

ARTIGO ORIGINAL

Efeito da acupuntura na variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com esclerose múltipla: um protocolo para ensaio randomizado controlado duplo cego

Effect of acupuncture on heart rate variability in individuals with multiple sclerosis: a protocol for a double-blinded randomized controlled trial

Luciana Nagato^{a,b*}, Andrea Fernanda Leal^{a,b*}, Íbis Ariana Peña de Moraes^{b,c}, Amanda Farage Frade Barros^d, Alice Estevo Dias^e, Anna Maria Canzonieri^e, Juan G. Quispe-Cabanillas^{f,g}, Marcelo Ferreira^a, Carlos Bandeira de Mello Monteiro^{b,c}, Talita Dias da Silva^{a,b,c,h}, Celso Ferreira^a.



^aDepartamento de Medicina (Cardiologia), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

^bGrupo de Pesquisa e Aplicações Tecnológicas em Reabilitação (PATER), Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo (EACH-USP), São Paulo, Brazil

^cPrograma de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brazil

^dUniversidade Brasil, São Paulo, Brazil.

^eAssociação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM), São Paulo, Brazil

^fNeuroimmunology Unit, Department of Genetics, Evolution and Bioagents, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.

^gAcupuncture Course Hermínio Ometto University Center, Araras, Brazil

^hFaculdade de Medicina, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, Brazil

*Co-first author: Luciana Nagato and Andrea Fernanda Leal are joint first authors.

Autor correspondente

luciana.nagato@unifesp.com

Manuscrito recebido: maio 2022

Manuscrito aceito: dezembro 2022

Versão online: março 2023

Resumo

Introdução: o crescimento de pacientes com esclerose múltipla que procuram tratamento com acupuntura é baseado em relatos clínicos de melhora dos sintomas. Considerando que o comprometimento autonômico, incluindo a disfunção autonômica cardiovascular, não é incomum em pacientes com EM a neuromodulação com acupuntura pode ser uma ferramenta interessante para alterar a variabilidade da frequência cardíaca nessa população.

Objetivo: avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com esclerose múltipla, durante a aplicação da Acupuntura, a fim de analisar o comportamento do sistema nervoso autônomo antes, durante e após a terapia e as mudanças na condição após uma intervenção longitudinal.

Métodos: será realizado um ensaio clínico cruzado, randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, com proporção de alocação de 1:1, com 40 indivíduos sem doença prévia, que constituirão o grupo controle, e 40 indivíduos com Esclerose Múltipla, que constituirão o grupo experimental. grupo, pareado por idade e sexo. Todos os participantes realizarão sessões de acupuntura ativas ou simuladas.

Discussão: de acordo com os estudos encontrados, é esperada disfunção autonômica cardiovascular, com alterações na variabilidade da frequência cardíaca. Embora a neuromodulação com acupuntura possa controlar a dor e a inflamação, ainda há dificuldades em afirmar se o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático pode ser alterado pela acupuntura.

Registro do estudo: registramos este estudo em ClinicalTrials.gov, ID: NCT05523466

Palavras-chave: esclerose múltipla, frequência cardíaca, acupuntura.

Suggested citation: Nagato L, Leal AF, Moraes IAP, Barros AFF, Dias AE, Canzonieri AM, Quispe-Cabanillas JG, Ferreira M, Monteiro CBM, Silva TD, Ferreira C. Effect of acupuncture on heart rate variability in individuals with multiple sclerosis: a protocol for a double-blinded randomized controlled trial. *J Hum Growth Dev.* 2023; 33(1):44-57. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v33.13840>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

A crescente busca pelo tratamento com acupuntura por pacientes com esclerose múltipla é baseada em relatos clínicos de melhora dos sintomas, porém mais estudos são necessários para fornecer maior embasamento científico para esses relatos. O comprometimento autonômico, incluindo disfunção autonômica cardiovascular, não é incomum em pacientes com EM. O envolvimento cardiovascular pode ser expresso como baixa aptidão física, fadiga, hipotonia ortostática ou arritmias cardíacas. Dessa forma, a neuromodulação com acupuntura poderia fornecer informações vitais sobre a organização funcional do sistema nervoso.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Este estudo é um protocolo para um ensaio clínico randomizado que visa avaliar a função autonômica no momento da acupuntura em pacientes com esclerose múltipla.

O que essas descobertas significam?

Se confirmada a hipótese para este protocolo, os achados vão sugerir que a acupuntura pode contribuir para o equilíbrio do sistema autonômico e assim colaborar na evolução da doença.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante autoimune grave que afeta o sistema nervoso, tem alta morbidade e mortalidade e para a qual não existem terapias direcionadas eficazes. Atualmente, existem aproximadamente 3 milhões de pessoas em todo o mundo que são afetadas pela EM. A doença começa tipicamente entre os 20 e os 50 anos e é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens¹. Isso equivale a 1 em cada 3.000 pessoas no mundo vivendo com EM, e em países com a maior prevalência, até 1 em cada 300 pessoas tem EM².

As correlações entre apresentações clínicas e alterações patológicas são extremamente complexas³. Os subtipos clínicos de Esclerose Múltipla (EM) são determinados como Recorrente-Remitente, Secundariamente Progressivo e Primariamente Progressivo. Esses nomes são amplamente incorporados na prática clínica, sendo utilizados para melhor comunicação com o paciente em relação ao curso da doença e para definir populações específicas em pesquisas, porém, até o momento, não foram identificados biomarcadores ou sinais de ressonância magnética que possam distinguir entre eles^{4,5}.

O tipo Recorrente-Remitente é definido por surtos clínicos ou lesões aumentadas no sistema nervoso central (SNC), que geram grandes alterações fenotípicas. Por sua vez, o tipo Primariamente Progressivo também apresenta alterações, gerando lesões no SNC, mas não há atividade inflamatória, ou seja, não há surtos^{4,5}. A progressão nesse subtipo ocorre em meses ou anos, com processo de deterioração que ocorre de forma lenta e irreversível⁶. O tipo Secundariamente Progressivo é uma evolução da fase RR, promovendo uma incapacidade neurológica progressiva e contínua, sendo esse mecanismo de transição ainda pouco descrito^{7,8}.

Embora, até o momento, não haja cura para a EM, existem várias terapias destinadas a melhorar a função após um surto e prevenir a incapacidade. Terapias, incluindo medicamentos e neuroreabilitação, podem melhorar alguns sintomas, mas não podem alterar o curso da doença¹.

O comprometimento autonômico, incluindo disfunção autonômica cardiovascular, não é incomum em pacientes com EM. O envolvimento cardiovascular pode ser expresso como baixa aptidão física, fadiga, hipotonia ortostática ou arritmias cardíacas. Acredita-se que a

disfunção autonômica observada na SM esteja associada a placas localizadas no tronco encefálico e medula espinhal, que afetam as áreas autonômicas e suas conexões⁹.

O Sistema Nervoso Autônomo (isto é, os sistemas simpático e parassimpático) é responsável pelo controle involuntário das funções fisiológicas vitais, como a frequência cardíaca em repouso e em resposta ao estresse. Portanto, respostas adequadas dependem do equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático¹⁰⁻¹³.

Para avaliar a atividade do SNA (Sistema Nervoso Autônomo) em condições fisiológicas e patológicas, a medida da VFC é uma técnica não invasiva capaz de fornecer informações importantes sobre a saúde física e mental do indivíduo^{12, 14}. A presença de VFC elevada representa mecanismos autonômicos eficientes, enquanto VFC baixa pode indicar adaptação anormal desses mecanismos e resposta insuficiente do SNA^{12,15}. A VFC é um meio amplamente aceito de avaliação da regulação autonômica cardíaca¹⁶.

Alguns estudos documentaram VFC anormal em pacientes com EM, mostrando perda significativa do tônus vagal e aumento do tônus simpático^{17,18}. A disautonomia em pacientes com EM foi mais provável de ocorrer em pacientes com maior extensão de incapacidade física¹⁹ e mais pronunciada na variante progressiva da doença de EM²⁰. Por sua vez, Studer *et al.*²¹ e Shirbani *et al.*²² mostraram que o equilíbrio autonômico parece estar intimamente ligado tanto à atividade inflamatória da esclerose múltipla, caracterizada por uma hipoatividade geral do sistema nervoso simpático, quanto aos seus processos plásticos compensatórios, que parecem ser ineficientes no caso de piora e progressão da esclerose múltipla.

A estimulação neuronal é um campo emergente promissor na medicina moderna para o controle da função orgânica e restabelecimento da homeostase fisiológica durante a doença^{23,24}. Vários estudos recentes mostram o potencial da estimulação nervosa para controlar a inflamação e melhorar a função dos órgãos em distúrbios da EM. A acupuntura é uma prática da Medicina Tradicional Chinesa que visa tanto o tratamento quanto a prevenção de doenças por meio de diversos métodos, incluindo a inserção de agulhas em pontos específicos do corpo²⁴, e que deve ser analisada como medida terapêutica complementar no tratamento da EM. As localizações dos pontos utilizados na Acupuntura encontram-se nos canais

ou meridianos por onde circula o qi (energia), visando regular as funções do organismo e permitir o livre fluxo do qi. O consenso do National Institutes of Health de 1997 considera o uso da acupuntura como terapia complementar no manejo de condições dolorosas²⁵.

Além disso, a neuromodulação com acupuntura pode fornecer informações vitais sobre a organização funcional do sistema nervoso²⁴. Desta forma Quispe-Cabanillas *et al.*²⁶ avaliaram trinta e um pacientes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente em tratamento com imunomoduladores e concluíram que a Eletroacupuntura melhorou vários aspectos da qualidade de vida, incluindo redução da dor e depressão. Além disso, de acordo com Anderson *et al.*²⁷ a capacidade da acupuntura de modular a VFC pode implicar que a acupuntura pode funcionar regulando e integrando os vários sistemas fisiológicos do corpo. Em sua revisão, todos os ensaios randomizados controlados por placebo incluídos (um total de 16) sugerem que a acupuntura melhora a VFC, porém 12 desses estudos avaliaram sujeitos saudáveis, quatro estudos avaliaram pessoas com condições clinicamente diagnosticadas, e nenhum estudou os efeitos da acupuntura em pessoas com EM.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com EM durante a aplicação da Acupuntura, a fim de analisar o comportamento do sistema nervoso autônomo antes, durante e após a terapia e as alterações no quadro. É necessário enfatizar a necessidade de estudos que evidenciem os benefícios dos procedimentos adotados, para melhor compreensão e conseqüente melhor aplicação, para auxiliar os profissionais de reabilitação na escolha do programa terapêutico baseado em evidências científicas. Considerando as deliberações apresentadas, como hipótese, acreditamos que indivíduos com EM apresentarão maior modulação simpática que tenderá a se equilibrar durante e após a aplicabilidade da Acupuntura.

MÉTODO

Projeto de teste

Será realizado um estudo duplo-cego randomizado, cruzado e controlado com uma proporção de alocação de 1:1. No total, serão avaliados 40 indivíduos sem doença prévia, que constituirão o grupo controle e 40 indivíduos

com EM que constituirão o grupo experimental, pareados por idade e sexo. Todos os participantes realizarão sessões de acupuntura ativas ou simuladas. O grupo A-S começará com 5 sessões (1 por semana) de acupuntura ativa por 20 minutos combinada com avaliação da VFC. Após um washout de 2 semanas, esse grupo será realocado para outras 5 sessões (1 por semana) de acupuntura simulada por 20 minutos combinada com avaliação da VFC. Enquanto isso, o Grupo S-A realizará o protocolo oposto, os participantes começarão com as 5 sessões alocadas (1 por semana) de acupuntura simulada combinada com avaliação da VFC, e após um período de washout de 2 semanas serão realocados para 5 sessões (1 por semana) de acupuntura ativa combinada com avaliação da VFC.

Conforme descrito anteriormente por Shen *et al.*²⁸, Tseng, Tseng e Chang²⁹, Li *et al.*,³⁰ e Shin *et al.*³¹, um período de washout de 2 semanas mostrou-se suficiente para redefinir os efeitos das primeiras 5 sessões. A Figura 1 resume o desenho experimental planejado. Este protocolo de pesquisa segue as recomendações do SPIRIT. Um total de 40 participantes com EM serão recrutados por indicação dos coordenadores da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM), localizada no estado de São Paulo.

Os interessados em participar passarão por uma triagem detalhada de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo. O tamanho da amostra foi calculado usando software estatístico (GPower 3.1.5) na principal medida de desfecho (índices de variabilidade da frequência cardíaca). Esse cálculo foi baseado em dados de uma revisão sistemática que indicou que o Brasil tem prevalência de 1,36 a 27,2 casos por 100.000³². O estudo tem um poder de 0,80, alfa de 0,05 e tamanho do efeito de 0,65 (d de Cohen). A estimativa amostral indicou que seriam necessários 40 participantes (ou seja, 20 por grupo), com ajuste para permitir a desistência (20%). Este artigo é reportado de acordo com o Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)^{33,34}. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP, CAAE: 01515118.3.0000.5505. Todos os participantes assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este artigo é relatado de acordo (Tabelas 1, 2) com os Itens do Protocolo Padrão: Recomendações para Ensaios Intervencionistas (SPIRIT)^{33,34}.

Tabela 1: SPIRIT: descrição do protocolo do estudo, cronograma de matrículas, intervenções e avaliações.

TIMEPOINT	PERÍODO DO ESTUDO													
	Inscrição	Alocação				Pós-alocação								fechamento
	t ¹	0	t ¹	t ²	t ²	t ⁴	t ⁴	t ⁶	t ⁶	t ⁸	t ⁸	t ¹⁰	t ¹⁰	t ¹²
		1 dia	7 dia	14 dia	21 dia	28 dia	42 dia	49 dia	56 dia	63 dia	77 dia	84 dia		
INSCRIÇÃO														
Critério de elegibilidade	x													
Consentimento	x													
Escalas de avaliações	x													
Alocação		x												
INTERVENÇÕES														
Group S-A			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
Group A-S			→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
ESCALAS														
EDSS	x													x
MoCA	x													x
BRUMS			x				x	x				x		
BDI-II	x													x
EVA (DOR)		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
ESCALAS FISIOLÓGICAS														
Ryodoraku			xx				xx	xx				xx		
Termografia			xx				xx	xx				xx		
variabilidade da frequência	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

SA: Sham-Acupuntura; AS: Acupuntura – Sham; EDSS: Escala Expandida do Estado de Incapacidade; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; BRUMS: Escala de Humor de Brunel; BDI-II: Inventário de Depressão de Beck Segunda Edição; EVA: Escala Visual Analógica.

Tabela 2: Características do estudo com base no conjunto de dados de registro do estudo da OMS.

Categoria de dados	informações de avaliação
Registro primário e número de identificação do estudo	clinicaltrials.Gov, id: nct05523466
Data de registro no registro primário	agosto de 2022
Números de identificação secundários	comitê de ética da universidade
Caae 01515118.3.0000.5505 – 18 De janeiro de 2019 .	
Fonte(s) de apoio monetário ou material	coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível superior – brasil (capes)
Patrocinador principal	universidade federal de são paulo – unifesp
Patrocinador(es) secundário(s)	n / d
Contato para consultas públicas	tds, cf
Contato para consultas científicas	tds, cf
Título público	efeito da acupuntura na variabilidade da frequência cardíaca de pessoas com esclerose múltipla: um protocolo de estudo para um teste controlado randomizado duplo cego
Título científico	análise da modulação cardíaca autonômica durante a acupuntura em indivíduos com esclerose múltipla.
País de recrutamento	brasil
Condição(ões) de saúde ou problema(s) estudado(s)	esclerose múltipla
Intervenções	<p>para coleta de dados, será utilizado o seguinte instrumento: escala visual analógica de dor. Esta escala será aplicada no início de cada dia de intervenção. Na sequência, os participantes realizarão o protocolo de termografia, que consiste na captura de imagens em diversas posturas na posição ortostática (nas avaliações inicial e final).</p> <p>Em seguida, os participantes permanecerão em decúbito dorsal em uma maca em repouso por 10 minutos para iniciar a análise do sna com o ryodoraku (aparelho que mede a condutividade elétrica de determinados pontos da pele) por meio da leitura digital dos 24 pontos denominados riodos 35</p> <p>Imediatamente após a colocação do instrumento de análise da vfc, o polar v800, as agulhas serão colocadas nos pontos criteriosamente selecionados para esta pesquisa. O agulhamento prosseguirá para o grupo experimental utilizando pontos específicos de acupuntura tradicional chinesa: e36, sp6, lr3, li4, por 20 minutos, enquanto o grupo controle receberá agulhamento em pontos sham (pontos não reconhecidos como pontos de acupuntura), pela duração de 20 minutos.</p> <p>Fase final, nova leitura com ryodoraku e termografia.</p>
Principais critérios de inclusão e exclusão	<p>critério de inclusão</p> <p>Este estudo incluirá indivíduos diagnosticados com em maiores de 18 anos, com capacidade motora e intelectual para compreender as avaliações, com níveis de classificação funcional leve e moderado (escala edss) e que aceitem participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.</p>

Continuação - Tabela 2: Características do estudo com base no conjunto de dados de registro do estudo da OMS.

Categoria de dados	informações de avaliação
	Critério de exclusão
	Os participantes serão excluídos se (1) não compreenderem as avaliações; (2) possuir doença cardíaca que impeça a avaliação da vfc; (3) ter um marcapasso cardíaco.
Tipo de estudo alocação intervencionista:	randomizado
Mascaramento:	duplo-cego
Atribuição:	cruzamento
Objetivo principal:	tratamento
Data da primeira inscrição	dezembro de 2022
Tamanho da amostra alvo	80 participantes
Status de recrutamento	recrutamento não iniciado
Resultado(s) primário(s)	melhoria da variabilidade da frequência cardíaca
Principais resultados secundários	ryodoraku e melhoria da termografia

Local e Período do Estudo

Randomization

Para realizar o procedimento de alocação, os grupos codificados serão colocados dentro de um envelope opaco fechado, que será etiquetado com o código de cada participante. Os envelopes serão abertos apenas durante a primeira intervenção de acupuntura ou simulação.

Para cegar os avaliadores, eles receberão os resultados sem qualquer descrição do grupo.

População do Estudo e Critérios de Elegibilidade

Critério de inclusão

Este estudo incluirá indivíduos com diagnóstico de EM, com idade superior a 18 anos, com capacidade motora e intelectual para compreender as avaliações, com níveis de classificação funcional leve e moderado de EM (escala EDSS), e que aceitem participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Critério de exclusão

Os participantes serão excluídos se (1) não compreenderem as avaliações; (2) possuir doença cardíaca que impeça a avaliação da VFC; (3) ter um marcapasso cardíaco.

Critérios de Retirada

Os participantes serão retirados do estudo se não estiverem dispostos a continuar, não puderem estar presentes no dia do experimento ou perderem qualquer sessão de tratamento.

Ferramentas de triagem

Avaliações funcionais

Escala expandida de status de deficiência (EDSS)

A Escala Expandida do Estado de Incapacidade foi desenvolvida por Kurtzke³⁶. Esta escala avalia os sistemas funcionais do sistema nervoso central e é utilizada para descrever a progressão da doença em pacientes com EM e para avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas em

ensaios clínicos. É subdividido em oito sistemas funcionais: funções piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitiva, vesical, intestinal, visual e mental.³⁷ A escala consiste em um sistema de classificação ordinal que varia de 0 (estado neurológico normal) a 10 (óbito por EM) em incrementos de 0,5. Valores mais baixos na escala da EDSS medem deficiências com base no exame neurológico, enquanto a faixa superior da escala (> EDSS 6) mede deficiências em pacientes com EM. A determinação da EDSS 4 – 6 é fortemente dependente de aspectos da capacidade de deambulação³⁸.

Avaliações cognitivas

Avaliação Cognitiva de Montreal, MoCA

O teste de triagem MoCA é uma ferramenta útil para a detecção de demência leve ou comprometimento cognitivo leve. Abrange 10 domínios cognitivos usando tarefas cognitivas rápidas, sensíveis e fáceis de administrar³⁹. É um teste de 10 minutos, durante o qual os pacientes respondem a itens que incluem: a tarefa de recordação de memória de curto prazo, habilidades visuoespaciais, um cubo tridimensional, funções executivas, uma tarefa de fluência fonêmica, uma tarefa de abstração verbal, uma atenção sustentada tarefa, uma tarefa de subtração seriada, dígitos para frente e para trás, linguagem e orientação para tempo e lugar⁴⁰. Cada domínio gera uma pontuação diferente, totalizando um teste de triagem cognitiva de 30 pontos. O ponto de corte sugerido no MoCA é 26³⁹.

Avaliação emocional e comportamental

Escala de Humor Brunel (BRUMS)

A Escala de Humor de Brunel foi desenvolvida para fornecer uma medida rápida do estado de humor de populações compostas por adultos e adolescentes. A escala é composta por 24 itens para avaliar a mudança de humor nas seis dimensões de humor - tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão. A pergunta feita é “Como você se sente agora?”. Os itens são avaliados em uma escala de

5 pontos ancorada de “nada” (0) a “extremamente” (4). Cada subescala contém quatro itens. A partir da soma das respostas de cada subescala, obtém-se uma pontuação que pode variar de 0 a 16. A escala leva em torno de um a dois minutos para ser preenchida⁴¹. O BRUMS tem se apresentado como ferramenta para detecção da síndrome do excesso de treinamento e tem sido utilizado em diferentes populações⁴² e contextos no Brasil⁴³ e em outros países⁴⁴, inclusive para avaliações em populações com cardiopatias⁴⁵.

Inventário de Depressão de Beck Segunda Edição (BDI-II)

O BDI-II é um instrumento psicométrico relevante, apresentando alta confiabilidade e capacidade de discriminar entre sujeitos deprimidos e não deprimidos⁴⁶. Os principais fatores do inventário são um fator cognitivo e um somático, e alguns itens podem se deslocar entre os fatores dependendo de qual população a amostra representa⁴⁷. Exemplos desses itens incluem perguntas sobre alterações nos padrões de sono, dificuldade de concentração, tristeza, auto-aversão, choro, perda de energia e pensamentos suicidas⁴⁸. O BDI-II é uma medida de autorrelato de depressão. Vinte e um sintomas de depressão são classificados em uma escala de 4 pontos (0 a 3), considerando o período das 2 semanas anteriores. Os escores totais são obtidos pela soma das classificações de todos os itens. Escores que variam entre 0 e 13 são indicativos de depressão mínima; pontuações entre 14 e 19 são consideradas como reflexo de um nível leve de depressão; pontuações de 20 a 28 são consideradas moderadas; e escores que variam de 29 a 63 são rotulados como graves⁴⁹.

Ferramentas de avaliação Escala Visual Analógica (VAS)

A EVA é de longe o instrumento de avaliação mais utilizado⁵⁰. As escalas analógicas visuais são instrumentos de medição psicométrica projetados para documentar as características da gravidade dos sintomas relacionados à doença em pacientes individuais e para obter uma classificação rápida (estatisticamente mensurável e reprodutível) da gravidade dos sintomas e controle da doença⁵¹. No presente estudo, usaremos essa escala para medir a dor. A EVA consiste em uma linha de 100 mm que dá uma pontuação que varia de 0 a 10, cujos pontos finais são designados como ‘sem dor’ e ‘a pior dor imaginável’. Embora algumas sensações dolorosas possam ser igualmente intensas e desagradáveis, o paciente precisa julgar os dois aspectos de forma independente, para indicar a intensidade relativa de sua sensação dolorosa: quanto maior o número, maior a intensidade⁵².

Cegueira

Tanto os participantes quanto os avaliadores serão cegos para a alocação dos grupos durante o estudo. Para garantir o cegamento adequado, os participantes receberão os mesmos cuidados, mas com pontos fora da área dos pontos de acupuntura corretos no tratamento simulado. Considerando que a aplicação da agulha deve ser realizada por profissional habilitado, não é possível

que esse indivíduo seja cegado.

Intervenção

A Escala VAS será aplicada no início da coleta de dados.

Na sequência, os participantes realizarão o protocolo de Termografia, que consiste na captura de imagens em posição ortostática.

Posteriormente, os participantes permanecerão em decúbito dorsal em uma maca em repouso por 10 minutos para iniciar a análise do SNA com o Ryodoraku (aparelho que mede a condutividade elétrica de determinados pontos da pele) por meio da leitura digital de 24 pontos denominado ryodos³⁵.

Imediatamente após a colocação do instrumento de análise da variabilidade da frequência cardíaca, o Polar V800, as agulhas serão colocadas nos pontos criteriosamente selecionados para esta pesquisa. O agulhamento prosseguirá para o grupo experimental usando pontos específicos de Acupuntura Tradicional Chinesa: Zusanli (E36), Sanyinjiao (SP6), Taichong (LR3), Hegu (LI4), por 20 minutos, enquanto o grupo controle receberá agulhamento em pontos simulados (pontos não reconhecidos como pontos de Acupuntura), com duração de 20 minutos. Por fim, serão realizadas novas leituras de Ryodoraku e Termografia.

Ryodoraku

Com base na teoria Ryodoraku, desenvolvida pelo Dr. Yoshio Nakatani⁵³ existem 12 meridianos em cada um dos lados direito e esquerdo do corpo humano. A propriedade de Ryodoraku pode refletir a condição de certos órgãos analisando e comparando suas relações mútuas e mudanças usando uma corrente microelétrica. O estado elétrico dos pontos de acupuntura do sujeito humano é medido por um instrumento de teste computadorizado usando uma corrente elétrica muito baixa⁵⁴. A partir da teoria tradicional, o mecanismo pode ser explicado pelo reflexo nervoso simpático víscera-pele. Os impulsos das vísceras se irradiam para a medula espinhal e as zonas reflexas são então refletidas na superfície da pele através dos nervos simpáticos eferentes e aparecem como um sistema de conexão longitudinal, assim como os meridianos⁵⁵.

A triagem eletrodérmica mede a impedância da pele ou a condutância nos pontos de acupuntura, como auxílio diagnóstico para planejar estratégias de tratamento. A impedância da pele é a oposição da pele ao fluxo da corrente. A prática de medir a impedância da pele é baseada na suposição amplamente difundida de que os pontos de acupuntura são locais de impedância diminuída em comparação com os locais da pele onde não há pontos de acupuntura conhecidos⁵⁶.

Recentemente, os pesquisadores começaram a explorar a condutância elétrica em pontos de acupuntura como uma medida potencial de resultado fisiológico para uso em ensaios clínicos de acupuntura. A técnica consiste em medir a condutância elétrica em pontos representativos de cada meridiano, geralmente os pontos Yuan nos pulsos e tornozelos. Devido à alta variabilidade nas medições de condutância da pele, as leituras nunca são

tomadas como absolutas, mas sim como relativas a todas as outras medições no mesmo paciente e relatadas em uma escala normalizada. Acredita-se que a condutância aumentada (resistência diminuída) represente um excesso no meridiano que está sendo medido, enquanto a condutância diminuída (resistência aumentada) representa uma deficiência⁵⁷.

Termografia

As câmeras infravermelhas medem o comprimento de onda da radiação infravermelha que um objeto emite e a converte em energia elétrica, que é então usada para medir a temperatura da superfície. Como tecnologia de imagem, possui inúmeras vantagens decorrentes de sua abordagem não invasiva e sem contato. Dessa forma, as informações térmicas podem ser avaliadas à distância, um recurso valioso para a biologia de campo, sem a necessidade de intervenções cirúrgicas ou manuseios que tenham efeitos prolongados sobre a temperatura corporal⁵⁸. Este é um dos métodos mais promissores de sondagem do estado psicológico do ser humano⁵⁹.

A pele humana atua como um radiador de corpo negro, operando na temperatura do corpo para gerar um espectro de radiação infravermelha com um pico amplo em torno de $\lambda = 9,5\mu\text{m}$. A temperatura central do corpo é desenvolvida na parte central do corpo onde estão localizados os principais órgãos (coração, pulmões, fígado, etc.) e o calor é transportado pelo sangue através das artérias para o resto do corpo. Como a temperatura ambiente é geralmente inferior à temperatura central (37°C), há um efeito de resfriamento da pele para o ambiente e a transferência de calor ocorre do sangue para o tecido circundante e para o ambiente⁶⁰.

Com o auxílio da termometria, podem ser visualizadas ondas eletromagnéticas infravermelhas de 0,7 a 1000 M (que o olho humano não consegue identificar); corpos humanos saudáveis emitem ondas com um comprimento de 3-10 M. Diferenças de temperatura tão baixas quanto 0,1°C podem ser percebidas e podem ajudar a rastrear a resposta à acupuntura em oposição ao agulhamento de não-acupontos, a fim de estimar objetivamente os efeitos do agulhamento⁶¹.

Por fim, quando o ambiente externo é estável (sem alterações na transferência de calor por irradiação, condução ou convecção), as alterações na temperatura detectadas estarão relacionadas a alterações no fluxo sanguíneo e, portanto, sensíveis a alterações agudas na atividade simpática que induziriam vasoconstrição como a vasculatura não é inervado parassimpaticamente. Esse aumento de temperatura sob estímulos extremos pode ser devido a aumentos no débito cardíaco, o que poderia aumentar a pressão de perfusão ou a liberação de fatores locais, como óxido nítrico de células endoteliais próximas, e pode ser mediado simpaticamente, mas também pode estar relacionado à retirada parassimpática, que induz a aceleração cardíaca, sugerindo uma complexa interação de controle autônomo⁶².

Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Após a avaliação inicial, a cinta de captura será colocada no peito do voluntário e o receptor de

frequência cardíaca (V800, Polar) no pulso. Esse equipamento foi previamente validado para captação da frequência cardíaca, batimento a batimento, e utilização dos dados para análise da VFC^{14,63}. Após a colocação da cinta e do monitor, os indivíduos serão posicionados em decúbito dorsal e permanecerão em repouso por 10 minutos, respirando espontaneamente. A análise será então realizada durante a realização da Acupuntura. Para análise dos dados da VFC, serão utilizados 256 intervalos consecutivos. Posteriormente, será realizada filtragem digital para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos; não haverá substituição, apenas eliminação de artefatos¹². A análise da VFC será realizada por métodos lineares (domínios de tempo e frequência) e não lineares, avaliados pelo software Kubios HRV.

No domínio do tempo serão utilizados os índices RMSSD, pNN50 e SDNN. O RMSSD é a raiz quadrada da média das diferenças quadradas entre intervalos de batimentos sucessivos^{64,65}; o índice pNN50, por sua vez, é um marcador sensível e facilmente interpretável da modulação do SNA parassimpático, definido como a porcentagem de diferenças sucessivas nos intervalos RR cujo valor absoluto ultrapassa 50ms; e a O SDNN reflete a participação de ambos os ramos do SNA e corresponde ao desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em ms⁶⁶⁻⁶⁹.

Para a análise da VFC no domínio da frequência, serão utilizados componentes espectrais de baixa frequência (LF – faixa entre 0,04 a 0,15 Hertz) em unidades absolutas e componentes de alta frequência (HF – faixa de 0,15 a 0,4 Hertz), em unidades normalizadas, conforme bem como a razão entre esses componentes (LF/HF), que representa o valor relativo de cada componente espectral em relação à potência total, menos os componentes de frequência excepcionalmente baixa (VLF). O algoritmo utilizado para a análise espectral será a transformada rápida de Fourier - FFT (janela de 256 s com sobreposição de 50%)^{12,70,71}.

Para análise de VFC usando métodos não lineares, o DFA quantifica a presença ou ausência de propriedades de correlação fractal de intervalos RR e foi validado usando dados de séries temporais. Este método calcula a flutuação na raiz quadrada média da integral e depura a série temporal, permitindo a detecção de autossimilaridade intrínseca embutida na série temporal não estacionária. O gráfico DFA não é estritamente linear, mas consiste em duas regiões distintas de curvas distintas, separadas em um ponto, sugerindo que há um expoente de escala fractal de curto prazo (a1) durante períodos de 4-11 batimentos (ou 4 a 13), e um expoente de longo prazo (a2), para períodos mais longos (superiores a 11 batimentos)⁷¹⁻⁷³.

Resultado primário

Avaliaremos as alterações no SNA após a intervenção com acupuntura ativa e acupuntura simulada em pacientes com EM, durante um período de 28 dias, após o acompanhamento de 2 semanas e durante os 28 dias adicionais de intervenção.

Resultado Secundário

Analisaremos as mudanças no Ryodoraku e

na Termografia em relação a ambas as intervenções (acupuntura ativa e sham).

Análise de dados

A análise estatística será realizada no IBM-SPSS (versão 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, EUA). Como variáveis dependentes serão considerados todos os índices de VFC, assim como os escores dos testes de todas as escalas de avaliação, Ryodoraku e Termografia. Caso os dados atendam aos pressupostos de normalidade, será utilizada a análise de variância múltipla para comparação dos grupos de estudo (Controle e Esclerose múltipla) e comparação intragrupo (A-S e S-A, ao comparar o mesmo sujeito), com diferença mínima significativa teste post-hoc. Caso os dados não atendam aos pressupostos de normalidade, as diferenças entre os grupos serão analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn-Bonferroni em cada par de grupos. Os mesmos testes serão aplicados para $p < 0,05$, que será considerado significativo.

Riscos e benefícios

A pesquisa baseia-se na análise da variabilidade do SNA – Sistema Nervoso Autônomo durante o uso terapêutico de um protocolo de Acupuntura e um protocolo complementar de Termografia em indivíduos com Esclerose Múltipla. Portanto, considera-se pesquisa com seres humanos e como tal tem o dever de resguardar a integridade dos envolvidos. Essa salvaguarda será em relação às questões de privacidade, sigilo e minimização de qualquer desconforto.

Riscos

Os riscos da participação na pesquisa são mínimos e relacionados ao uso de agulhas de acupuntura, que são estéreis, de uso único e individual, e descartadas ao final do procedimento em recipiente adequado para materiais perfurocortantes.

Em relação ao uso do Ryodoraku – Modelo NKL, os riscos também são mínimos, podendo incluir um leve desconforto em relação à pressão da ponta de algodão molhada sobre a pele aplicada nos pontos a serem avaliados durante a leitura. Portanto, sempre haverá um responsável no atendimento para prestar qualquer orientação necessária ao participante.

Os procedimentos adotados nesta pesquisa atendem aos Critérios de Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução 44/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos utilizados coloca em risco a dignidade do participante.

Confidencialidade: todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo absoluto, e restritas apenas ao pesquisador (a) e ao orientador (a). Somente esses indivíduos terão conhecimento dos dados coletados para o desenvolvimento da pesquisa.

Benefícios

Os participantes da pesquisa receberão apenas benefícios indiretos, a partir de informações futuras que podem melhorar a qualidade de vida dos participantes. Portanto, não há benefício imediato previsto para os

participantes desta pesquisa. Após a conclusão deste trabalho, os achados poderão contribuir de forma significativa para a elaboração adequada, organizada e eficaz dos métodos de diagnóstico e tratamento com Acupuntura.

Corroborando, esperamos que este estudo contribua significativamente para os programas de reabilitação, de modo que qualquer conhecimento observado e adquirido a partir desta pesquisa possa contribuir para o avanço da ciência e para a saúde desses pacientes. O investigador compromete-se a divulgar os resultados obtidos.

Status do teste

O recrutamento de participantes terá início em dezembro de 2022. Ele foi pausado devido à quarentena em março de 2020 e ainda não foi reiniciado. Esperamos terminar o recrutamento em maio de 2023. A conclusão do estudo está prevista para novembro de 2023.

DISCUSSÃO

Como mencionado no início deste estudo, o comprometimento autonômico, incluindo disfunção autonômica cardiovascular, não é incomum em pacientes com EM. O envolvimento cardiovascular pode ser expressa como baixa aptidão física⁷⁴, mesmo nas atividades de vida diária, como observado no estudo de Coote S, O'Dwyer C.⁷⁵, em que pessoas com SM realizaram significativamente menos passos nas atividades de vida diária, utilizaram apoio bilateral, e apresentaram maior gasto energético por degrau para atividades comuns como caminhar e subir escadas, o que causa fadiga, e maior autonomia do sistema nervoso autônomo⁷⁶⁻⁷⁸. Além disso, Brevezinova *et al.*¹⁷ e Tumba¹⁸ defendem que a VFC é menor em pacientes com SM, apresentando perda significativa do tônus vagal e simpático, com aumento das alterações do índice LF/HF.

Além disso, a neuromodulação com acupuntura pode controlar a dor e a inflamação e fornecer informações vitais sobre a organização funcional do sistema nervoso²⁴, além de melhorar diversos aspectos da qualidade de vida, incluindo a redução da depressão²⁶. Pesquisas reconhecem a dificuldade de encontrar parâmetros seguros para definir disautonomia na Esclerose Múltipla devido à sua complexidade⁷⁹, mas mais estudos são necessários, pois o equilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático é um preditor sensível da capacidade de regulação emocional do estresse intrínseco e extrínseco respostas¹¹⁻¹³.

As escolhas dos pontos utilizados nesta proposta de protocolo consideram que a combinação adequada dos pontos escolhidos é importante nos métodos tradicionais chineses⁸⁰. Entre várias interconexões entre pontos de acupuntura, IG 4, IG 11, E 36 e SP 6 indicam combinações importantes, mas também possuem funções individuais, como no estudo de Zheng Y, *et al.*,⁸¹ que observaram que a acupuntura em LR3 ativava especificamente o cérebro funcional rede que participa da função visual, função associativa e cognição emocional, que são semelhantes às características do LR3 na medicina tradicional chinesa. Evidências anteriores também esclareceram que os pontos ST 36, LI11 e LI4 exercem um efeito benéfico na promoção da neurogênese e proliferação celular no

sistema nervoso central⁸². Além disso, a eletroacupuntura precoce em ST 36 em camundongos com ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica) foi relacionada a efeitos na supressão da inflamação nervosa e redução da ativação de células gliais pequenas e médias no tronco encefálico e medula espinhal⁸³.

Contribuições do autor

Conceptualização, L.N., A.F.L.; metodologia, T.D.S., C.B.M.M., C.F., M.F.; análise formal, Í.A.P.M.; redação — preparação do artigo original, L.N., A.F.L., A.F.F.B.; redação – revisão e edição, A.E.D., A.M.C., Í.A.P.M., J.G.Q.C.; supervisão, T.D.S., C.B.M.M., C.F., M.F.; administração do projeto, Í.A.P.M.; aquisição de financiamento, T.D.S. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

Financiamento

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (Código Financeiro 001).

Agradecimentos

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (CAPES).

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse em relação à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Lozano-Quilis JA, Gil-Gómez H, Gil-Gómez JA, Albiol-Pérez S, Palacios-Navarro G, Fardoun HM, Mashat AS. Reabilitação virtual para esclerose múltipla usando um sistema baseado em kinect : ensaio clínico randomizado. *Jogos sérios de JMIR*. 12 de novembro de 2014;2(2):e 12. doi : 10.2196/games.2933. PMID: 25654242; PMCID: PMC4307818.
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalência da esclerose múltipla em todo o mundo: Insights do Atlas da MS, terceira edição. *Mult Esclera* . 2020 dez;26(14):1816-1821. doi : 10.1177/1352458520970841. Epub 2020 11 de novembro. PMID: 33174475; PMCID: PMC7720355.
- Obert D, Helms G, Sättler MB, Jung K, Kretschmar B, Bähr M, et al. (2016) Alterações do Metabólito Cerebral em Pacientes com Esclerose Múltipla Progressiva Recorrente-Recorrente e Secundária: Um Estudo de Acompanhamento de Dois Anos. *PLoS ONE* 11(9): e0162583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162583>
- Lublin FD. Nova classificação fenotípica da esclerose múltipla. *Eur Neurol*. 2014;72 Supl 1:1-5. doi : 10.1159/000367614. Epub 2014, 26 de setembro. PMID: 25278115.
- Lucchinetti C, Bruck W. A patologia da esclerose múltipla progressiva primária. *Mult Esclera* . 2004 Jun;10 Supl 1:S 23-30. doi : 10.1191/1352458504ms1027oa. PMID: 15218806.
- Pender MP. A patogênese da esclerose múltipla progressiva primária: ataque mediado por anticorpos e sem reparo? *J Clin Neurosci* . 2004 set;11(7):689-92. doi : 10.1016/j.jocn.2003.12.013. PMID: 15337125.
- Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Patologia axonal na esclerose múltipla: relação com a deficiência neurológica. *atual Opinião Neurol*. 1999 Jun;12(3):295-302. doi : 10.1097/00019052-199906000-00008. PMID: 10499174.
- Palace J. Características clínicas e laboratoriais da EM secundária progressiva. *J Neurol Sci*. 15 de fevereiro de 2003;206(2):131-4. doi : 10.1016/s0022-510 x(02)00419-7. PMID: 12559499.
- Cygankiewicz I, Zareba W. Variabilidade da frequência cardíaca. *Handb Clin Neurol*. 2013;117: 379-93. doi : 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6. PMID: 24095141.
- Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou- Karistianis N, Giummarra MJ. Evidências meta-analíticas para diminuição da variabilidade da frequência cardíaca na dor crônica implicando desregulação do sistema nervoso parassimpático. *Dor*. 2016 Jan;157(1):7-29. doi : 10.1097/j.pain.0000000000000360. PMID: 26431423.
- Valenti VE, Guida HL, Frizzo AC, Cardoso AC, Vanderlei LC, Abreu LC. Estimulação auditiva e regulação autonômica cardíaca. *Clínicas (São Paulo)*. 2012 ago;67(8):955-8. doi : 10.6061/clinics/2012(08)16. PMID: 22948465; PMCID: PMC3416903.
- Vanderlei, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular [online]*. 2009, v. 24, n. 2 [Acessado em 15 de agosto de 2022], pp. 205-217. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>>. Epub 14 Set 2009. ISSN 1678-9741. <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.

13. Appelhans, BM, & Luecken, LJ (2006). Variabilidade da Frequência Cardíaca como Índice de Resposta Emocional Regulada. *Review of General Psychology*, 10(3), 229–240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
14. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validade do monitor de frequência cardíaca polar S810 para medir intervalos RR em repouso. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 maio;38(5):887-93. doi : 10.1249/01.mss.0000218135.79476.9c. PMID: 16672842.
15. Khaled AS. Empregando métodos no domínio do tempo e plotagem de poicará de sinais de variabilidade da frequência cardíaca para detectar insuficiência cardíaca congestiva. *BIME J*. 2006; 6 :, p: 35-41.
16. Variabilidade da frequência cardíaca: padrões de medida, interpretação fisiológica e uso clínico. *Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia*. *Circulação*. 1 de março de 1996;93(5):1043-65. PMID: 8598068.
17. Brezinova M, Goldenberg Z, Kucera P. Disfunção do sistema nervoso autônomo em pacientes com esclerose múltipla. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105(12):404-7. PMID: 15777069.
18. Tombul T, Anlar O, Tuncer M, Huseyinoglu N, Eryonucu B. Variabilidade da frequência cardíaca prejudicada como marcador de disfunção autonômica cardiovascular na esclerose múltipla. *Acta Neurol Belg*. 2011 junho;111(2):116-20. PMID: 21748930.
19. Merkelbach S, Dillmann U, Kölmel C, Holz I, Muller M. Desregulação autonômica cardiovascular e fadiga na esclerose múltipla. *Mult Esclera*. 2001 Out;7(5):320-6. doi : 10.1177/135245850100700508. PMID: 11724448.
20. Zawadka-Kunikowska M, Rzepiński Ł, Newton JL, Zalewski P, Słomko J. A modulação autonômica cardíaca é diferente em termos de variante clínica da esclerose múltipla. *J Clin Med*. 30 de setembro de 2020;9(10):3176. doi : 10.3390/jcm9103176. PMID: 33008032; PMCID: PMC7601922.
21. Studer V, Rocchi C, Motta C, Lauretti B, Perugini J, Brambilla L, Pareja-Gutierrez L, Camera G, Barbieri FR, Marfia GA, Centonze D, Rossi S. A variabilidade da frequência cardíaca é diferentemente alterada na esclerose múltipla: implicações para incapacidade aguda, agravada e progressiva. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 5 de abril de 2017;3(2):2055217317701317. doi : 10.1177/2055217317701317. PMID: 28607756; PMCID: PMC5408506.
22. Shirbani F, Barin E, Lee YC, Ng K, Parratt JDE, Butlin M, Avolio AP. Caracterização da função autonômica cardíaca na esclerose múltipla com base em alterações espontâneas da frequência cardíaca e pressão arterial. *Mult Esclera Relação Desordem*. 2018 maio;22:120 -127. doi : 10.1016/j.msard.2018.03.018. Epub 2018, 27 de março. PMID: 29656272.
23. Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, Galal H, Osman AM, Farghaly HSM, Karim AA, Ahmed GA. Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua na dor, humor e nível sérico de endorfina no tratamento da fibromialgia: um ensaio clínico randomizado duplo-cego. *Estímulo Cerebral*. 2017 set-out;10(5):893-901. doi : 10.1016/j.brs.2017.06.006. Epub 2017 23 de junho. PMID: 28684258.
24. Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. Estimulação nervosa: Imunomodulação e controle da inflamação. *Tendências Mol Med*. 2017 dez;23(12):1103-1120. doi : 10.1016/j.molmed.2017.10.006. Epub 2017 20 de novembro. PMID: 29162418; PMCID: PMC5724790.
25. Stall, Paula et ai. Efeitos do método de integração estrutural Rolfing® e acupuntura na fibromialgia* * Recebido do Centro Multidisciplinar de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil . . *Revista Dor [online]*. 2015, v. 16, n. 2 [Acessado em 15 de agosto de 2022], pp. 96-101. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150019>>. ISSN 2317-6393. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150019>.
26. Quispe-Cabanillas JG, Damasceno A, von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Silveira WD, Santos LM. Impacto da eletroacupuntura na qualidade de vida de pacientes com Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente em tratamento com imunomoduladores: um estudo randomizado. *BMC Complemento Alternativo Med*. 5 de novembro de 2012 ;12:209 . doi : 10.1186/1472-6882-12-209. PMID: 23126260; PMCID: PMC3565890.
27. Anderson B, Nielsen A, McKee D, Jeffres A, Kligler B. Acupuntura e variabilidade da frequência cardíaca: uma abordagem em nível de sistemas para entender o mecanismo. *Explorar (NY)*. 2012 Mar-Abr;8(2):99-106. doi : 10.1016/j.explore.2011.12.002. PMID: 22385564.
28. Shen EY, Hsieh CL, Chang YH, Lin JG. Observação do efeito simpaticomimético da estimulação da acupuntura auricular para redução do peso corporal. *Am J Chin Med*. 2009;37(6):1023-30. doi : 10.1142/S0192415X09007466. PMID: 19938213.

29. Tseng CC, Tseng A, Chang CH. Efeito da acupuntura a laser na obesidade: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. *Ensaio*. 15 de maio de 2015 ;16:217 . doi : 10.1186/s13063-015-0748-4. PMID: 25972018; PMCID: PMC4440285.
30. Li JL, Liu CZ, Zhang N, Yan CQ, Tu JF, Wang LQ, Qi YS, Liu JH, Wang X. Mecanismos neurológicos e psicológicos dos efeitos específicos e inespecíficos da acupuntura na osteoartrite do joelho: protocolo de estudo para um estudo randomizado, controlado , ensaio cruzado. *Ensaio*. 30 de novembro de 2020;21(1):989. doi : 10.1186/s13063-020-04908-9. PMID: 33256796; PMCID: PMC7706223.
31. Shin KM, Park JE, Lee S, Choi SM, Ahn YC, Lee JW, Kim JH, Son CG. Efeito da acupuntura siguan na motilidade gastrointestinal: um estudo cruzado randomizado, controlado por simulação. *Complemento baseado em Evid Alternat Med*. 2013;2013:918392 . doi : 10.1155/2013/918392. Epub 2013 16 de maio. PMID: 23762166; PMCID: PMC3670549.
32. da Gama Pereira AB, Sampaio Lacativa MC, da Costa Pereira FF, Papais Alvarenga RM. Prevalência de revisão esclerose múltipla no Brasil: Uma sistemática. *Desordem relacionamento com esclera múltipla*. 2015 novembro;4(6):572-9. doi : 10.1016/j.msard.2015.08.004. Epub 2015 15 de agosto . PMID: 26590664
33. Chan, A.-W., Tetzlaff, JM, Altman, DG, Dickersin , K., & Moher, D. (2013). SPIRIT 2013: nova orientação para o conteúdo dos protocolos de ensaios clínicos. *The Lancet*, 381 (9861), 91-92. doi:10.1016/s0140-6736(12)62160-6
34. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin JA, Doré CJ, Parulekar WR, Summerskill WS, Groves T, Schulz KF, Sox HC, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 declaração: definindo itens de protocolo padrão para ensaios clínicos. *Ann Intern Med*. 5 de fevereiro de 2013;158(3):200-7. doi : 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583. PMID: 23295957; PMCID: PMC5114123.
35. Wu SD, Gau JT, Wang YH. Ryodoraku como ferramenta de monitoramento dos efeitos do exercício de caminhada. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2011 dez;9(12):1319-25. doi : 10.3736/jcim20111207. PMID: 22152770.
36. Kurtzke JF. Avaliação do comprometimento neurológico na esclerose múltipla: uma escala expandida de status de incapacidade (EDSS). *Neurologia*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi : 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.
37. Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, Spelman T, Pellegrini F, Chen Y, Dong Q, Koendgen H, Belachew S, Trojano M; Investigadores do Programa de Observação Tysabri® (TOP). Maior sensibilidade a eventos de agravamento e progressão da incapacidade da esclerose múltipla usando um valor de referência fixo em um estudo de coorte prospectivo. *Mult Esclera* . 2018 Jun;24(7):963-973. doi : 10.1177/1352458517709619. Epub 2017 30 de maio. PMID: 28554238; PMCID: PMC6029149.
38. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Revisão sistemática da literatura e avaliação da validade da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) e do Composto Funcional da Esclerose Múltipla (MSFC) em pacientes com esclerose múltipla. *BMC Neurol*. 25 de março de 2014 ;14:58 . doi : 10.1186/1471-2377-14-58. PMID: 24666846; PMCID: PMC3986942.
39. Smith T, Gildeh N, Holmes C. A Avaliação Cognitiva de Montreal: validade e utilidade em um ambiente de clínica de memória. *Pode J Psiquiatria*. 2007 maio;52(5):329-32. doi : 10.1177/070674370705200508. PMID: 17542384.
40. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. A Avaliação Cognitiva de Montreal, MoCA: uma ferramenta de triagem breve para comprometimento cognitivo leve. *J Am Geriatr Soc*. 2005 abr;53(4):695-9. doi : 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. Errata em: *J Am Geriatr Soc*. 2019 set;67(9):1991. PMID: 15817019.
41. Rohlf, Izabel Cristina Provenza de Miranda et al. A Escala de Humor de Brunel (Brums): instrumento para detecção precoce da síndrome do excesso de treinamento. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte [online]*. 2008, v. 14, n. 3 [Acessado em 16 de agosto de 2022], pp. 176-181. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-86922008000300003>>. Epub 28 de julho de 2008. ISSN 1806-9940. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922008000300003>.
42. da Silva TD, de Oliveira PM, Dionizio JB, de Santana AP, Bahadori S, Dias ED, Ribeiro CM, Gomes RA, Ferreira M, Ferreira C, de Moraes ÍAP, Silva DMM, Barnabé V, de Araújo LV, Santana HBR, Monteiro CBM. Comparação entre intervenção convencional e realidade virtual não imersiva na reabilitação de indivíduos em uma unidade de internação para o tratamento de COVID-19: um protocolo de estudo para um ensaio randomizado controlado cruzado. *Frente Psicol*. 24 de fevereiro de 2021 ;12:622618 . doi : 10.3389/fpsyg.2021.622618. PMID: 33716889; PMCID: PMC7943618.

43. Brandt, R., Herrero, D., Massetti, T., Crocetta, TB, Guarnieri, R., de Mello Monteiro, CB, ... & Andrade, A. (2016). Avaliação da Escala de Humor de Brunel em saúde mental para populações fisicamente ativas e aparentemente saudáveis. *Saúde*, 8(2), 125-132. DOI: 10.4236/saúde.2016.82015
44. Lan MF, Lane AM, Roy J, Hanin NA. Validade da Escala de Humor de Brunel para uso com atletas da Malásia. *J Sports Sci Med*. 1 de março de 2012;11(1):131-5. PMID: 24149128; PMCID: PMC3737843.
45. Sties, Sabrina Weiss et al. Validação da escala de humor de Brunel para programa de reabilitação cardiovascular. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online]. 2014, v. 20, n. 4 [Acessado em 16 de agosto de 2022], pp. 281-284. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1517-86922014200401999>>. ISSN 1806-9940. <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200401999>.
46. Wang YP, Gorenstein C. Propriedades psicométricas do Inventário de Depressão de Beck-II: uma revisão abrangente. *Braz J Psiquiatria*. 2013 Out-Dez;35(4):416-31. doi : 10.1590/1516-4446-2012-1048. Epub 2013 23 de dezembro. PMID: 24402217.
47. Arnarson, TO, Olason, DT, Smári, J., & Sigurethsson, JF (2008). O Inventário de Depressão de Beck Segunda Edição (BDI-II): propriedades psicométricas em populações de estudantes e pacientes islandeses. *Jornal nórdico de psiquiatria*, 62(5), 360–365. <https://doi.org/10.1080/08039480801962681>
48. Strunk, KK, & Lane, FC (2016). O Inventário de Depressão de Beck, Segunda Edição (BDI-II). *Medição e Avaliação em Aconselhamento e Desenvolvimento*, 074817561666401. doi:10.1177/0748175616664010
49. Dozois, DJA (2010). Inventário de Depressão de Beck-II. *A Enciclopédia Corsini de Psicologia*. doi:10.1002/9780470479216.corpsy0113
50. Reed MD, Van Nostran W. Avaliando a intensidade da dor com a escala analógica visual: um apelo à uniformidade. *J Clin Pharmacol*. 2014 mar;54(3):241-4. doi : 10.1002/jcph.250. Epub 2014 23 de janeiro. PMID: 24374753.
51. Klimek, L., Bergmann, K.-C., Biedermann, T., Bousquet, J., Hellings, P., Jung, K.,... Pfaar, O. (2017). Escalas visuais (VAS): Instrumentos de medição para apresentação de sintomas e acompanhamento da terapia rinite alérgica no cotidiano da atenção à saúde. *Allergo Journal International*, 26 (1), 16–24. doi : 10.1007 / s40629-016-0006-7
52. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. Como analisar a Escala Visual Analógica: Mitos, verdades e relevância clínica. *Scand J Pain*. Outubro de 2016 ;13: 67-75. doi : 10.1016/j.sjpain.2016.06.012. Epub 2016 27 de julho. PMID: 28850536.
53. Nakatani, Y. Resistência elétrica da pele e Ryodoraku. *J. Auton. Nervo*. 6: 52, 1956
54. Andrew C Ahn, Junru Wu e Gary J Badger et al. Impedância elétrica ao longo dos planos do tecido conjuntivo associado aos meridianos de acupuntura. *BMC Complemento Alternativo Med*. Vol. 5:10-10. DOI: 10.1186/1472-6882-5-10
55. Weng CS, Hung YL, Shyu LY, Chang YH. Um estudo da condutância elétrica do meridiano em obesos durante a redução de peso. *Am J Chin Med*. 2004;32(3):417-25. doi : 10.1142/S0192415X04002077. PMID: 15344425.
56. Pearson S, Colbert AP, McNames J, Baumgartner M, Hammerschlag R. Impedância elétrica da pele em pontos de acupuntura. *J Complemento Alternativo Med*. 2007 maio;13(4):409-18. doi : 10.1089/acm.2007.6258. PMID: 17532733.
57. Colbert AP, Spaulding K, Larsen A, Ahn AC, Cutro JA. Atividade eletrodérmica em pontos de acupuntura: revisão da literatura e recomendações para relatar ensaios clínicos. *J Acupunct Meridian Stud*. 2011 mar;4(1):5-13. doi : 10.1016/S2005-2901(11)60002-2. PMID: 21440875.
58. Tattersal GJ. Termografia infravermelha: Uma janela não invasiva para a fisiologia térmica. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2016 dez;202: 78-98. doi : 10.1016/j.cbpa.2016.02.022. Epub 2016 2 de março. PMID: 26945597.
59. Hong, K., & Hong, S. (2015). Avaliação de estresse em tempo real usando imagens térmicas. *O Computador Visual*, 32(11), 1369-1377. doi:10.1007/s00371-015-1164-1
60. De Graaf G, Kuratomi Cruz D, Haartsen JC, Hooijschuur F, French PJ. Extração de frequência cardíaca em um fone de ouvido usando termometria infravermelha. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*. Outubro de 2019;13(5):1052-1062. doi : 10.1109/TBCAS.2019.2930312. Epub 2019 23 de julho. PMID: 31352351.
61. Agarwal-Kozlowski K, Lange AC, Beck H. Termografia infravermelha sem contato para avaliar os efeitos durante a acupuntura: um ensaio clínico cruzado randomizado, cego e controlado por placebo. *Anestesiologia*. 2009 set;111(3):632-9. doi : 10.1097/ALN.0b013e3181b31e24. PMID: 19672170.
62. Huggins J, Rakobowchuk M. Utilidade de termografia infravermelha carúncula lacrimal ao monitorar alterações na atividade autonômica em humanos saudáveis. *Eur J Appl Physiol*. 2019 fev;119(2):531-538. doi : 10.1007/s00421-018-4041-6. Epub 2018 4 de dezembro. PMID: 30515591.

63. Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparação do Polar 810s e um sistema de ECG ambulatorial para medição do intervalo RR durante o exercício progressivo. *Int J Sports Med*. 2005 Jan-Fev;26(1):39-44. doi : 10.1055/s-2004-817878. PMID: 15643533.
64. Marães VRFS; Teixeira LCA; Millan LA; Cataí AM; Oliveira L; Gallo Júnior L; et ai. Determinação e validação do limiar de anaerobiose a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;13(4):1-13.
65. Batista, Hermes Melo Teixeira et al. Fractalidade e comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca como preditores de hipotensão após raquianestesia: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. *Journal of Human Growth and Development*, v. 29, n. 2, pág . 284-294, 2019 . Doi: 10.7322/jhgd.v 29.9433
66. Pumplra J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Avaliação funcional da variabilidade da frequência cardíaca: bases fisiológicas e aplicações práticas. *Int J Cardiol* 2002; 84:1-14.
67. Aubert AE; Setembro B; Beckers F. Variabilidade da frequência cardíaca em atletas. *Esportes Med* 2003; 33(12): 889-919.
68. Bittencourt MI; Barbosa PRB; Drumond Neto C; Bediriano R; Barbosa EC; Brasi F, et al. Avaliação da Função Autonômica na Cardiomiopatia Hipertrofica. *Arq Sutiãs Cardiol* 2005; 85(6): 388-96.
69. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da Frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Sutiãs Hipertens* 2005; 12(1): 14-20.
70. Martinelli, Patrícia Merly , Abreu, Ana Carolina Gonçalves de, Silva, José Renner Cordeiro da, Vasconcelos, Asami Takahara , Monteiro, Adilson, Pereira, Valdelias Xavier, & Raimundo, Rodrigo Daminello . (2020). Modulação autonômica cardíaca na artrite idiopática juvenil com uso de cuidados biológicos. *Journal of Human Growth and Development* , 30 (1), 129-134. <https://dx.doi.org/10.7322/jhgd.v30.9962>
71. Carvalho TD. Análise lineares e não lineares de Variabilidade da Frequência Cardíaca dos índices de doença pulmonar obstrutiva crônica. 2009.129f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. Presidente Prudente, 2009
72. Moraes, Í, Silva, T., Massetti , T., Menezes, L., Ribeiro, V., Tropiano , L., . . . Fernandes, M. (2019). Correlações fractais e análises lineares de variabilidade de frequência cardíaca em jovens com níveis de atividade física. *Cardiology in the Young*, 29 (10), 1236-1242. doi:10.1017/S1047951119001793
73. Godoy, Moacir Fernandes de et al. Mortalidade por doenças cardiovasculares e níveis socioeconômicos na população de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2007, v. 88, n. 2 [Acessado em 17 de agosto de 2022], pp. 200-206. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000200011>>. Epub 20 de março de 2007. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000200011> .
74. Ng AV, Kent-Braun JA. Quantificação de menor atividade física em pessoas com esclerose múltipla. *Med Sci Sports Exerc* . 1997 abr;29(4):517-23. doi : 10.1097/00005768-199704000-00014. PMID: 9107635.
75. Coote S, O'Dwyer C. Gasto de energia durante as atividades diárias - um estudo comparando pessoas com limitações de mobilidade variadas devido à esclerose múltipla e controles saudáveis. *Desabilitat Reabil* . 2014;36(24):2059-64. doi : 10.3109/09638288.2014.890676. Epub 2014, 24 de fevereiro. PMID: 24564325.
76. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Intolerância ortostática na síndrome da fadiga crônica do adolescente. *Pediatrics* 1999;103:116121 .
77. Stewart JM. A disfunção do sistema nervoso autônomo em adolescentes com síndrome de taquicardia ortostática postural e síndrome da fadiga crônica é caracterizada por barorreflexo vagal atenuado e vasoção simpática potencializada. *Pediatra Res* 2000; 48:218-226.
78. Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, Calkins H. A hipotensão mediada neuralmente é uma causa não reconhecida de fadiga crônica? *Lancet* 1995;345: 623-624
79. Adamec I, disfunção autonômica Habek M. na esclerose múltipla. *Clin Neurol Neurocirurgia* . 2013 Dez;115 Supl 1:S 73-8. doi : 10.1016/j.clineuro.2013.09.026. PMID: 24321161.
80. Xu J, Lu Z, Zhang H, Shen Y, Zhao H. Análise sobre a seleção e combinação de pontos de acupuntura para esclerose lateral amiotrófica tratada com acupuntura com base em mineração de dados. *Complemento baseado em Evid Alternat Med*. 8 de junho de 2022;2022:6541600 . doi : 10.1155/2022/6541600. PMID: 35722139; PMCID: PMC9200494.

81. Zheng Y, Wang Y, Lan Y, Qu X, Lin K, Zhang J, Qu S, Wang Y, Tang C, Huang Y. IMAGEM DA FUNÇÃO DO CÉREBRO COM BASE NA ANÁLISE DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL - ANÁLISE DA IMAGEM DA FUNÇÃO DO CÉREBRO POR FMRI DEPOIS ACUPUNTURA NO LR3 EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS. Afr J Tradit Complemento Altern Med. 29 de setembro de 2016;13(6):90-100. doi : 10.21010/ajtcam.v13i6.14. PMID: 28480365; PMCID: PMC5412207.
82. Chavez LM, Huang SS, MacDonald I, Lin JG, Lee YC, Chen YH. Mecanismos da Terapia de Acupuntura na Reabilitação do AVC Isquêmico: Uma Revisão da Literatura de Estudos Básicos. Int J Mol Sci. 28 de outubro de 2017;18(11):2270. doi : 10.3390/ijms18112270. PMID: 29143805; PMCID: PMC5713240.
83. He Y., Li X., Fu T. Efeitos da acupuntura na expressão de IBA-1 e TNF-a no cérebro e medular em camundongos com doença de esclerose lateral esmiotrófica. Jornal Shanxi do MTC. 2020; 41 (03):292–296.

Abstract

Background: the growing of patients with multiple sclerosis seeking acupuncture treatment is based on clinical reports of improvements in symptoms. Considering that autonomic impairment, including cardiovascular autonomic dysfunction, is not uncommon in patients with MS, neuromodulation with acupuncture could be an interesting tool to change heart rate variability in this population.

Objective: to evaluate heart rate variability in patients with multiple sclerosis, during the application of acupuncture, in order to analyze the behavior of the autonomic nervous system before, during and after therapy and changes in condition after a longitudinal intervention.

Methods: a double-blinded randomized sham-controlled crossover trial with a 1:1 allocation ratio will be conducted, with 40 individuals without a previous illness, who will constitute the control group, and 40 individuals with Multiple Sclerosis, who will constitute the experimental group, paired by age and sex. All participants will undertake active or sham acupuncture sessions.

Discussion: according to the studies found, cardiovascular autonomic dysfunction is expected, with alterations in heart rate variability. Although neuromodulation with acupuncture can control pain and inflammation, there are still difficulties in affirming whether the balance between the sympathetic and parasympathetic systems can be changed by acupuncture.

Trial registration: We registered this trial on ClinicalTrials.gov, ID: NCT05523466

Keywords: multiple sclerosis, heart rate, acupuncture.

©The authors (2022), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.