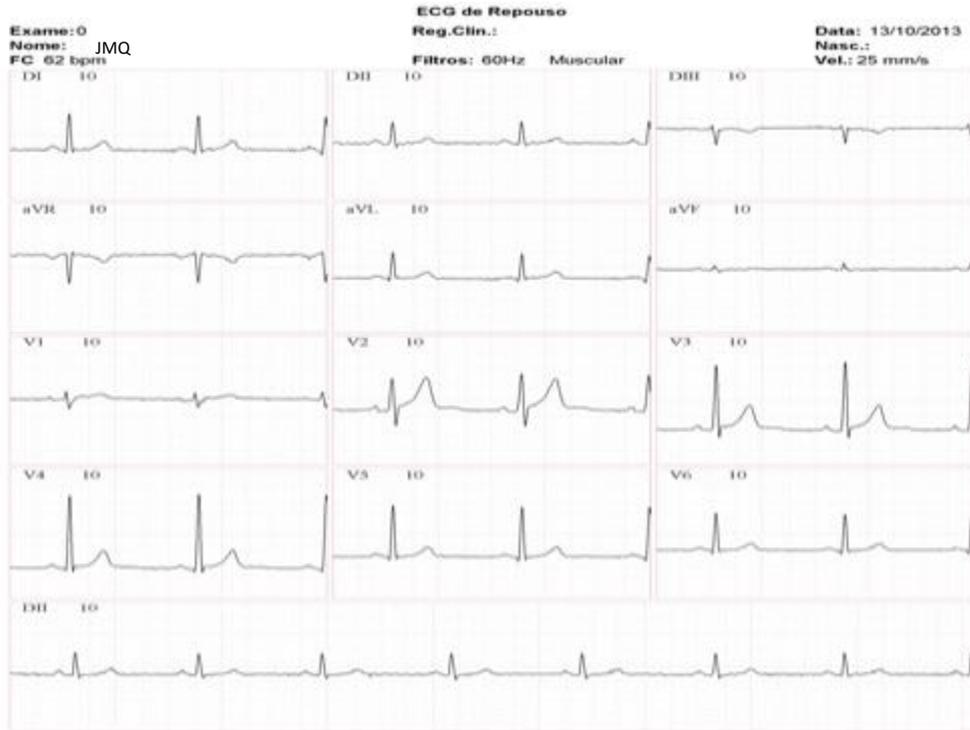


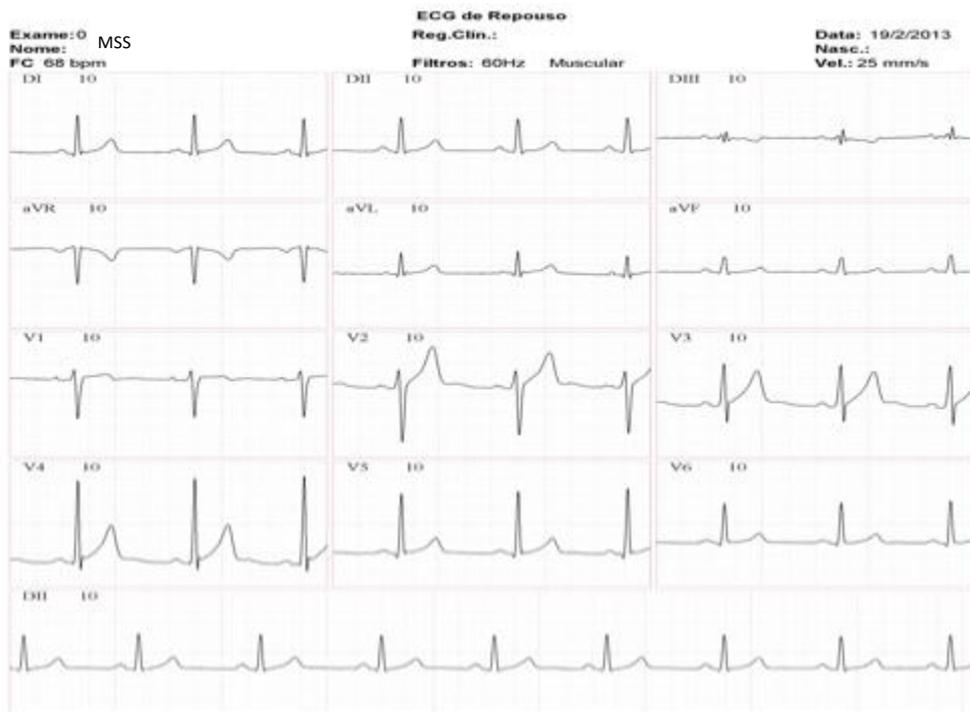


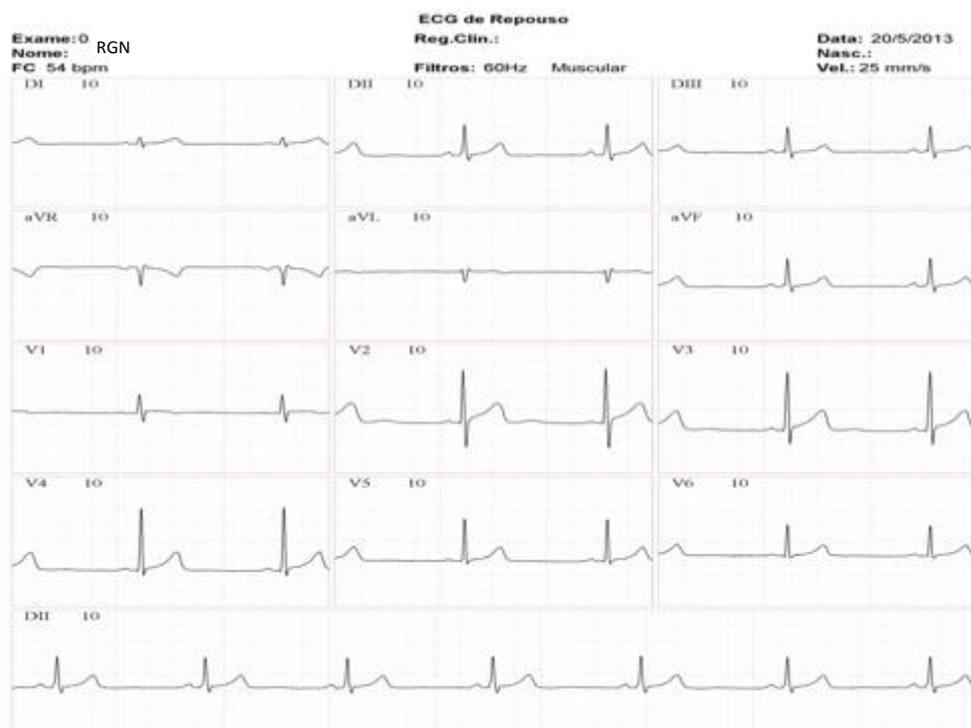
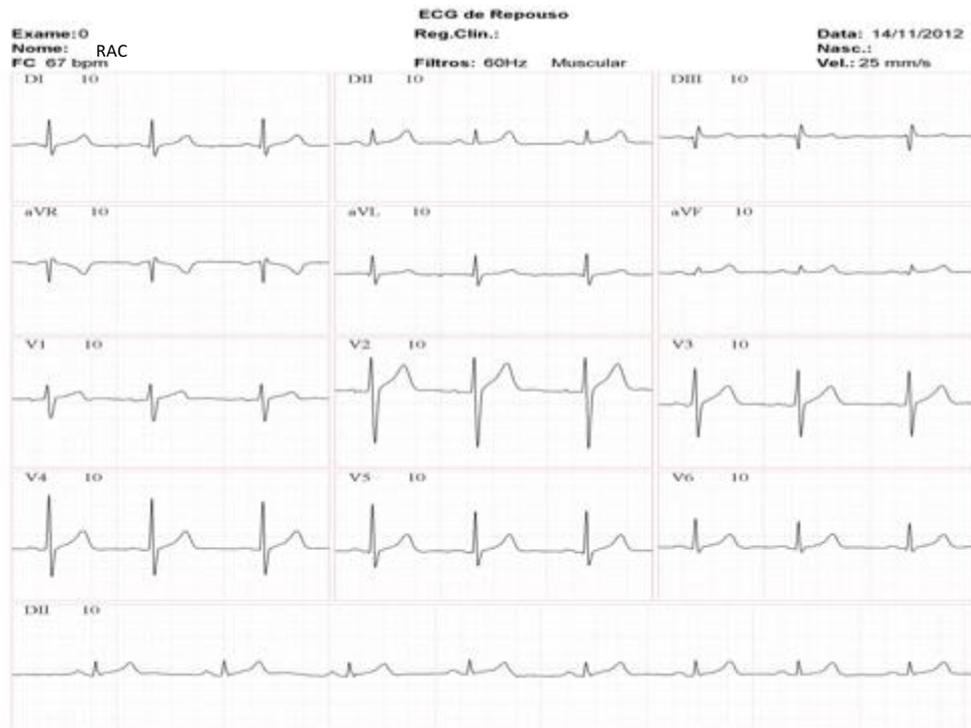


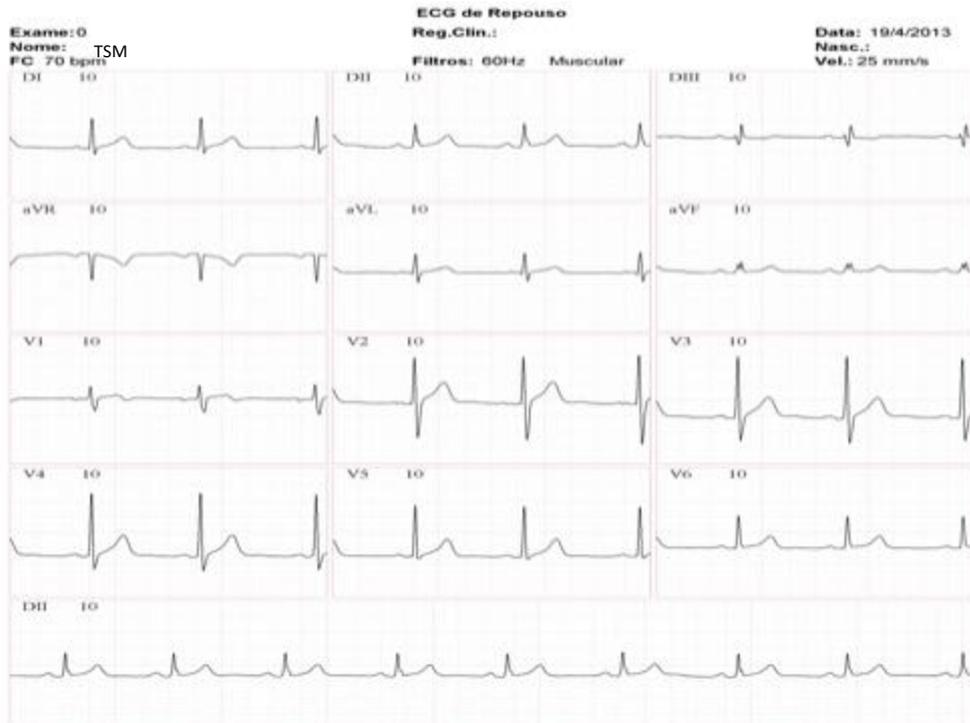
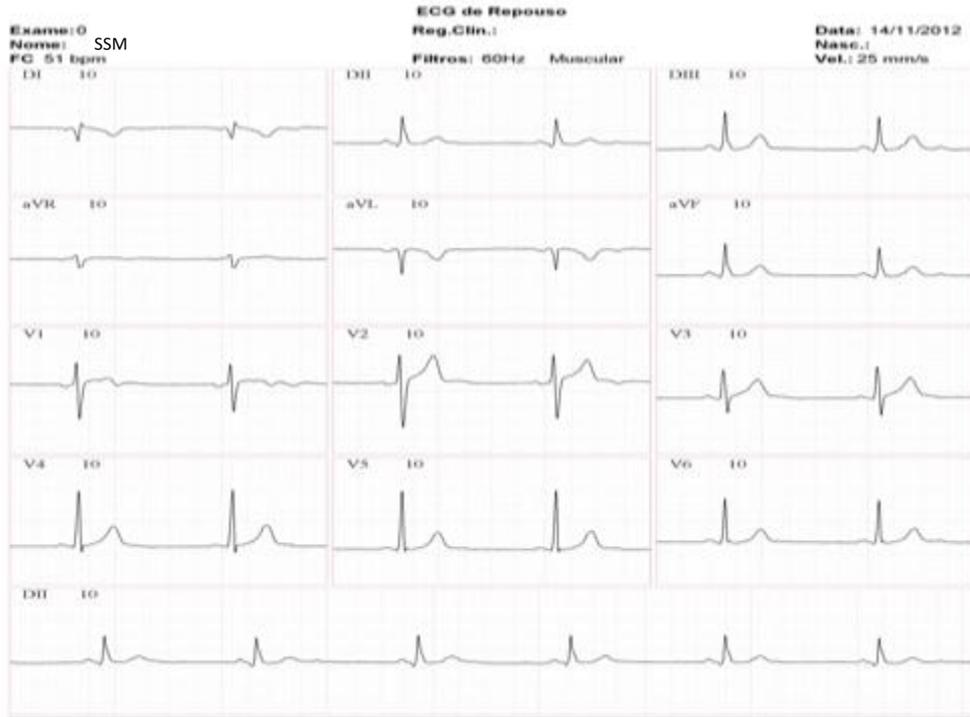


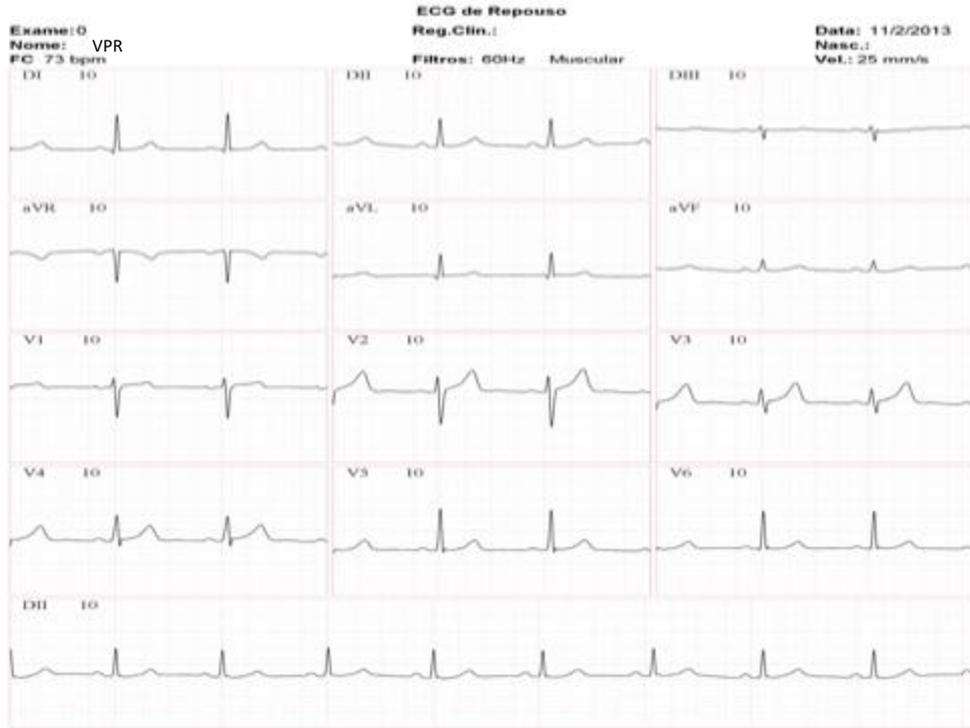












APENDICE 3 – Eletrocardiograma de Repouso do Grupo Controle

