

**ÍNDICES NÃO LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
NA POSIÇÃO SUPINA E ORTOSTASE EM PESSOAS SINTOMÁTICAS E  
ASSINTOMÁTICAS COM MUTAÇÃO DO GENE DA TRANSTIRRETINA**

*NONLINEAR INDEXES OF HEART RATE VARIABILITY IN SUPINE AND  
ORTHOSTATIC POSITION IN SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC  
INDIVIDUALS WITH TRANSTHYRETIN GENE MUTATION*

Beatriz Borges Astolpho Borba<sup>1</sup>, Francisco Tiago Oliveira de Oliveira<sup>2</sup>, Maiara Figueirêdo Correia Carvalho<sup>3</sup>, Celso Nascimento de Almeida<sup>4</sup>, Marcela Câmara Machado Costa<sup>5</sup>, Cristiane Maria Carvalho Costa Dias<sup>6</sup>.

1. Acadêmica do Curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil e Bolsista do Programa Institucional de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBICT/CNPq). ORCID: 000-0003-2339-2484.
2. Fisioterapeuta, Docente da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e Mestre em Medicina e Saúde pela Universidade do Estado da Bahia, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-2298-2493.
3. Fisioterapeuta e graduada pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. ORCID: 0009-0008-9164-1669.
4. Profissional de Educação física e Mestre em Tecnologia em Saúde pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-4399-1265.
5. Médica, Docente e Doutora em Patologia Humana pela Universidade do Estado da Bahia, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-6987-3086
6. Fisioterapeuta, Docente e Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-1944-3154.

Autor para correspondência: beatrizborba21.1@bahiana.edu.br

## RESUMO

**Introdução:** A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), doença neuromuscular, rara, progressiva, causada pela mutação do gene da transtirretina (TTR) caracterizada por disfunções cardíacas e sensoriomotoras. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em supino e ortostase é um diferencial nessa população, uma vez que apresenta alterações cardíacas e na literatura não há estudos que descrevam essa avaliação. **Objetivo:** Avaliar os índices não lineares da variabilidade da frequência cardíaca na posição supina e ortostase em pessoas sintomáticas e assintomáticas com mutação do gene da transtirretina. **Métodos:** Estudo observacional, transversal e analítico em pessoas com PAF(sintomáticas) ou mutação do gene TTR(assintomáticas), avaliados no centro especializado em doenças raras e mielopatias, na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Realizada com cinta torácica (POLARH10®) por 10 minutos em supino e 5 minutos em ortostase. As variáveis foram: dados sociodemográficos, clínicos e Intervalo RR; FC média; SD1; SD2; DFalpha1 e DFalpha2; Entropia Aproximada, expressas em mediana e intervalo interquartil em pessoas sintomáticas e assintomáticas e utilizado o teste Man-Whitney. **Resultados:** Dos 35 participantes houve predominância do sexo feminino(64%), idade média  $47,5 \pm 13$  anos e eutróficos(51%). O tempo médio do diagnóstico foi  $5,2 \pm 2,3$  anos, estágio 1 da PAF(81%) e a mutação Val50Met(56%). Houve diferença estatística na posição supina e ortostase no SD2( $p=0,012$ ;  $p=0,003$ ); DFalpha2( $p=0,009$ ;  $p=0,027$ ) e SD1( $p=0,028$ ) em ortostase. DFalpha1, SD1 supino e Entropia não tiveram diferenças. **Conclusão:** Os resultados evidenciam alterações na modulação autonômica global, vagal e simpática da VFC na PAF e assintomáticos precocemente em supino e ortostase.

**PALAVRAS CHAVES:** Amiloidose familiar, Frequência Cardíaca, Mutação Genética.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP), a rare, progressive neuromuscular disease caused by a mutation in the transthyretin (TTR) gene, characterized by cardiac and sensorimotor dysfunctions. The analysis of heart rate variability (HRV) in supine and orthostasis is a differential in this population, since it presents cardiac alterations and there are no studies in the literature that describe this evaluation.* **Objective:** *To evaluate the nonlinear indices of heart rate variability in the supine and orthostatic positions in symptomatic and asymptomatic individuals with a mutation in the transthyretin gene.* **Methods:** *Observational, cross-sectional and analytical study in individuals with FAP (symptomatic) or TTR gene mutation (asymptomatic), evaluated at the center specialized in rare diseases and myelopathies, at the Bahiana School of Medicine and Public Health. Performed with a chest strap (POLARH10®) for 10 minutes supine and 5 minutes orthostasis. The variables were sociodemographic, clinical and RR interval data; mean HR; SD1; SD2; DFalpha1 and DFalpha2; Approximate Entropy, expressed as median and interquartile range in symptomatic and asymptomatic people and the Man-Whitney test was used.* **Results:** *Of the 35 participants, there was a predominance of females (64%), mean age  $47.5 \pm 13$  years and eutrophic (51%). The mean time of diagnosis was  $5.2 \pm 2.3$  years, stage 1 of FAP (81%) and Val50Met mutation (56%). There was a statistical difference in the supine and orthostatic position in SD2 ( $p = 0.012$ ;  $p = 0.003$ ); DFalpha2 ( $p = 0.009$ ;  $p = 0.027$ ) and SD1 ( $p = 0.028$ ) in orthostasis. DFalpha1, SD1 supine and Entropy had no differences.* **Conclusion:** *The results show changes in the global autonomic, vagal and sympathetic modulation of HRV in PAF and early asymptomatic individuals in supine and orthostasis.*

**KEYWORDS:** *Familial amyloidosis, Heart rate, Genetic mutation.*

## INTRODUÇÃO

Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) é uma doença neuromuscular rara, associada a mutação do gene da proteína da transtirretina (TTR), autossômica, dominante.<sup>1</sup> Na PAF ocorre a deposição de proteína amiloide instável nos nervos periféricos, promovendo degeneração axonal progressiva.<sup>2,3</sup> A TTR é produzida predominantemente no fígado e as mutações genéticas envolvidas resultam em filamentos amiloides, sendo mais de 130 variantes descritas e a mais comum, Val30Met.<sup>1,3,4</sup> Este depósito de fibrilas, surge antes do seu quadro clínico, com início dos sintomas na terceira/quarta década de vida e alta taxa de mortalidade de 10 a 20 anos se não for tratada.<sup>2,3,5</sup> Sua prevalência global estimada é de 5.000 a 10.000 pessoas, endêmica em Portugal, Suécia, Japão e Brasil.<sup>2,4</sup>

O quadro clínico é caracterizado por comprometimento sensoriomotor, evolui para neuropatia autonômica grave frequentemente associada as alterações cardiovasculares em estágios avançados.<sup>3</sup> Ao se depositar nos diversos órgãos, causando disfunção sistêmica, a proteína instável afeta inicialmente as fibras autonômicas e pequenas fibras sensoriais, seguida pelo envolvimento de grandes fibras sensoriais e motoras, resultando em redução da força muscular, sensibilidade tátil, hipotensão ortostática, falência autonômica, disautonomia e distúrbios de condução dos impulsos elétricos para o miocárdio.<sup>1-3,5,6</sup> Ademais, a análise da VFC em indivíduos assintomáticos, apenas a mutação TTR, o genótipo da doença, pode ter implicações no diagnóstico precoce e no início do tratamento, permitindo intervenções terapêuticas que visam retardar ou mitigar o desenvolvimento do fenótipo, sintomas da PAF.<sup>1-3,5,6</sup>

O depósito da TTR influencia na modulação autonômica negativamente pelo processo de denervação cardíaca, nos nervos simpáticos e parassimpáticos.<sup>6-8</sup> Neste contexto, a análise da variabilidade da frequência cardíaca, variações dos intervalos R-R, tem sido utilizada como um método simples, de baixo custo e não invasivo.<sup>9,10</sup> Uma ferramenta essencial na prática clínica para avaliar a influência do sistema nervoso autônomo (SNA), sobre o controle da frequência cardíaca na posição supina e ortostática em contextos fisiológicos e patológicos, utilizando uma cinta torácica cardíaca.<sup>9,10</sup> A alta VFC é sinal de boa adaptação do SNA e mecanismos autônomos

eficientes, uma baixa VFC é sinal de adaptação anormal do SNA, indicando disfunções e comprometimento da resposta ao estresse e demandas do corpo.<sup>9,10</sup>

A VFC pode ser calculada através de métodos não lineares, que fornecem medidas dinâmicas (domínio do caos) e fractais (autossimilaridade) de complexidade e correlações, pela aleatoriedade, regularidade e adaptabilidade do SNA em repouso (supino) e estresse (ortostase) altamente sensíveis ao longo do tempo.<sup>11-16</sup> Esta análise tem se mostrado um preditor promissor de mortalidade cardíaca e risco cardiovascular, capaz de diferenciar dados saudáveis de patológicos, interagindo com a atividade simpática e vagal.<sup>17-21</sup> Uma vantagem desses métodos, são seus valores pouco influenciados por batimentos ectópicos, sendo ferramentas valiosas na avaliação da modulação autonômica do sistema cardiovascular.<sup>16</sup>

Nessa perspectiva, o estudo da modulação autonômica nas pessoas sintomáticas e assintomáticas, são fundamentais para a compreensão dos mecanismos cardiovasculares e do SNA. A avaliação não linear, tem sido foco de investigações quanto ao seu valor prognóstico e de riscos elevados de doença cardíaca, sendo essencial implementar na avaliação clínica e um norteador para reduzir mortalidade. No entanto, ainda há limitações e lacunas na literatura nessa população, aumentando a necessidade de estudos sobre a avaliação da VFC. Desse modo, o objetivo do estudo foi avaliar os índices não lineares da variabilidade da frequência cardíaca na posição supina e ortostase em pessoas sintomáticas e assintomáticas com mutação do gene da transtirretina.

## **MÉTODOS**

Estudo observacional de corte transversal, analítico, redigido de acordo com o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*<sup>22</sup>, em pessoas com PAF (sintomáticos) ou com mutação no gene da Transtirretina (assintomáticos). O estudo ocorreu no Centro Especializado em Doenças Raras e Mielopatias da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na cidade de Salvador Bahia, Brasil, no período da coleta, de setembro de 2022 a julho de 2024, com tamanho e seleção amostral não probabilística e de conveniência. Este estudo faz parte do projeto “Avaliação da função autonômica cardíaca em pessoas com

Polineuropatia Amiloidótica Familiar”, do grupo de pesquisa de fisioterapia cardiovascular e respiratória, aprovado sob o seguinte número de CAAE: 61991922.0.0000.5544.

Foram incluídos aqueles com diagnóstico de PAF ou com mutação no gene da Transtirretina, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, e excluídos os que apresentaram dificuldades de compreensão ou execução dos testes propostos, portadores de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis e aqueles que apresentaram mais de 5% de batimentos ectópicos, condições essas que impossibilitariam ou interfeririam a análise da VFC durante a coleta.

Inicialmente o paciente foi admitido no ambulatório e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que garante as normativas éticas estabelecidas pela resolução 466/12 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos. Após a suspeita da doença ou da mutação, os neurologistas do ambulatório encaminharam o paciente para realizar o teste genético. Caso seja confirmado a mutação TTR, o paciente é conduzido ao neurologista responsável que realizou a avaliação neurológica, para a equipe multiprofissional. A seguir foram coletados dados clínicos e antropométricos, tempo do diagnóstico, estadiamento da PAF e mutação do gene e explicado os procedimentos do estudo. Foram entrevistados pelo pesquisador principal, especialista na área de cardiovascular e feita a análise da VFC.

As pessoas com PAF poderiam ser classificadas em 3 estágios de acordo com os sintomas sensitivos, autonômicos e motores, conforme visto na tabela 1.

**Tabela 1.** Estadiamento da PAF de acordo com critérios de Coutinho et al.<sup>3,23,24</sup>

Estágio PAF	Sintomas
Estágio I	Neuropatia sensitiva e motora limitada aos membros inferiores. Dor e sensação térmica gravemente prejudicadas com toque leve e propriocepção relativamente poupada (dissociação sensorial). Comprometimento motor leve. Deambulação sem quaisquer auxiliares de marcha.
Estágio II	Necessário auxiliar de marcha. A neuropatia progride para membros superiores e tronco. Amiotrofia em membros superiores e inferiores. Comprometimento motor moderado.
Estágio III	Estágio terminal, acamado ou em cadeira de rodas. Neuropatia sensorial, motora e autonômica grave em todos os membros.

Para coleta da VFC foi utilizado o cardiofrequencímetro PolarH10® (Polar, Electro, Oy, Kempele, Finland) com uma frequência de amostragem de 1000Hz. O dispositivo foi conectado via *Bluetooth*® ao aplicativo *ELITE HRV*, conforme amplamente utilizado na prática clínica e validado por estudos científicos.<sup>25,26</sup>

Os participantes permaneceram na posição supina por 10 minutos, luz ambiente e som reduzidos, temperatura confortável, com olhos fechados, em silêncio, respirando normalmente durante toda a avaliação, seguindo de ortostase e após 1 minuto nesta posição foi feita a coleta da VFC por 4 minutos. Devido a sua condição funcional, aqueles com estadiamento 3 da doença, a análise da VFC foi realizada na posição deitada e sentada. A coleta foi realizada pelo mesmo avaliador treinado, com instruções verbais padronizadas, no mesmo período do dia e no mesmo local.

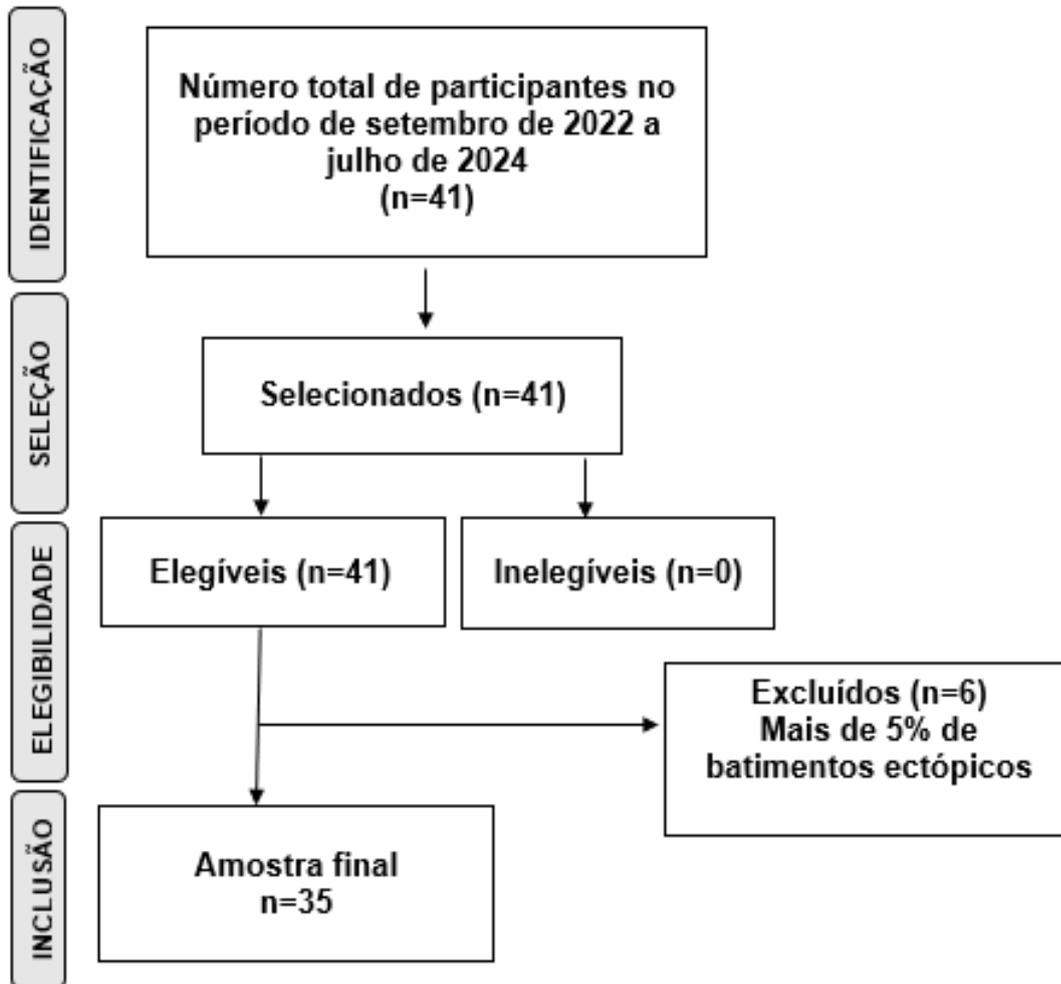
Os índices da VFC utilizadas para análise da função autonômica cardíaca foram os não lineares: Intervalo RR, FC média, SD1; SD2; DFalpha1; DFalpha2; Entropia aproximada. Os dados coletados foram transportados por e-mail e analisados no *software Kubios HRV Standard 3.5.0s*. Após a inserção dos intervalos no *software*, foi emitido pelo sistema um relatório com todos os índices da VFC utilizados na pesquisa.

As variáveis deste estudo foram: idade, IMC, tempo do diagnóstico, sexo, mutação do gene e estadiamento da PAF. Os índices não lineares da VFC, foram descritos de forma separada entre os assintomáticos e sintomáticos (PAF). A tabulação e análise dos dados foi realizada no *software Microsoft Excel for Windows* e o *Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 14.0 para *Windows*. As variáveis numéricas com distribuição normal, foi adotado a média e o desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. O teste de Kolmogorov-Smirnov, análise descritiva e a inspeção visual dos histogramas foram utilizados para verificar a distribuição dos dados. A VFC apresentou uma distribuição assimétrica, adotando a representação pela mediana e intervalo interquartil e para comparação entre os grupos foi utilizado o teste Man-Whitney, devido ao comportamento não paramétrico das variáveis estudadas. As diferenças são significativas se:  $*p \leq 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Foram triados para o estudo 41 participantes no período de setembro/2022 a julho/2024. Destes foram excluídos 6 pois, tinham medidas incompatíveis, apresentando mais 5% de batimentos ectópicos na análise dos intervalos R-R, resultando assim, amostra final, 35 participantes. Os excluídos na amostra eram sintomáticos (PAF 1, 2 ou 3) e apenas 1 tinha cardiopatia amiloidótica confirmada, demonstrado na figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma da amostra com mutação do gene aTTR e PAF atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.



A amostra total foi composta predominantemente pelo sexo feminino (64%), com média de idade de  $47,5 \pm 13$  anos e eutróficos (51%). O tempo médio do diagnóstico foi  $5,2 \pm 2,3$  anos. A distribuição do grupo assintomático e com PAF foi demonstrada separadamente na tabela 2.

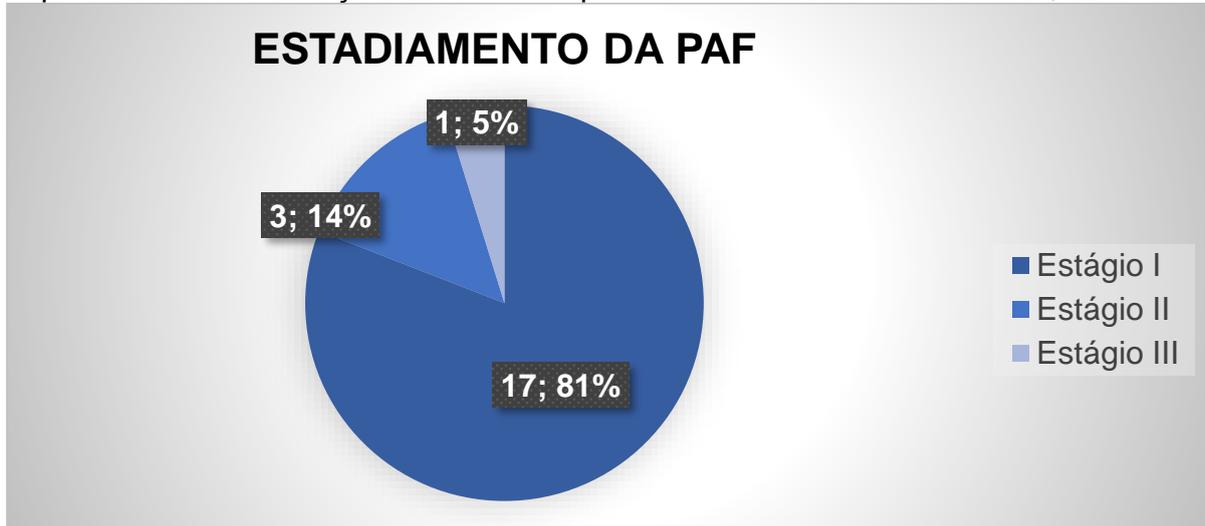
**Tabela 2.** Características demográficas, antropométricas e clínicas das pessoas com mutação do gene aTTR e PAF atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.

<b>Variáveis</b>	<b>Assintomáticos (14)</b>	<b>PAF (21)</b>
	<b>média±DP*</b>	<b>média±DP*</b>
Idade (anos)	45±12	50±13,7
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23±3,6	28±7,9
Tempo diagnóstico (anos)	5,5±2,1	4,9±2,5
<b>Classificação IMC</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Baixo peso	0	1 (4,7)
Eutrófico	7 (50)	11 (52,3)
Sobrepeso	7 (50)	2 (9,5)
Obesidade	0	7 (33,3)
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Masculino	6 (42,9)	6 (28,6)
Feminino	8 (57)	15 (71,4)

**\*DP: desvio padrão**

Quanto ao estadiamento das pessoas com PAF, destes 17 (81%) foram classificados como estágio 1. Às mutações encontradas, a mais prevalente neste estudo foi a Val50Met (56%), seguida da Ile127Val (31%) e Val142Ile (13%), encontrado nas figuras 2, 3 e 4.

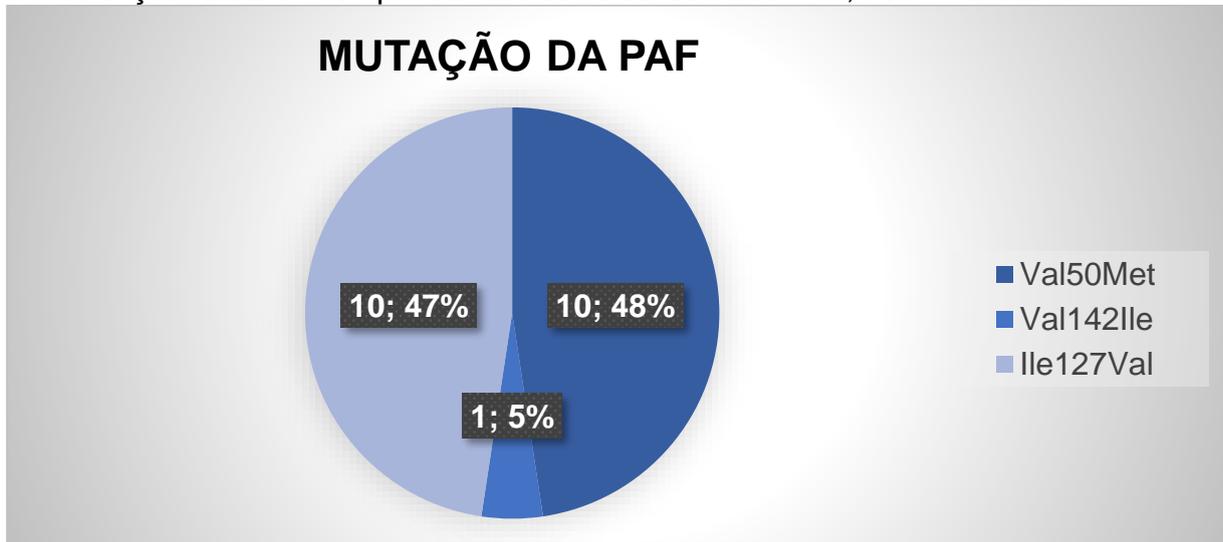
**Figura 2.** Estadiamento das pessoas com PAF, atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.



**Figura 3.** Mutações das pessoas assintomáticas, atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.



**Figura 4.** Mutação das pessoas com PAF, atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.



A análise dos índices da VFC entre pessoas com PAF e assintomáticos na posição supina revelou diferenças significativas. Os índices de VFC foram superiores no grupo assintomáticos, em comparação ao grupo com PAF, com destaque para os índices, SD1 ( $p=0,028$ ); SD2 ( $p=0,012$ ). DFalpha2 ( $p=0,009$ ), apresentou um padrão inverso, com valores superiores ao grupo com PAF. Esses dados evidenciam uma redução nos índices globais, vagais e aumento da atividade simpática, representado na tabela 3.

**Tabela 3.** Índices da VFC obtidos na posição supina de pessoas com mutação do gene da aTTR e PAF atendidos em um centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.

	<b>Assintomáticos</b> <b>n=14</b>	<b>PAF</b> <b>n=21</b>	<b>Valor</b> <b>P</b>
Intervalo RR*	928 [835-1052]	817 [760-930]	<b>0,005*</b>
FC média*	64 [56-72]	73 [64-78]	<b>0,006*</b>
<b>Índices não lineares</b>			
SD1*	15 [12-21]	8,6 [4,8-18]	<b>0,028*</b>
SD2*	31 [26-43]	13 [9,5-38]	<b>0,012*</b>
DFalpha1*	1,04 [0,86-1,41]	0,98 [0,83 -1,13]	0,290
DFalpha 2*	0,27 [0,23 -0,38]	0,47 [0,28-0,54]	<b>0,009*</b>
Entropia Aproximada*	1,13 [1,03-1,20]	1,16 [1,08-1,26]	0,396

\*Valores apresentados em mediana e intervalo interquartil; As diferenças são significativas se: \*p ≤0,05; Intervalo RR: Intervalo entre dois complexos batimentos consecutivos; FC média: FC média no intervalo da medida; SD1: Desvio padrão do eixo menor da elipse no plano Poincaré; SD2: Desvio padrão do eixo maior da elipse no plano Poincaré; DFalpha1: Dimensão fractal alfa 1; DFalpha2: Dimensão fractal alfa 2; Entropia aproximada: Entropia aproximada.

Na análise dos índices da VFC na posição ortostática, observa-se um padrão semelhante ao da posição supina, com diferenças estatísticas entre os grupos. O índice SD2 (p=0,003), foi superior no grupo assintomático, em comparação com os sintomáticos. No índice DFalpha2 (p=0,027), valores elevados no grupo com PAF e valores reduzidos no grupo sem PAF. Esses resultados indicam redução nos índices que avaliam a modulação autonômica global, além do aumento dos resultados da variável relacionada ao predomínio da atividade simpática na mudança de posição, representado na tabela 4.

**Tabela 4.** Índices da VFC obtidos na posição de ortostase de pessoas com mutação do gene da aTTR e PAF atendidos em centro especializado em doenças raras e mielopatias na cidade de Salvador-BA, 2024.

	<b>Assintomáticos</b> <b>n=14</b>	<b>PAF</b> <b>n=21</b>	<b>Valor</b> <b>P</b>
Intervalo RR*	875 [794-961]	735 [638-808]	<b>0,001*</b>
FC média*	69 [62-76]	82 [74-94]	<b>0,001*</b>
<b>Índices não lineares</b>			
SD1*	13 [9,4-15]	4,7 [2,8-15]	0,45
SD2*	35 [28-40]	12,9 [6,2-33]	<b>0,003*</b>
DFalpha1*	1,3 [1,2-1,6]	1,14 [0,93 -1,41]	0,290
DFalpha 2*	0,31 [0,27 -0,41]	0,46 [0,41-0,63]	<b>0,027*</b>
Entropia Aproximada*	1,1 [1,05-1,17]	1,10 [1,04-1,18]	0,910

\*Valores apresentados em mediana e intervalo interquartil; As diferenças são significativas se: \*p ≤0,05; Intervalo RR: Intervalo entre dois complexos batimentos consecutivos; FC média: FC média no intervalo da medida; SD1: Desvio padrão do eixo menor da elipse no plano Poincaré; SD2: Desvio padrão do eixo maior da elipse no plano Poincaré; DFalpha1: Dimensão fractal alfa 1; DFalpha2: Dimensão fractal alfa 2; Entropia aproximada: Entropia aproximada.

## DISCUSSÃO

O estudo foi pioneiro ao avaliar os índices não lineares na população com mutação do gene TTR e PAF por meio da variabilidade da frequência cardíaca em supino e ortostase. Através da análise da VFC, demonstra alterações significativas nos índices SD1, SD2 e DFAalpha2, apresentando uma redução ainda mais pronunciada dos índices na posição ortostática em ambas as populações. Adicionalmente, a VFC é um marcador fisiológico que sofre influência com a idade, sexo, disfunções sistêmicas e prática regular de atividade física, interferindo substancialmente na análise dos intervalos RR, frequência cardíaca e nos índices não lineares.

O índice SD1 (curto prazo) correlaciona com a atividade parassimpática ou bloqueio simpático, mostrando valores reduzidos no estudo em ambas as populações, indicando que a regulação vagal é comprometida precocemente, com redução em ambas as posições.<sup>27,28</sup> Enquanto SD2 (longo prazo) tem uma relação direta com a atividade simpática.<sup>28</sup> Esta variável, pode variar ao longo do tempo e em diversas posições, contribuindo para discrepâncias nos sistemas em repouso e no estresse ortostático<sup>28</sup>, indicando que a atividade simpática aumentou na população assintomática, preservando sua resposta típica em ortostase, encontrando reciprocidade entre os sistemas, entretanto esses achados divergem na população sintomática. Com base nisso, valores reduzidos nesses índices, desviando da literatura, mostra-se uma diminuição da VFC, assim como, condições de estresse ou disfunções autonômicas, havendo consonância nos achados deste estudo.<sup>29,30</sup>

Apesar da escassez de estudos que abordem pontos de corte, o coeficiente de DFalpha2 (longo prazo) reduzido e a possível relação com risco cardíaco e morte súbita, obteve, comportamento semelhante com os achados e na literatura científica.<sup>31,32</sup> Valores que se distanciam do equilíbrio, que geralmente situam-se em 1,0, sugere-se uma menor VFC, associado a condições de estresse crônico ou problemas cardiovasculares.<sup>33,34</sup> Isso confirma os achados, com média de 0,27 e 0,47 em ambas as populações, com o comportamento semelhante em supino e ortostase, ressaltando a hipótese que a PAF tem relação com risco cardíaco e que os assintomáticos podem ter comprometimento autonômico precoce.

Entretanto, valores de DFA-alpha1 (curto prazo), mostra-se uma correlação entre a retirada vagal e ativação simpática, observando valores dentro da faixa de normalidade (1,0) no repouso.<sup>34</sup> Nos resultados, observou valores superiores na mudança de posição, indicando predomínio simpático nos grupos, preservando sua resposta ao estresse, sem diferenças estatísticas entre os grupos. Valores que se afastam da normalidade têm sido associados a maior morbidade e prognóstico desfavorável, refletindo comportamentos mais aleatórios (<0,5) ou mais correlacionados (>1,5), não corroborando com a hipótese inicial do estudo.<sup>35,36</sup> Tais resultados, sugerem que a complexidade fractal das séries temporais em repouso está intimamente relacionada à estabilidade dos sistemas de controle que operam na interface entre ordem e desordem.<sup>21</sup>

Apesar da entropia aproximada (AE) não ter mostrado diferenças significativas, sua aplicação continua relevante na análise da complexidade da variabilidade da frequência cardíaca. AE é conhecida por sua capacidade de capturar a irregularidade e imprevisibilidade dos intervalos R-R, fornecendo dados relevantes sobre a adaptação autonômica do sistema cardiovascular.<sup>37,38</sup> Além disso, o comportamento da AE em diferentes grupos ainda pode sugerir tendências úteis para estudos futuros. Contudo podemos afirmar que, os resultados no estudo apresentaram dentro da faixa de normalidade de acordo com a literatura na população saudável.<sup>34,37,39</sup>

Destaco que uma limitação do nosso estudo foi a distribuição assimétrica em relação aos estágios da doença, o que restringiu as análises inferenciais entre os grupos. Essa assimetria afetou a representatividade dos diferentes estágios. Contudo, destacamos que todos as pessoas foram atendidas no centro especializado em doenças raras e mielopatias durante o período de coleta, conforme os critérios de elegibilidade, o que garantiu uma avaliação abrangente nesse contexto clínico específico. Essa abordagem pode ter minimizado o viés de seleção, proporcionando uma perspectiva detalhada das características da amostra.

Sendo assim, a variabilidade da frequência cardíaca emerge como uma ferramenta prognóstica valiosa, permitindo identificar risco de mortalidade em estágios mais avançados da doença, complicações cardiovasculares e aprimorar o manejo de desfechos clínicos e funcionais por meio de intervenções precoces e direcionadas. Essas descobertas destacam a importância da avaliação índices não lineares na posição supina e ortostase para investigações futuras, especialmente nas interações dinâmicas do controle autonômico e suas implicações na saúde cardiovascular, sendo necessário pesquisas adicionais para determinar limites de significância clínica e validar sua aplicabilidade.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados evidenciam que em supino nos índices, SD1, SD2 e DFalpha2 e em ortostase, SD2 e DFalpha2 pessoas com PAF apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca no domínio vagal, global e aumento da atividade simpática na posição supina e ortostase. Ademais, observamos que pessoas assintomáticas

também apresentaram alterações cardiovasculares e na modulação autonômica precocemente da VFC em ambas as posições.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monteiro BR, Fonseca-Neto OCL da. POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Brazilian Journal of Transplantation* 2021; 24: 19–27.
2. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829–837.
3. Pinto MV, França MC, Magno Gonçalves MV, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr* 2023; 81: 308–321.
4. Wiklund U, Hörnsten R, Olofsson BO, et al. Cardiac autonomic function does not improve after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Auton Neurosci* 2010; 156: 124–130.
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31.
6. Said G, Planté-Bordeneuve V. *Familial amyloid polyneuropathy*, [www.thelancet.com/neurology](http://www.thelancet.com/neurology) (2011).
7. Heldestad V, Wiklund U, Hörnsten R, et al. Comparison of quantitative sensory testing and heart rate variability in Swedish Val30Met ATTR. *Amyloid* 2011; 18: 183–190.
8. Kinoshita O, Hongo M, Saikawa Y, et al. *Heart Rate Variability in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy*. 1997.
9. Rivarola EW, Scanavacca MI. How to evaluate cardiac autonomic modulation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2018; 111: 102–103.
10. Lopes P, Oliveira M, André S, et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Revista Neurociências* 2014; 21: 600–603.
11. Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev*, 17. Epub ahead of print 1 January 2021. DOI: 10.2174/1573403x16999201231203854.

12. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, et al. Heart rate variability: A review. *Medical and Biological Engineering and Computing* 2006; 44: 1031–1051.
13. Niklasson U, Bjerle P. *Autonomic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropathy: A clinical study based on heart rate variability*. 1989.
14. Morelli S, Carmenini E, Sgreccia A, et al. *Heart rate variability and familial amyloidosis*, [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard) (2002).
15. Escolano-Lozano F, Barreiros AP, Birklein F, et al. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. *Brain Behav*; 8. Epub ahead of print 1 January 2018. DOI: 10.1002/brb3.889.
16. Carlos L, Vanderlei M, Pastre CM, et al. *Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability*. 2009.
17. Huikuri H V., Perkiömäki JS, Maestri R, et al. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of Heart rate dynamics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 2009; 367: 1223–1238.
18. Nicolini P, Ciulla MM, Asmundis CDE, et al. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: From sympathovagal balance to chaos theory. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology* 2012; 35: 621–637.
19. Sen J, McGill D. Fractal analysis of heart rate variability as a predictor of mortality: A systematic review and meta-analysis. *Chaos*; 28. Epub ahead of print 1 July 2018. DOI: 10.1063/1.5038818.
20. Platisa MM, Gal V. Correlation properties of heartbeat dynamics. In: *European Biophysics Journal*. 2008, pp. 1247–1252.
21. Gronwald T, Rogers B, Hoos O. Fractal Correlation Properties of Heart Rate Variability: A New Biomarker for Intensity Distribution in Endurance Exercise and Training Prescription? *Front Physiol*; 11. Epub ahead of print 18 September 2020. DOI: 10.3389/fphys.2020.550572.
22. STROBE-checklist-v4-cross-sectional.
23. Pereira A, Fernandes R, de Paula E, et al. Conduas clínicas e barreiras no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) no Brasil. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2021; 13: 128–135.
24. Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial amyloid polyneuropathy. *Noropsikiyatri Arsivi* 2019; 56: 150–156.
25. Gilgen-Ammann R, Schweizer T, Wyss T. RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG Holter at rest and during exercise. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119: 1525–1532.

26. Perrotta AS, Jeklin AT, Hives BA, et al. VALIDITY OF THE ELITE HRV SMARTPHONE APPLICATION FOR EXAMINING HEART RATE VARIABILITY IN A FIELD-BASED SETTING. *J Strength Cond Res* 2017; 31: 2296–2302.
27. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*; 5. Epub ahead of print 28 September 2017. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
28. Rahman S, Habel M, Contrada RJ. Poincaré plot indices as measures of sympathetic cardiac regulation: Responses to psychological stress and associations with pre-ejection period. *International Journal of Psychophysiology* 2018; 133: 79–90.
29. Marques Vanderlei F, Rossi RC, Maria De Souza N, et al. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE ADOLESCENTES SAUDÁVEIS EM REPOUSO HEART RATE VARIABILITY IN HEALTHY ADOLESCENTS AT REST. 2012.
30. Kubičková A, Kozumplík J, Nováková Z, et al. Heart rate variability analysed by Poincaré plot in patients with metabolic syndrome. *J Electrocardiol* 2016; 49: 23–28.
31. Hernesniemi JA, Pukkila T, Molkkari M, et al. Prediction of Sudden Cardiac Death With Ultra-Short-Term Heart Rate Fluctuations. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10: 2010–2020.
32. Kalon K. L. Ho, George B. Moody, Chung-Kang Peng, et al. Predicting Survival in Heart Failure Case and Control Subjects by Use of Fully Automated Methods for Deriving Nonlinear and Conventional Indices of Heart Rate Dynamics. *Circulation*; 96.
33. Mizobuchi A, Osawa K, Tanaka M, et al. Detrended fluctuation analysis can detect the impairment of heart rate regulation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2021; 77: 72–78.
34. Cui X, Tian L, Li Z, et al. On the variability of heart rate variability—evidence from prospective study of healthy young college students. *Entropy* 2020; 22: 1–26.
35. Iyengar N, Peng C-K, Morin R, et al. *Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics*. 1996.
36. Goldberger AL, N Amaral LA, Hausdorff JM, et al. *Self-Organized Complexity in the Physical*, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.012579499.
37. Beckers F, Ramaekers D, Andr´ A, et al. *Approximate Entropy of Heart Rate Variability: Validation of Methods and Application in Heart Failure*. 2001.
38. Castiglioni P, Merati G, Parati G, et al. Sample, Fuzzy and Distribution Entropies of Heart Rate Variability: What Do They Tell Us on Cardiovascular Complexity? *Entropy*; 25. Epub ahead of print 1 February 2023. DOI: 10.3390/e25020281.
39. Liu C, Liu C, Shao P, et al. Comparison of different threshold values  $r$  for approximate entropy: Application to investigate the heart rate variability between heart failure and healthy control groups. *Physiol Meas* 2011; 32: 167–180.

