



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

FRANCISCO TIAGO OLIVEIRA DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PESSOAS COM MUTAÇÃO DO GENE DA TRANSTIRRETINA

Salvador-BA

2024



Francisco Tiago Oliveira de Oliveira

**AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
PESSOAS COM MUTAÇÃO DO GENE DA TRANSTIRRETINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação Stricto Sensu Tecnologias em Saúde - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane Maria C. Costa Dias

Coorientador: Prof. Dra. Marcela Camara Machado Costa

Área de concentração: Tecnologias em Saúde

Linha de Pesquisa: Avaliação de Tecnologias em saúde

Salvador-BA

2024

EQUIPE DA PESQUISA

Francisco Tiago Oliveira de Oliveira – Fisioterapeuta. Discente do Mestrado Profissional em Tecnologia em Saúde pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP. Integrante Grupo de Pesquisa GEPFIR.

Cristiane Maria Carvalho Costa Dias – Fisioterapeuta. Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP. Coordenadora do Grupo de Pesquisa GEPFIR. Orientadora.

Marcela Câmara Machado Costa – Médica Neurologista. Doutora pela Universidade Federal da Bahia. Coordenadora do ambulatório em doenças neuromusculares da EBMSP. Coorientadora

Jemima Araujo – Médica Neurologista. Doutoranda em neurologia pela USP Ribeirão Preto. Avaliação dos pacientes e racional

Celso Nascimento Almeida – Profissional de Educação Física pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP. Aluno do Doutorado em Medicina Humana – EBMSP. Mestre em Tecnologias em Saúde pelo Programa de Pós-graduação Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP. Integrante Grupo de Pesquisa GEPFIR. Análise estatística.

Beatriz Astolpho – Graduanda em Fisioterapia pela EBMSP. Iniciação Científica - FAPESB. Coleta de dados.

Maiara Figueiredo Correia Carvalho – Acadêmica do Curso de Fisioterapia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP. Iniciação Científica - FAPESB. Integrante Grupo de Pesquisa GEPFIR. Coleta e tabulação de dados.

FOMENTO

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA - FUNDAÇÃO
BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS – EBMSP

Dedico este trabalho a minha esposa Luana e a minha filha Isabela que me deu total apoio ao longo dessa jornada. Ao ambulatório de doenças neuromusculares da EBMSp pela assistência integral aos nossos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Inicio meus agradecimentos agradecendo a todos os pacientes pela disponibilidade em participar do nosso estudo. Eles nos ensinam todos os dias o verdadeiro significado da palavra resiliência.

A minha sogra por acreditar no meu potencial e me ensinou que a dedicação e o trabalho superam qualquer talento, que o todo embate pode ser feito de forma amorosa e que a educação e a ciência é único caminho para nossa profissão.

Aos profissionais do ambulatório de doenças neuromusculares da EBMSP que presta uma assistência integral aos seus pacientes, unindo prática baseada em evidência e amor na assistência aos pacientes com doenças raras.

A Aluna Beatriz Astolpho pela sua organização e dedicação a coleta desse trabalho. Sem ela esse trabalho não seria realizado da mesma forma.

RESUMO

Introdução: A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença neuromuscular progressiva associada à mutação do gene da proteína da transtirretina (TTR). No entanto, o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em portadores não sintomáticos da mutação ainda não foi descrito, e a avaliação da VFC utilizando cintas torácicas e medidas de curta duração também não foi testada nessa população. **Objetivos:** Descrever a variabilidade da frequência cardíaca entre portadores sintomáticos e assintomáticos da mutação do gene da transtirretina, e a frequência dos marcadores da VFC nas diferentes mutações da PAF. **Material e métodos:** Um estudo de corte observacional, descritivo em pessoas com confirmação genética de PAF, realizado no Centro de Referência em Doenças Neuromusculares e no manejo de pessoas com PAF, no período da coleta 2023 a 2024. Incluídos pacientes com mutação no gene da Transtirretina, com idade ≥ 18 anos, de ambos os sexos. E excluídos aqueles 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 na análise da VFC. Avaliação da VFC foi realizada por meio de uma cinta torácica (POLARH10[®]), o participante permaneceu 10 minutos na posição supina e 5 minutos em ortostase. A tabulação dos dados foi realizada no software *Microsoft Excel for Windows*, o *Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 14.0 for Windows* para as análises estatísticas. Os índices da VFC foram analisados e descritos entre os portadores sintomáticos e assintomáticos da mutação TTR. O teste Kolmogorov-Smirnov e a inspeção visual dos histogramas foram utilizados para verificar a distribuição dos dados. Os dados foram representados pela mediana e intervalo interquartil. As variáveis independentes: sexo, idade, IMC e doenças associadas; as dependentes: os índices da VFC e foram descritos de forma separada entre os grupos. **Resultados:** 36 pessoas com mutação do gene TTR foram incluídos no estudo, dos quais cinco foram excluídos devido à presença de batimentos ectópicos em mais de 5% dos intervalos RR. Os

portadores assintomáticos da mutação não apresentaram alteração significativa dos índices da VFC. **Conclusão:** Os resultados revelaram que é possível detectar alterações na VFC em portadores de PAF utilizando uma cinta torácica em uma medida de 10 minutos, enquanto os portadores assintomáticos da mutação não apresentaram alterações significativas na VFC.

Palavras-Chave: Variabilidade da frequência cardíaca, polineuropatia amiloidótica familiar, mutação genética

ABSTRACT

Introduction: Familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) is a progressive neuromuscular disease associated with a mutation in the transthyretin protein gene (TTR). However, the behavior of heart rate variability (HRV) in asymptomatic carriers of the mutation has not yet been described, and the evaluation of HRV using chest straps and short-duration measures has not been tested in this population. **Objectives:** To describe heart rate variability between symptomatic and asymptomatic carriers of the transthyretin gene mutation, and the frequency of HRV markers in different mutations of FAP. **Material and methods:** A descriptive observational cross-sectional study was conducted on individuals with genetic confirmation of FAP, carried out at the Reference Center for Neuromuscular Diseases and in the management of individuals with FAP, during the data collection period from 2023 to 2024. Included were patients with mutation in the Transthyretin gene, aged ≥ 18 years, of both sexes. Excluded were those who had difficulties understanding or performing the proposed tests, carriers of implantable cardiac electronic devices, and those who had more than 5% of ectopic beats in the HRV analysis. HRV assessment was performed using a chest strap (POLARH10®), with the participant remaining 10 minutes in the supine position and 5 minutes in orthostasis. Data tabulation was performed using Microsoft Excel for Windows software, and statistical analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 14.0 for Windows. HRV indices were analyzed and described between symptomatic and asymptomatic carriers of the TTR mutation. The Kolmogorov-Smirnov test and visual inspection of histograms were used to check data distribution. Data were represented by median and interquartile range. Independent variables included: sex, age, BMI, and associated diseases; dependent variables included: HRV indices and were described separately between groups. **Results:** 36 individuals with TTR gene mutation were included in the study, of which five were excluded due to the presence of ectopic beats in more than 5% of RR intervals. Asymptomatic carriers of the mutation did not present significant alterations in HRV indices. **Conclusion:** The results revealed that it is possible to detect alterations in HRV in individuals with FAP using a chest strap in a 10-minute

measure, while asymptomatic carriers of the mutation did not present significant alterations in HRV.

Keywords: Heart rate variability, familial amyloidotic polyneuropathy, genetic mutation

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatologia da aTTR adaptado Ruberg et al, 2019.

Figura 2: Intervalos RR de batimentos cardíacos consecutivos de um sujeito saudável jovem representativo (A) e idoso saudável (B). adaptado Schmitt et al. (1)

Figura 3: Poder de espectro de uma paciente de 52 anos, com diagnóstico de neuropatia autonômica diabética; 3b observamos paciente sem alteração da modulação autonômica, apresentando predomínio da banda de alta frequência. Adaptado de Rolim e colaboradores(2).

Figura 4: Fluxograma do recrutamento dos participantes da pesquisa, em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

Figura 5: Exemplo de um relatório emitido pelo Kubios HRV de um paciente com diagnóstico de PAF, na cidade de Salvador-BA, 2024

Figura 6: Fluxograma da amostra em indivíduos com amiloidose ATTRv atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024.

Figura 7: Análise no domínio da frequência de uma voluntária do sexo feminino, 43 anos, com mutação do gene da TTR sem PAF (3a) com um paciente do sexo masculino, 33 anos, PAF estágio 1, na cidade de Salvador-BA, 2024

Figura 8: Os gráficos demonstram diferença dos índices HF (ms²), potência total (ms) e RMSSD entre a posição supina e ortostase em pessoas portadoras sintomáticos e assintomáticos da mutação do gene da TTR, na cidade de Salvador-BA, 2024

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Estadiamento da PAF de acordo com os critérios Coutinho, 2018

Quadro 2: Mediana e intervalo interquartil de diversos parâmetros da VFC, numa amostra de 2874 brasileiros saudáveis, publicado no estudo Elsa-brasil(3)

Tabela 1: Síntese dos estudos publicados na Pubmed-1989 a 2020 que avaliaram a VFC em pacientes portadores de amiloidose por mutação do gene aTTR e outras causas de amiloidose

Tabela 2: Características demográficas, antropométricas e clínicas de indivíduos com Amiloidose ATTRv atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024.

Tabela 3: índices da VFC obtidos na posição supina de portadores da mutação do gene da aTTR atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

Tabela 4: índices da VFC obtidos em ortostase de portadores da mutação do gene da aTTR atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

LISTA DE SIGLAS

AF	Alta frequência (ms)
aTTR	Mutação do gene da transtirretina
BF	Baixa frequência (ms)
DNA	ácido desoxirribonucleico
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
FC	Frequência cardíaca
LF/HF	Relação baixa frequência / alta frequência
MBF	Muita baixa frequência (ms)
NAD	Neuropatia autonômica diabética
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PNN50	porcentagem de diferenças entre intervalos R-R consecutivos maiores que 50 ms
PT	Potência total (ms)
RMSSD	É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
RR	Intervalo entre duas ondas RR
SDNN	desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais
TINN	interpolação triangular de histograma de intervalos RR
TTR	Transtirretina
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Objetivo.....	16
Geral	16
Objetivos Específicos	16
3. Revisão de Literatura	17
3.1- Polineuropatia Amiloidótica Familiar: dados epidemiológicos, fisiopatologia e manifestações clínicas	17
3.2- Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	19
4. Materiais e Métodos.....	27
4.1 Delineamento do estudo e seleção dos participantes.....	27
4.2 Critérios de elegibilidade	27
4.3 Etapas do estudo	28
4.4 Instrumentos da coleta de dados	29
4.5 Coleta e análise da VFC.....	30
4.6 Planejamento Estatístico	31
4.6 Aspectos Éticos	32
5.0 Resultados.....	32
6. Discussão	38
7. Limitações	41
8. Conclusão.....	42
9. Referências.....	42
Apêndice:.....	45
ANEXOS:.....	48
Memorial	54

1.Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença rara, autossômica dominante causada pela deposição sistêmica de fibras amiloides no tecido conjuntivo e no sistema nervoso periférico (1). Estima-se que no Brasil haja 4.800 pessoas com esta mutação, mas a prevalência em países como Portugal e no continente Africano pode ser ainda maior (2). A PAF é caracterizada pelo comprometimento muscular, sensitivo e autonômico progressivo, resultando em perda da deambulação, dificuldades para condução em cadeira de rodas, disfagia e hipotensão postural grave (3–5).

A disfunção autonômica cardíaca nas pessoas com PAF decorre do processo de denervação cardíaca, causada pela deposição da proteína amiloide, nos nervos autonômicos simpáticos e parassimpáticos(4). Este dano neural, por sua vez, promove redução progressiva da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e perda da capacidade de vasoconstricção arteriolar, comprometendo a capacidade do SNA de realizar ajustes rápidos no controle da pressão arterial (2). Em um estudo retrospectivo, Algalarrondo et al.(5) destacaram que pacientes com disfunção autonômica apresentaram maior risco de mortalidade em comparação com aqueles cujo balanço autonômico se aproximava dos valores de referência, dessa forma os exames que avaliam a função autonômica são de extrema importância para avaliar o prognóstico e gravidade destes pacientes.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido consistentemente identificada como alterada em pacientes diagnosticados com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)(6–8). No entanto, uma lacuna que persiste na literatura em relação à avaliação da modulação autonômica cardíaca em indivíduos portadores da mutação da transtirretina (TTR) que ainda não apresentam sintomas da doença. Esta população pré-sintomática representa um grupo de interesse particular dentro do contexto da pesquisa clínica. Devido à dificuldade de diagnóstico pré-clínico, poucos estudos têm investigado o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nesse grupo específico. No entanto, compreender a dinâmica da VFC nesses indivíduos pode

fornecer insights valiosos sobre o início do comprometimento autonômico associado à condição genética em questão. Além disso, a análise da VFC em indivíduos pré-sintomáticos pode ter implicações significativas no diagnóstico precoce e no início do tratamento, potencialmente permitindo intervenções terapêuticas precoces que visam retardar ou mitigar o desenvolvimento do fenótipo da doença.

Apesar da avaliação da VFC através de cintas torácicas e aplicativos para smartphones estar estabelecida na prática clínica e validada na literatura (9,10), os estudos que investigaram o comportamento da VFC em portadores de PAF predominaram o uso do holter e medidas de longa duração (24 horas)(5). No entanto, a coleta dos intervalos RR por meio de medidas de curta duração (5 minutos), conforme padronizado na força-tarefa publicada em 1996 (11) e na coorte ELSA-Brasil (3), ainda não foi amplamente explorada em pacientes com PAF. Assim, a investigação do comprometimento da modulação autonômica cardíaca em portadores da mutação da TTR, somada com a avaliação da VFC utilizando métodos mais acessíveis e o tempo mais reduzido, emergem como áreas de pesquisa cruciais, com potencial para fornecer novas perspectivas sobre a progressão da PAF e orientar estratégias de intervenção precoces e eficazes.

2.Objetivo

Geral

Descrever a variabilidade da frequência cardíaca entre portadores sintomáticos e assintomáticos da mutação do gene da transtirretina.

Objetivos Específicos

- Avaliar a VFC através de uma medida de curta duração;
- Descrever os marcadores da função parassimpática, simpáticas em pessoas com mutação do gene da transtirretina e pessoas com PAF.

- Descrever os marcadores da variabilidade da frequência cardíaca nas diferentes mutações da PAF.

3. Revisão de Literatura

3.1- Polineuropatia Amiloidótica Familiar: dados epidemiológicos, fisiopatologia e manifestações clínicas

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF), também conhecida como amiloidose hereditária ligada à mutação do gene da transtirretina (ATTR), é uma condição rara com prevalências variadas em todo o mundo. Portugal se destaca com a maior prevalência dessa mutação, atingindo de 1 a 10 portadores para cada 10.000 habitantes, enquanto no Japão a incidência é de 0,99 a cada 1 milhão de habitantes (11). No Brasil, estima-se que aproximadamente 5.000 pessoas vivam com essa enfermidade, embora esses dados possam estar subestimados devido à dificuldade de acesso a testes diagnósticos (10). A mutação mais prevalente na transtirretina (TTR) em Brasil, Portugal, Japão e Suécia é a substituição de metionina por valina na posição 30, representada como Val30MET/50MET. Além disso, no território brasileiro, outras mutações como Val122Ile, VAL142Ile, Glu112Lys, Ile127val e Leu111Met também podem ser encontradas(12). A mutação genética associada à PAF é caracterizada como autossômica dominante e se o progenitor são portador heterozigótico, condição verificada em praticamente todos os casos, a probabilidade de transmissão da mutação para a descendência é estabelecida em 50% (13). Esse cenário salienta a importância do aconselhamento genético para famílias afetadas, oferecendo informações cruciais sobre o risco hereditário e orientações quanto a possíveis intervenções.

No que concerne à faixa etária de início dos primeiros sintomas, destaca-se uma diferenciação entre os casos de início precoce, caracterizados pela manifestação dos sinais e sintomas antes dos 50 anos, e os casos de início tardio, quando os sintomas surgem após essa idade ((14)). Essa distinção temporal na apresentação dos sintomas não apenas influencia a abordagem clínica, mas também pode ter implicações significativas na progressão da

doença, proporcionando uma base para a estratificação de riscos e delineamento de estratégias de intervenção personalizadas.

A transtirretina, uma proteína composta por quatro monômeros formando um composto tetramérico, é produzida principalmente pelo fígado e, em menor quantidade, pelo plexo coróide para o líquido e células pigmentadas da retina para o vítreo do olho. Diversas mutações na TTR comprometem a estabilidade dessa proteína, levando à formação de fibrilas beta-amiloides que se depositam e acumulam nos tecidos, desencadeando um processo de degeneração neural e doenças infiltrativas nos rins, coração, olhos e diversos outros órgãos. O mecanismo fisiopatológico está resumido na figura 1(15).

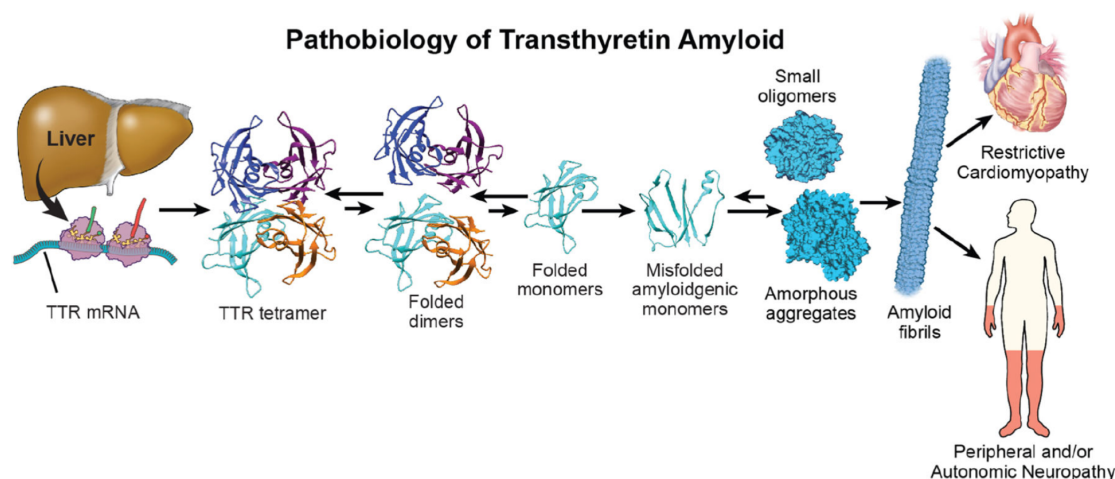


Figura 1: Fisiopatologia da aTTR adaptado Ruberg et al, 2019. (15)

Existem diferentes formas de manifestação da mutação da TTR, podendo se apresentar como uma neuropatia periférica, neuropatia autonômica, cardiomiopatia, oftalmopatia e/ou amiloidose leptomeníngea, porém a PAF é o fenótipo mais comum. Entretanto, em pacientes com a mesma mutação genética os indivíduos podem apresentar evolução e apresentação clínica distintas(11). A evolução natural da doença se caracteriza por alterações da função sensitiva, autonômica e motora, sendo os sinais e sintomas sensitivos os primeiros a surgirem com quadro de dor e parestesia nas extremidades, ausência ou redução dos reflexos tendinosos profundos e sensação térmica prejudicada. A disfunção autonômica também pode estar presente na fase inicial da doença, apresentando-se comumente com disfunção erétil precoce, hipotensão/intolerância postural, ciclo de obstipação e diarreia, sensação de olho

ou boca seca(16). O acometimento motor surge mais tarde como uma polineuropatia comprimento dependente, apresentando fraqueza distal dos membros inferiores, alteração da marcha, redução da força de preensão palmar, chegando um quadro de quadriplegia e dependência funcional total(17).

A PAF pode ser classificada em 3 estágios, conforme a apresentação dos sintomas sensitivos, autonômicos e motores, conforme descrito na tabela 1(12,13).

Quadro 1. Estadiamento da PAF de acordo com os critérios Coutinho,2018 (12)

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.

O sistema cardiovascular é comumente afetado pela PAF promovendo redução da variabilidade da frequência cardíaca, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, hipotensão arterial e arritmias(12,18,19). Segundo o consenso brasileiro, publicado em 2018, para manejo e diagnóstico da PAF as principais anormalidades cardíacas na população brasileira são: alteração na repolarização ventricular, distúrbios da condução ventricular, taquicardia atrial, espessamento valvar e aumento da ecogenicidade do miocárdio(12). A disfunção autonômica é um dos primeiros sinais e sintomas da PAF e muitos pesquisadores se dedicaram a estudar o comportamento da modulação autonômica cardíaca a partir da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em diversos estágios da doença(12,14,18–22).

3.2- Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) consiste na análise matemática das variações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, denominados intervalos R-R, representando uma medida de

caráter não invasivo com a capacidade de identificar a influência do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) no controle da frequência cardíaca(23). Esse sistema autônomo divide-se em dois ramos principais: o Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP). O ramo simpático está frequentemente associado aos momentos de estresse, como durante a prática de atividades físicas, em grande parte das afecções cardiovasculares, durante processos inflamatórios agudos, pessoas idosas, na privação do sono e outras condições de perturbação fisiológica(20). Em contraste, o SNP deve predominar em situações de repouso, durante o sono e após refeições. Pessoas treinadas e jovens apresentam elevados níveis de atividade parassimpática, conforme ilustrado na Figura 2(1,24). Esse contraste entre os ramos simpático e parassimpático do SNA desempenha um papel crucial na regulação da frequência cardíaca, refletindo-se na VFC como um indicador sensível das modulações autonômicas em diferentes contextos fisiológicos e patológicos(25).

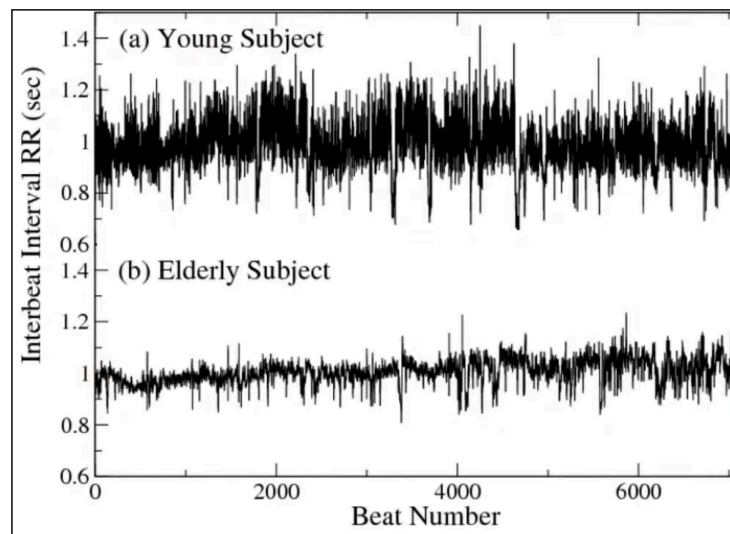


Figura 2: Intervalos RR de batimentos cardíacos consecutivos de um sujeito saudável jovem representativo (A) e idoso saudável (B). adaptado Schmitt et al. (1)

A VFC pode ser calculada através de métodos lineares e não lineares. Os lineares são divididos em domínio tempo e domínio frequência, os índices de domínio tempo são calculados por milissegundos e há duas formas de análise: estatístico e geométrico(24,26). Os principais índices obtidos por este método são: 1) média da duração de todos os intervalos R-R (intervalo RR); 2) (desvio

padrão de todos os intervalos RR normais em um intervalo de tempo (SDNN); 3) raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD); 4) percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 milissegundos (pNN50). O índice SDNN, representa a modulação global do SNA e valores elevados representam estado de equilíbrio autonômico, porém a partir desse índice não é possível distinguir de forma separada a influência do SNS e SNP na modulação global. Já os indicadores RMSSD e pNN50 representam de forma mais direta o tônus vagal ((24,26)).

Para cálculo dos índices geométricos da VFC é capturada por meio de histogramas de densidade ou mapas de coordenadas cartesianas. O Índice Triangular e a interpolação triangular dos intervalos RR (TINN) são calculados a partir de um histograma de densidade, no qual o eixo horizontal (eixo x) representa todos os valores dos intervalos RR, enquanto o eixo vertical (eixo y) representa a frequência com que cada valor ocorre. Quanto maior a variabilidade dos intervalos RR, maior será a base do triângulo e, conseqüentemente, maior será o valor do índice triangular e TINN. Uma vantagem desses métodos é que seus valores são pouco influenciados por batimentos ectópicos. Essas abordagens geométricas proporcionam uma representação visual e quantitativa da VFC, sendo ferramentas valiosas na avaliação da modulação autonômica do sistema cardiovascular (27,28).

O Stress Index é um parâmetro da VFC que é calculado a partir da relação entre a soma das diferenças absolutas entre intervalos RR consecutivos e a soma total dos intervalos RR durante o período analisado. Esta reflete a proporção de alterações abruptas na VFC durante um determinado período. Um Stress Index mais elevado indica uma resposta autonômica mais acentuada aos estímulos externos, representando um estado de maior estresse fisiológico(28).

Outro método linear amplamente utilizado na prática clínica para análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é a Transformada Rápida de Fourier (FFT), uma técnica que decompõe a amplitude total do espectro em três faixas ou bandas fundamentais. Esses componentes são categorizados da seguinte forma(28):

a) **Alta Frequência (AF)**: Correspondente as oscilações com variação de 0,15 a 0,4 Hz, a AF está associada à influência do controle respiratório e à atuação do nervo vago sobre o nó sinusal;

b) **Baixa Frequência (BF)**: Envolvendo oscilações entre 0,04 e 0,15 Hz, a BF representa a influência da ação do nervo simpático, com predomínio deste sobre o sistema autonômico;

Componentes de Muito Baixa Frequência (MBF) e Ultrabaixa Frequência: Estas oscilações ocorrem numa faixa inferior a 0,04 Hz, e sua explicação fisiológica não está completamente estabelecida. A compreensão dessas faixas de frequência por meio da FFT oferece uma visão detalhada da complexa regulação autonômica cardíaca, permitindo a identificação e análise de diferentes influências neurovegetativas em variados contextos clínicos(28).

Este método de análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem se destacado como uma ferramenta eficaz no rastreamento da Neuropatia Autonômica Diabética (NAD), uma condição presente em 34% dos pacientes com diabetes tipo 2 e 25% na diabetes tipo 1(2). Esta neuropatia é caracterizada pela lesão das fibras nervosas autonômicas cardíacas, impactando negativamente na qualidade de vida e aumentando o risco de mortalidade nesse grupo de pacientes. A Figura 3 apresenta dois gráficos comparativos de pacientes diabéticos, sendo o primeiro com NAD e o segundo sem a condição, evidenciando a utilidade desse método como uma ferramenta valiosa na identificação precoce e na monitorização da neuropatia autonômica em contextos diabéticos (2)

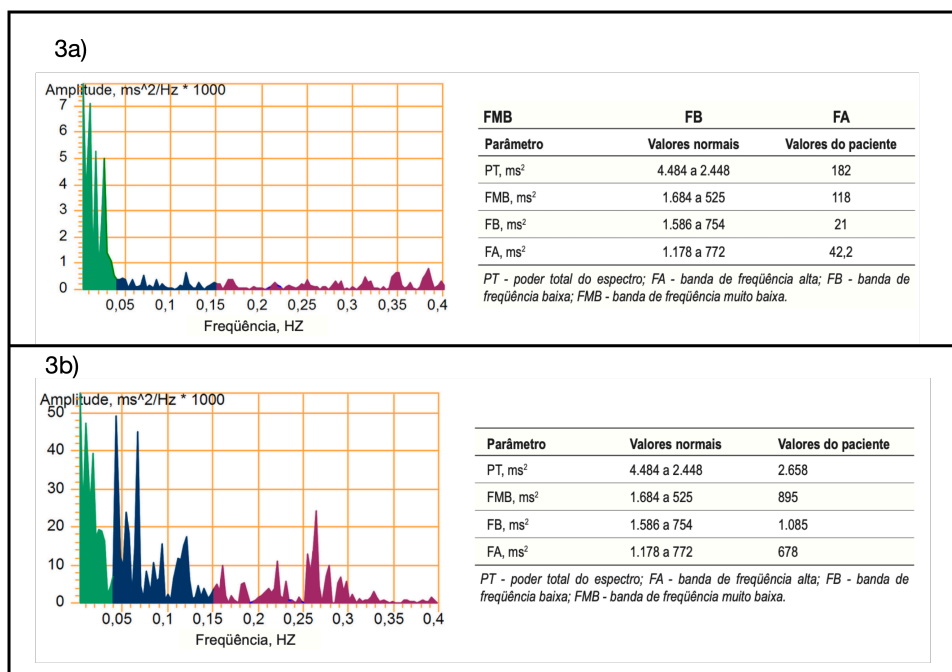


Figura 3: Poder de espectro de uma paciente de 52 anos, com diagnóstico de neuropatia autonômica diabética; 3b observamos paciente sem alteração da modulação autonômica, apresentando predomínio da banda de alta frequência. Adaptado de Rolim e colaboradores(2).

O estudo ELSA-Brasil (21), divulgado em 2018, foi pioneiro ao apresentar os primeiros valores de referência dos índices de variabilidade da frequência cardíaca obtidos em uma medida de 10 minutos. Essa pesquisa possibilitou a comparação dos valores de VFC obtidos na prática clínica e em outras pesquisas com uma amostra representativa de brasileiros saudáveis, estabelecendo parâmetros de normalidade de acordo com a faixa etária. Para uma melhor compreensão, o Quadro 2 apresenta os valores referentes aos brasileiros entre 45 e 54 anos no estudo ELSA-Brasil, que avaliou 2874 indivíduos saudáveis.

Quadro 2: Mediana e intervalo interquartil de diversos parâmetros da VFC, numa amostra de 2874 brasileiros saudáveis, publicado no estudo Elsa-brasil(3).

Índices no domínio do tempo	População saudável 45-54 anos
	Mediana (Q1-Q3)
Média dos intervalos RR (ms)	+ 65(60-71)
FC média (bpm)	26 (25-37)
RMSSD (ms)	38 (29-50)
SDNN	4,7 (0,9-14)
pNN50	+
Índice triangular	+
Índice Stress	+

TINN	
Índices no domínio da frequência	Mediana (Q1-Q3)
BF (ms ²)	311 (153-593)
AF (ms ²)	257 (117-495)
MBF (ms ²)	642 (346-1153)
PT (ms ²)	+
LF/HF	1,24(0,66-2,4)

+ parâmetros não avaliados no estudo ELSA-Brasil.

Um desafio na prática clínica no acompanhamento de pessoas com PAF é a quantificação das disfunções sensoriais e autonômicas, uma vez que os testes eletrofisiológicos e a eletroneuromiografia são utilizados para avaliar fibras mielinizadas de grosso calibre(29). Para avaliação das fibras finas e do tipo C são utilizados testes sensoriais quantitativos (TSQ) no qual é mensurado o limiar de percepção para o calor e o frio (29). Entretanto, os equipamentos utilizados para avaliação os TSQ são de alto custo e há baixa disponibilidade destes equipamentos para os clínicos em geral.

Em um estudo observacional conduzido no Japão, constatou-se que pacientes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) exibiam índices tanto simpáticos quanto parassimpáticos reduzidos em comparação com indivíduos sem PAF. Esses resultados evidenciam um impacto significativo na modulação autonômica em pessoas com PAF (18). Uma pesquisa adicional, que comparou os achados obtidos nos testes de sensibilidade quantitativa (TSQ) com os índices da VFC, analisou especificamente os índices no domínio da frequência em indivíduos portadores da mutação VAL30MET. Os autores concluíram que o comprometimento das fibras finas pode manifestar-se predominantemente nas esferas sensitiva térmica ou autonômica cardíaca, sem apresentar correlação significativa entre essas duas medidas (29).

Não está estabelecido o efeito do tratamento farmacológico e do transplante de fígado em pacientes com PAF na modulação autonômica cardíaca. Em uma coorte que avaliou o comportamento da VFC após transplante hepático, observou que mesmo após o procedimento, os índices da VFC continuam seu processo degenerativo (21,22). Este achado demonstra a importância de estudos e monitoramento contínuo da VFC nesta população.

Outra lacuna do conhecimento diz respeito a influência da mutação genética nas repercussões clínicas e disfunção autonômica. Em um estudo publicado em 2022, a mutação Ile127Val, além do comprometimento dos nervos espinhais, apresentou acometimento nos nervos cranianos, o que não é encontrado nas outras mutações mais prevalentes, como Val30Met (30).

Alguns estudos prévios (6,8,31) e a observação clínica dos autores desse estudo, evidenciam que alguns pacientes com PAF apresentam significativo prejuízo na modulação autonômica, refletido por redução nos índices tanto simpáticos quanto parassimpáticos. Esses resultados convergem com achados semelhantes na VFC observados em outras neuropatias, conforme descrito por Rolim e colaboradores em pacientes diabéticos com NAD. Este paralelo reforça a relevância da avaliação da VFC como uma ferramenta sensível na identificação de disfunções autonômicas em diferentes contextos neuropáticos, oferecendo insights valiosos para compreender a complexidade das alterações na regulação cardíaca (2).

Na tabela 1 encontra-se a síntese dos estudos encontrados que utilizaram a VFC como ferramenta para avaliação de gravidade da doença ou como um marcador de disfunção autonômica.

Tabela 1: Síntese dos estudos publicados na Pubmed – 1989 a 2020 que avaliaram a VFC em pacientes portadores de amiloidose por mutação do gene aTTR e outras causas de amiloidose.

Autor; ano	Objetivo do estudo	Parâmetros analisados da VFC	Principais resultados	Conclusão
Niklasson,L; 1989 (23)	Avaliar a função autonômica em pacientes com PAF e comparar com controles saudáveis.	VFC durante a respiração normal, respiração profunda e inclinação do corpo, reflexo cardiovascular, sintomas clínicos associados à neuropatia autonômica.	Pacientes com PAF apresentaram significativamente menor VFC em comparação com os controles. A gravidade da deficiência neurológica foi associada a uma diminuição na VFC. Os testes de reflexo cardiovascular indicaram disfunção autonômica em pacientes com PAF.	O estudo demonstrou uma disfunção autonômica cardiovascular em pacientes com PAF, sugerindo a presença de danos autonômicos precoces na doença. Esses achados podem ter implicações importantes para o diagnóstico e tratamento de outras formas de amiloidose sistêmica.

Kinoshita, O; 1997(32)	Avaliar a VFC em pacientes com PAF usando análise de domínio de tempo e frequência.	SDNN, SDANN, SD, RMSSD, pNN50, LF, HF, LF/HF.	Os índices SDNN, SDANN, pNN50, HF foram reduzidas em pacientes com PAF. LF e a razão LF/HF foram mais reduzidas em pacientes com FAP em estágio avançado do que em estágio inicial.	A VFC foi significativamente reduzida em pacientes com PAF em estágio inicial, e a atividade simpática foi mais reduzida em pacientes em estágio avançado. Esses achados sugerem que a diminuição da HRV é um indicador dessa doença e a análise espectral da HRV é benéfica para avaliar a gravidade da disfunção autonômica.
Delahaye, N; 2001 ((33)	mensurar a densidade da RM miocárdica e constantes de afinidade com o uso de PET e Benzilato de C-metilquinuclidinil (MQNB) como traçador e para avaliar a resposta funcional dos receptores adrenérgicos cardíacos para catecolaminas com o uso da resposta da FC à infusão de isoproterenol.	SDNN, RMSSD e poder espectral utilizando holter de 24h	Apenas o SDNN e LF/HF foram significativamente diferentes entre pacientes e sujeitos de controle.	A denervação autonômica cardíaca na polineuropatia amilóide familiar resulta em uma regulação positiva do miocárdio receptores muscarínicos, mas sem alteração na atividade cardíaca--responsividade do receptor às catecolaminas.
Reyners, A; 2002(6)	Investigar se a variabilidade da frequência cardíaca pode prever a mortalidade em pacientes com amiloidose AA e AL.	Intervalo médio de todos os intervalos RR normais (mean NN) e desvio padrão de todos os intervalos RR normais (SDNN).	Um SDNN de 73 ms ou menos aumentou o risco de morte em 3,5 vezes, enquanto um SDNN de 50 ms ou menos aumentou o risco em 22 vezes. O SDNN foi um forte preditor de mortalidade em pacientes com amiloidose AL.	A variabilidade da frequência cardíaca, especialmente o SDNN, pode ser um preditor de mortalidade em pacientes com amiloidose, com destaque para a amiloidose AL. Um SDNN de 50 ms ou menos foi altamente preditivo de mortalidade em 1 ano
Freitas, J; 2007(8)	estudo do perfil autonômico, neurohumoral e hemodinâmico em pacientes com polineuropatia amilóide familiar com insuficiência autonômica e síncope neuromediada durante repouso supino e inclinação da cabeça para cima.	LF, HF, FC	Pacientes com hipotensão ortostática e insuficiência autonômica tinham valores muito baixos de VFC já em posição supina. Após a inclinação, os pacientes com síncope mediada neuralmente tiveram uma diminuição maior no componente HF da variabilidade RR em comparação com os controles.	A falha autonômica e as síndromes de síncope mediada neuralmente compartilham vários sintomas clínicos semelhantes, mas mostram importantes diferenças hormonais, autonômicas e hemodinâmicas já aparentes em decúbito dorsal, mas melhoradas após os primeiros minutos de ortostatismo passivo.
Wiklund, U 2008 (22)	Analisar a VFC em pacientes com PAF	Power spectrum, Poincaré plot	Redução da VFC em 21 pacientes com PAF; detecção de arritmias atriais sutis; A detecção de arritmias atriais sutis pode ser difícil durante análises de Holter	A detecção de arritmias atriais sutis pode ser difícil durante análises de Holter; pacientes com alta potência de alta frequência e padrões irregulares de frequência cardíaca podem indicar a presença de arritmias atriais sutis.

Zhao, Y 2012(31)	Investigar a associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e a disfunção ventricular esquerda em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (FAP).	VFC, parâmetros ecocardiográficos (como tempo isovolumétrico total, tempo de enchimento relativo, potência total, LF e HF	Foi observada uma correlação significativa entre a variabilidade da frequência cardíaca e os parâmetros ecocardiográficos em pacientes com PAF, indicando uma associação entre disfunção ventricular e redução da variabilidade da frequência cardíaca.	A disfunção ventricular esquerda em pacientes com PAF está associada a uma redução na VFC, o que pode ter implicações importantes para o manejo clínico desses pacientes.
Algalarrondo, V 2016(5)	Avaliar a disautonomia cardíaca em pacientes com amiloidose hereditária de transtirretina após transplante de fígado.	Foram avaliados parâmetros como a frequência cardíaca, a VFC por holter de 24h, a pressão arterial e a resposta à inclinação.	A presença de disautonomia cardíaca foi associada a um pior prognóstico a longo prazo em pacientes com amiloidose de transtirretina após transplante de fígado.	A disautonomia cardíaca é um fator de risco significativo na amiloidose cardíaca e deve ser considerada na avaliação e manejo desses pacientes.
Yamada, S 2020(34)	avaliar a disfunção autonômica da amiloidose e amiloidose cardíaca (AC) usando o monitoramento Holter (HRV e HRT) e (b) examinar a utilidade do monitoramento Holter para a detecção de AC de outras etiologias de hipertrofia ventricular	SDNN, SDANN, LF, HF e LF/HF	LF foi significativamente menor no grupo AC em comparação com o grupo cardiomiopatia hipertrófica. SDNN, SDANN, LF/HF e TS foram significativamente menores em	A disfunção autonômica é uma marca registrada da CA, e sua avaliação não invasiva pelo monitoramento Holter pode ser uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial de IC com LVH

4. Materiais e Métodos

4.1 Delineamento do estudo e seleção dos participantes

Trata-se de um estudo observacional transversal conforme o Guideline do Strobe, em pessoas com PAF ou com mutação no gene da Transtirretina. O estudo foi realizado no Centro de Doenças Neuromusculares, localizado no Ambulatório Bahiana Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. A amostra foi composta por todos os pacientes com mutação do gene da transtirretina que compareceram ao Centro Neurociências da Bahiana, no período da coleta, 2023 a 2024.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos pacientes com mutação no gene da Transtirretina, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos. Foram excluídos aqueles 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 na análise da VFC.

4.3 Etapas do estudo

Após suspeita inicial da presença da mutação ou doença, os neurologistas do ambulatório de doenças neuromusculares da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), encaminham o paciente para coleta do material genético e envio para laboratório responsável. Caso seja confirmado a mutação aTTR o paciente será encaminhado ao neurologista que realizará toda avaliação neurológica, encaminhamento para equipe multiprofissional e análise da VFC, a sequência do recrutamento está demonstrada na Figura 4.

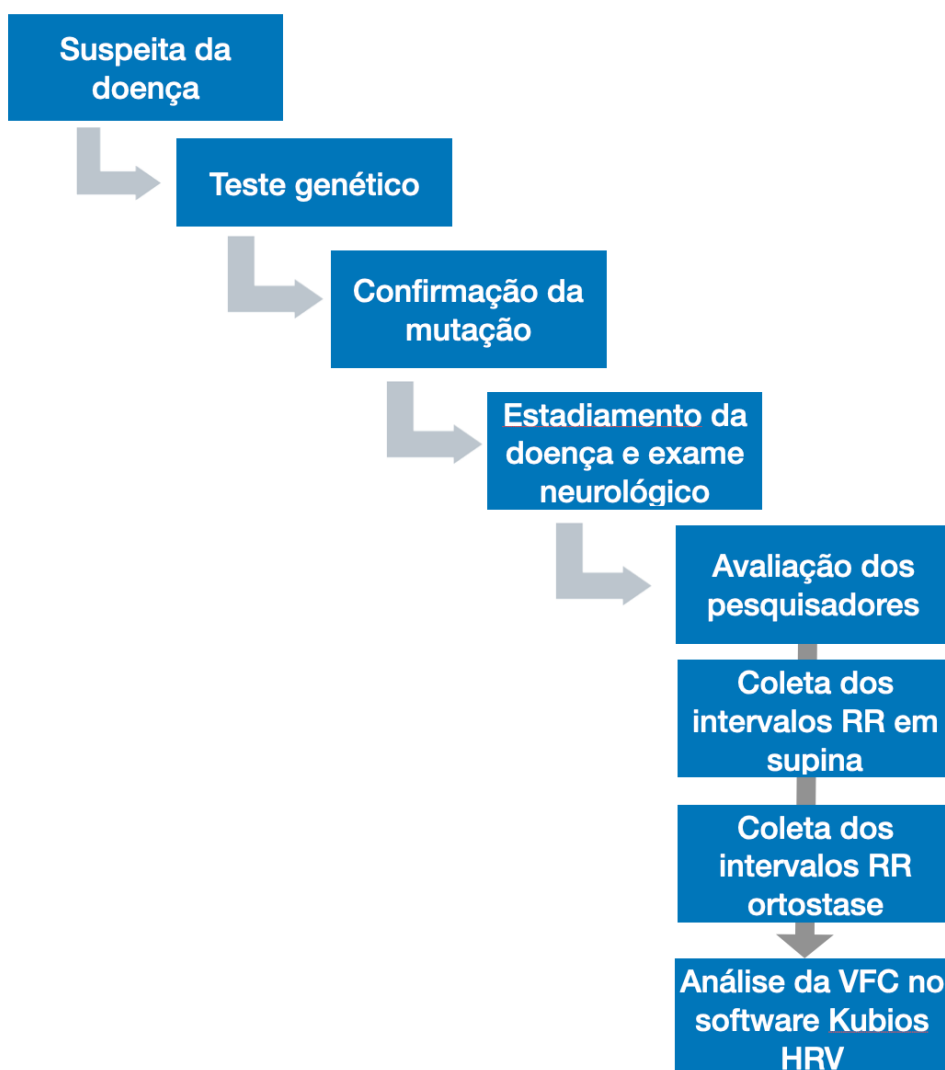


Figura 4: Fluxograma do recrutamento dos participantes da pesquisa, em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

4.4 Instrumentos da coleta de dados

Inicialmente foi esclarecido os objetivos da pesquisa, seus riscos e benefícios e posteriormente convidados a participarem da mesma, se o paciente aceitar o convite foi assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que garantem as normativas éticas estabelecidas pela resolução 466/12.

Posteriormente foi aplicada a ficha demográfica, coletado dados antropométrico como peso, altura, idade, mensurado pressão arterial e explicado os procedimentos do estudo, em seguida foi realizado coleta dos intervalos RR

na posição supina e em ortostase. Nos pacientes que apresentaram estadiamento 3 da doença, a análise da VFC foi realizada na posição deitada e sentada.

4.5 Coleta e análise da VFC

A coleta da VFC foi realizada através o cardiofrequencímetro PolarH10® (Polar, Electro, Oy, Kempele, Finland) com uma frequência de amostragem de 1000Hz, já validado pela literatura(10,35). O dispositivo foi conectado via Bluetooth® ao aplicativo ELITE HRV, conforme amplamente utilizado na prática clínica e validado por diversos estudos científicos(9,10,35,36).

Os participantes permanecerão na posição supina por 10 minutos, luz ambiente e som reduzidos, temperatura confortável e orientados a permanecerem com olhos fechados, em silêncio, respirando normalmente durante toda a avaliação. Após avaliação o paciente foi colocado na posição em ortostase e após 1 minuto nesta posição será feito a coleta da VFC por mais 4 minutos.

Os índices da VFC utilizadas para análise da função autonômica cardíaca serão: FCmax, FCmin, delta da FC repouso, RMSSD, SDNN, PNN50, RR triangular index, PNS index, SNS index, LF (ms²), HF (ms²), LF (n.u), HF (n.u), Total Power (ms²), LF/HF ratio, SD1, SD2, Entropia aproximada, Detrended Fluctuation Analysis (DFA). 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 o sistema gera um relatório com todos os índices da VFC utilizados na pesquisa, conforme figura 5.

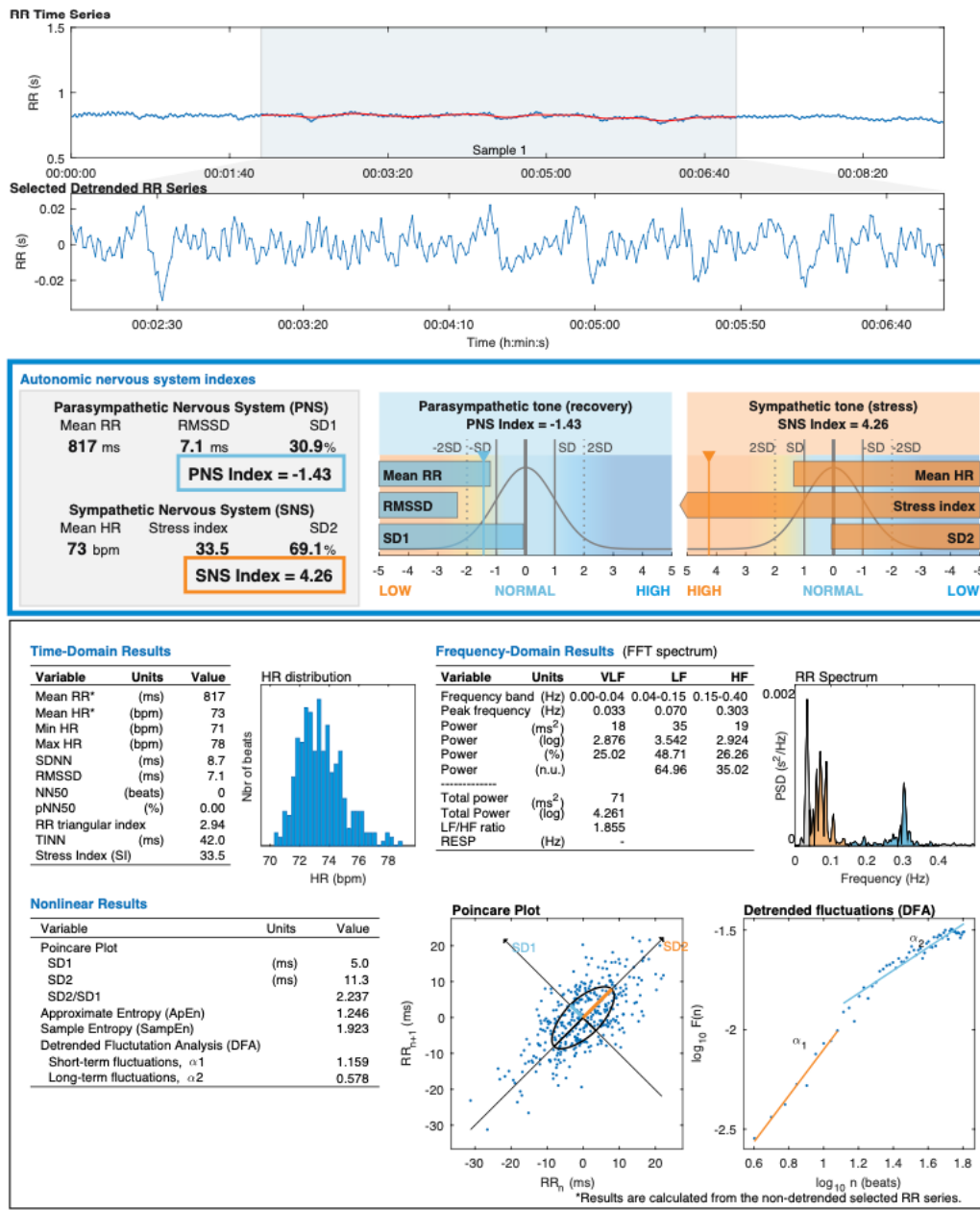


Figura 5: Exemplo de um relatório emitido pelo Kubios HRV de um paciente com diagnóstico de PAF.

4.6 Planejamento Estatístico

a) Estatística descritiva

A tabulação dos dados foi realizada no software *Microsoft Excel for Windows*, o *Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 14.0 for Windows* para as análises estatísticas. O teste de Kolmogorov-Smirnov e a inspeção visual dos histogramas foram utilizados para verificar a distribuição dos dados. Foi

adotado a representação pela mediana e intervalo interquartil. Os dados foram apresentados em gráficos, figuras e tabelas.

As variáveis independentes deste estudo foram: sexo, idade, IMC e doenças associadas. As dependentes foram os índices da VFC e foram descritos de forma separada os portadores assintomáticos com os pacientes que desenvolveram a PAF.

4.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sob o registro do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 61991922.0.0000.5544. Os pacientes foram incluídos no estudo após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo próprio participante, em consonância com a Resolução 466/12-CNS/MS.

Os participantes serão informados detalhadamente sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa e terão a garantia da preservação de suas identidades e da possibilidade de desistirem da participação na pesquisa a qualquer momento. Todos que aceitarem participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5.0 Resultados

Foram selecionados 36 pacientes no período entre setembro de 2022 e abril de 2024. Após a inclusão dos pacientes, 5 foram excluídos por apresentar mais 4% de batimentos ectópicos na análise dos intervalos RR, totalizando amostra final de 31 pacientes. Todos os pacientes excluídos da amostra eram classificados como PAF 2 ou 3, conforme descrito na figura 6.

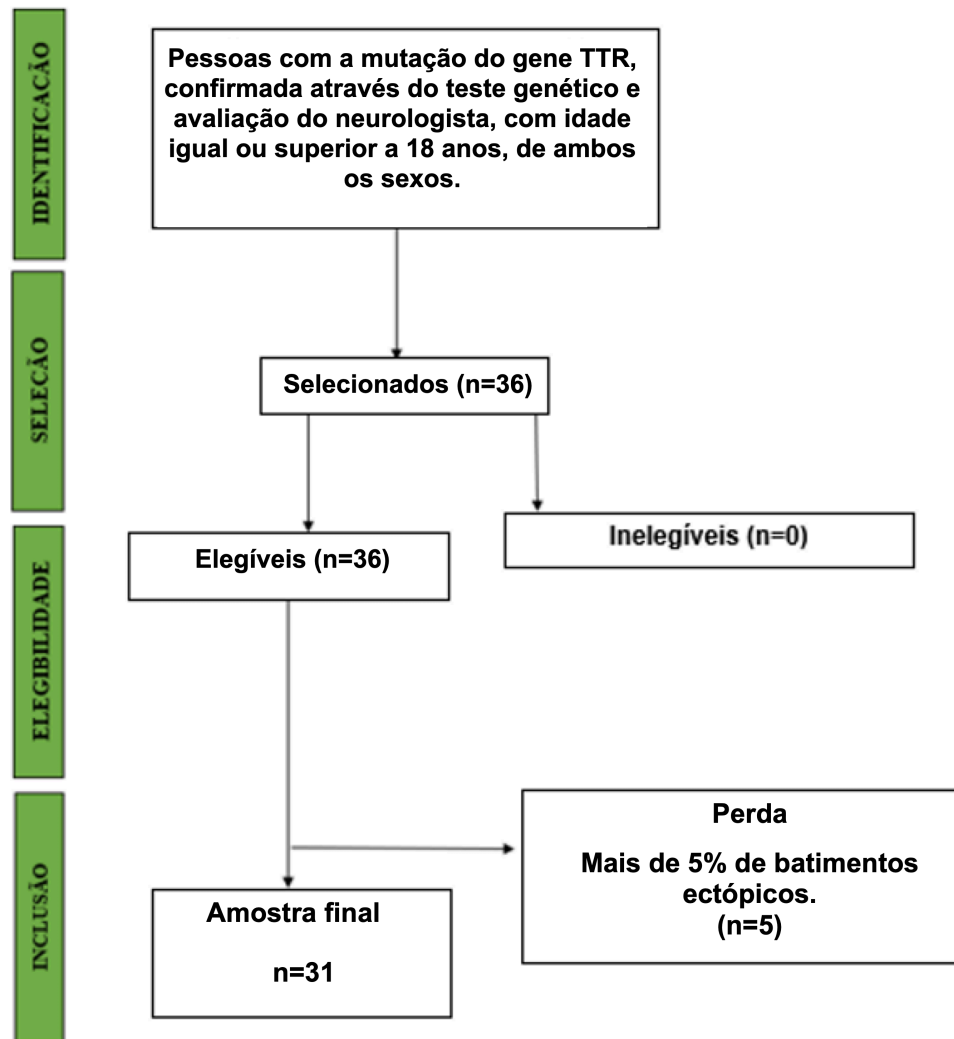


Figura 6: Fluxograma da amostra em indivíduos com amiloidose ATTRv atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024.

A amostra final foi predominantemente composta por indivíduos do sexo feminino (67%), com uma média de idade de $49,6 \pm 14$ anos e classificados como eutróficos (77%) pelo IMC. O tempo médio do diagnóstico foi $5,5 \pm 2,2$ anos. Os pacientes com diagnóstico de PAF, 15 (78%) indivíduos foram classificados como estágio 1, 3 (16%) no estágio 2 e 1 (6%) paciente no estágio 3. Quanto às mutações encontradas na amostra total, a mais prevalente neste estudo foi a Val50Met (48%), seguida de Val142Ile e Ile127Val (13% e 39%, respectivamente). A tabela 2 apresenta as características clínicas e antropométricas divididas entre os portadores assintomáticos e os pacientes diagnosticados com PAF.

Tabela 2 - Características demográficas, antropométricas e clínicas de indivíduos com Amiloidose ATTRv atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

Variáveis analisadas	Assintomáticos (12)	Pessoas com PAF (19)
	média±DP	média±DP
Idade (anos)	48±12	50±13,4
IMC (Kg/m ²)	23±3,6	28±8
Tempo diagnóstico (anos)	5,9±1,9	5,3±2,4
Classificação IMC	n (%)	n (%)
Baixo peso	0	1 (5)
Eutrófico	6 (50)	10 (53)
Sobrepeso	6 (50)	2 (11)
Obesidade	0	6 (31)
Sexo	n (%)	n (%)
Masculino	4 (33)	6 (32)
Feminino	8 (67)	13 (68)
Estágio PAF	n (%)	n (%)
Assintomáticos	12 (100%)	-
Estágio I	-	15 (78)
Estágio II	-	3 (16)
Estágio III	-	1 (6)
Mutação	n(%)	n(%)
Val50Met	7 (58,3)	8 (42)
Val142Ile	3 (25)	1 (5)
Ile127Val	2 (16,7)	10 (53)

Ao analisar os índices da VFC entre os portadores assintomáticos e os pacientes com diagnóstico de PAF, observamos que aqueles que não desenvolveram a doença apresentam valores semelhantes aos de pessoas saudáveis e sem a mutação da TTR. No entanto, os portadores da PAF demonstram notavelmente índices reduzidos da VFC em todos os domínios, tanto nos índices que representam a atividade simpática quanto nos índices vagais. A tabela 3 descreve todos os parâmetros da VFC avaliado na posição supina, separados por portadores assintomáticos e sintomáticos da mutação aTTR.

Tabela 3. Índices da VFC obtidos na posição supina de portadores da mutação do gene da aTTR atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

Índices no domínio do tempo	Assintomáticos (12)	PAF (19)
	mediana (Q1-Q3)	mediana (Q1-Q3)
Intervalo RR	985 (833-1066)	817 (766-936)

FC média	60 (56-72)	73 (64-78)
RMSSD (ms)	21 (17-39)	12 (6,6-29,3)
SDNN	26 (21-38)	12,4 (7-33)
PNN50	2,2 (1,1-19)	0,26 (0-7,9)
Índice triangular	7,8 (5,8-9,1)	3,76 (2,4-9,4)
Índice Stress	13,5 (11-15)	24 (12,9-36,1)
TINN	128 (112-183)	56 (38-154)
Índices no domínio da frequência	mediana (Q1-Q3)	mediana (Q1-Q3)
BF (ms ²)	379 (215-781)	84 (25-486)
AF (ms ²)	144 (64-544)	49 (13-438)
MBF (ms ²)	47 (27-59)	18 (2-39)
LF/HF	4,2 (1,2-6,4)	1,41 (0,6-2,1)
PT (ms ²)	622,5 (382-1145)	123 (48-1034)
Índices não lineares	mediana (Q1-Q3)	mediana (Q1-Q3)
SD1	14,9 (12-28)	8,6 (4,7-21)
SD2	34 (26-45)	14 (9-39)
DFalfa1	1,12 (0,88-1,44)	0,98 (0,84-1,13)
DFalfa2	0,29 (0,26-0,39)	0,45 (0,26-0,53)
Entropia aproximada	1,09 (1,03-1,20)	1,16 (1,09-1,26)

Intervalo RR: Intervalo entre dois complexos batimentos consecutivos; FC média: FC média no intervalo da medida; RMSSD (ms): Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR sucessivos; SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR; pNN50: Percentual de intervalos RR consecutivos com diferenças superiores a 50 ms; Índice triangular, que representa a área sob a curva resultante da distribuição dos intervalos RR; Índice de Stress: uma medida do estresse cardíaco; TINN: Intervalo triangular normalizado; BF: banda de baixa frequência em milissegundos ao quadrado; AF: banda de alta frequência em milissegundos ao quadrado; MBF: banda de muito baixa frequência em milissegundos ao quadrado; LF/HF: relação entre AF/BF; PT: potência total da banda em milissegundos ao quadrado; SD1: Desvio padrão do eixo menor da elipse no plano Poincaré; SD2: Desvio padrão do eixo maior da elipse no plano Poincaré; DFalfa1: Dimensão fractal alfa 1; DFalfa2: Dimensão fractal alfa 2; Entropia aproximada: Entropia aproximada.

A figura 7 demonstra a análise da VFC de dois pacientes PAF, sendo a 7a uma paciente portadora assintomática e a figura 7b um paciente no estágio 1 da doença e sintomas sugestivos disautonomia.

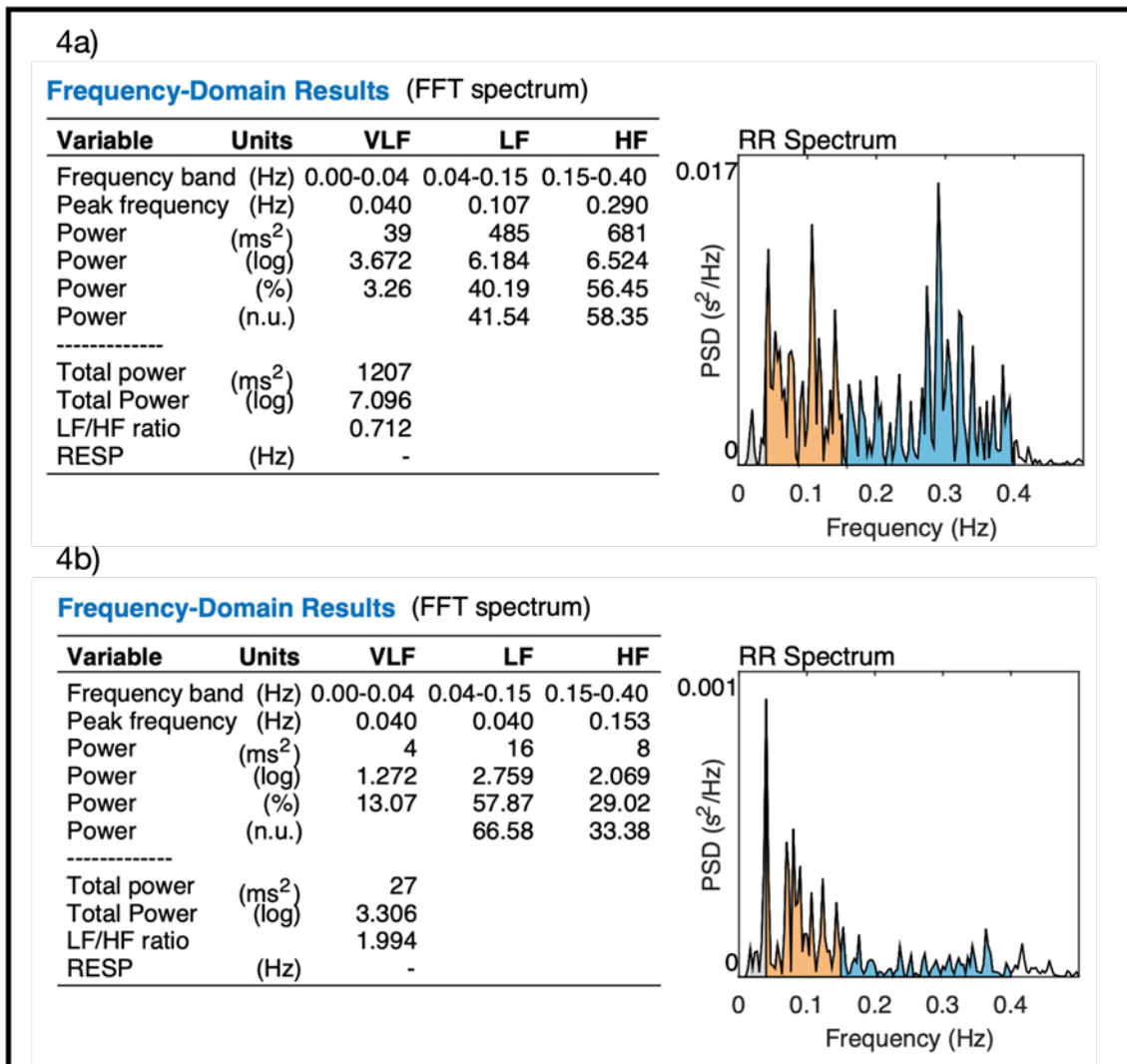


Figura 7: Análise no domínio da frequência de uma voluntária do sexo feminino, 43 anos, com mutação do gene da TTR sem PAF com um paciente do sexo masculino, 33 anos, PAF estágio 1, na cidade de Salvador-BA, 2024

Quando analisado os índices da VFC na posição ortostática observa-se uma redução de todos os índices que avaliam a modulação autonômica global e atividade parassimpática, assim como aumento dos índices mais relacionados ao tônus simpático. Ao avaliar a diferença das variáveis RMSSD, HF (ms) e PT (ms) nota-se uma menor diferença entre os portadores assintomáticos ao assumir a posição ortostática, conforme destacado na Tabela 4.

Tabela 4. índices da VFC obtidos em ortostase de portadores da mutação do gene da aTTR atendidos em um centro de referência em doenças neuromusculares na cidade de Salvador-BA, 2024

Índices no domínio do tempo	Assintomáticos (12)	PAF (19)
	mediana (Q1-Q3)	mediana(Q1-Q3)
Intervalo RR (ms)	877 (794-963)	738 (664-810)
FC média	68 (62-76)	81 (74-90)
RMSSD (ms)	17 (11-21)	6,6 (3,7-23)
SDNN	27 (18-31)	11,3 (4,7-27)
PNN50	0,96 (0,24-2,2)	0 (0-3,6)
Índice triangular	7 (6-9)	3,6 (1,7-7)
Índice Stress	15 (14-20)	28,9 (15,6-45,3)
TINN	126 (91-147)	62 (35-127)
Índices no domínio da frequência	mediana (Q1-Q3)	mediana (Q1-Q3)
Baixa frequência (ms)	406 (232-613)	58 (6-364)
Alta frequência (ms)	104 (29-211)	12 (5-235)
Muita baixa frequência (ms)	47 (9-93)	18 (2,2-66,7)
Poder total (ms)	645 (269-906)	86 (14,5-658)
LF/HF	5,5 (2,4-6,5)	1,3 (0,75-4,6)
Índices no domínio não lineares	mediana (Q1-Q3)	mediana (Q1-Q3)
SD1	12,1 (8-15)	4,7 (2,6-16,9)
SD2	35 (24-42)	15,3 (5,5-34)
DFalfa1	1,5 (1,3-1,6)	1,12 (0,92-1,39)
DFalfa2	0,32 (0,27-0,47)	0,44 (0,40 – 0,62)
Entropia aproximada	1,1 (1,07-1,17)	1,14 (1,05-1,18)

Intervalo RR: Intervalo entre dois complexos batimentos consecutivos; FC média: FC média no intervalo da medida; RMSSD (ms): Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR sucessivos; SDNN: Desvio padrão dos intervalos RR; pNN50: Percentual de intervalos RR consecutivos com diferenças superiores a 50 ms; Índice triangular, que representa a área sob a curva resultante da distribuição dos intervalos RR; Índice de Stress: uma medida do estresse cardíaco; TINN: Intervalo triangular normalizado; BF: banda de baixa frequência em milissegundos ao quadrado; AF: banda de alta frequência em milissegundos ao quadrado; MBF: banda de muito baixa frequência em milissegundos ao quadrado; LF/HF: relação entre AF/BF; PT: potência total da banda em milissegundos ao quadrado; SD1: Desvio padrão do eixo menor da elipse no plano Poincaré; SD2: Desvio padrão do eixo maior da elipse no plano Poincaré; DFalfa1: Dimensão fractal alfa 1; DFalfa2: Dimensão fractal alfa 2; Entropia aproximada: Entropia aproximada.

A figura 8 demonstra a diferença dos índices HF (ms²), potência total (ms) e RMSSD entre a posição supina e ortostase em pessoas portadoras sintomáticos e assintomáticos da mutação do gene da TTR.

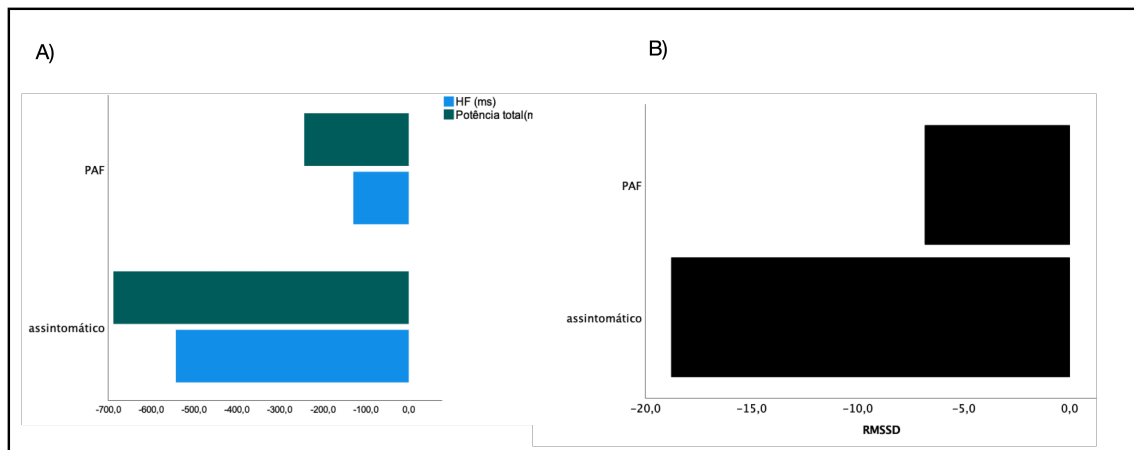


Figura 8: Os gráficos demonstram diferença dos índices HF (ms²), potência total (ms²) e RMSSD entre a posição supina e ortostase em pessoas portadoras sintomáticos e assintomáticos da mutação do gene da TTR

6. Discussão

Esta pesquisa representa o primeiro estudo, até onde temos conhecimento, a investigar a modulação autonômica cardíaca por meio da VFC, empregando uma coleta de intervalos RR, utilizando recursos tecnológicos de baixo custo em um tempo significativamente reduzido e acessíveis na prática clínica. Este enfoque inovador não apenas expande o escopo de investigação na área, mas também abre novas possibilidades para diagnóstico precoces de distúrbios autonômicos cardíacos e monitorização em ambientes clínicos reais.

Adicionalmente, observamos que a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) apresenta uma redução ainda mais pronunciada na posição ortostática tanto em indivíduos com PAF quanto em portadores assintomáticos. Essas descobertas destacam a importância da avaliação da VFC na posição ortostática como uma ferramenta de triagem valiosa para identificar pacientes com risco aumentado de complicações cardiovasculares, além de viabilizar novas estratégias de manejo e intervenção precoces para melhorar os desfechos clínicos e funcionais nessa população.

Através dessa análise, observamos uma redução significativa na VFC em portadores da PAF, refletida pela diminuição de índices que avaliam o tônus vagal, como RMSSD, pNN50, HF (ms²), SD1, baixos valores dos índices que avaliam a modulação autonômica global, especialmente o SDNN, TINN e potência total (ms²). Ademais, identificamos índices que sugerem um aumento da atividade simpática, como o Stress Index, e constatamos que o

comportamento da VFC se torna ainda mais reduzida na posição ortostática tanto nos indivíduos com PAF, quanto nos portadores assintomáticos.

A redução da atividade simpática e parassimpática cardíaca em pessoas com PAF é atribuída à deposição de fibrilas amiloides nos neurônios autônomos cardíacos pós-sinápticos (29). Esse processo crônico resulta na denervação tanto simpática quanto parassimpática nos pacientes com PAF, levando a uma redução dos índices globais e parassimpáticos da VFC, conforme evidenciado em estudos anteriores (25,26,28,29). O presente estudo, a partir de métodos de análise da VFC mais acessíveis, foi capaz de detectar as alterações da VFC já descritas na literatura nas pessoas com a mutação do gene TTR e que desenvolveram o fenótipo da doença. Entretanto, ao analisar a VFC em pessoas que ainda não desenvolveram o fenótipo da doença, e utilizando como base os valores dos índices disponíveis nas literaturas (3,37) não foi observado alterações significativas da VFC, reforçando a hipótese que a disfunção autonômica é decorrente do processo de denervação. Entretanto, é essencial considerar que a disfunção autonômica pode estar associada as alterações sensoriais e motoras, que não foram pesquisadas nesta pesquisa. Esta pesquisa desperta a perspectiva de novas investigações adicionais para verificar associação entre a disfunção autonômica e o desenvolvimento do fenótipo da doença.

Os pesquisadores, além da avaliação convencional VFC na posição supina, também conduziram medidas na posição ortostática. Foi observado que em comparação com os portadores assintomáticos, os pacientes com PAF apresentam redução atenuada dos índices RMSSD, HF (ms^2) e Potência total (ms^2), quando expostos ao estresse ortostático. Essa abordagem é amplamente empregada na cardiologia, através do Tilt Test, para avaliar a integridade do SNA e o reflexo barorreceptor diante do estresse gravitacional(20). Ao adotar a posição ortostática, ocorre uma redução no retorno venoso e no volume sistólico, demandando um ajuste imediato do sistema nervoso autônomo que promove taquicardia compensatória, principalmente pela redução do tônus vagal e subsequente aumento da atividade simpática nos vasos e no coração(27,38,39). Sob condições fisiológicas, esses ajustes garantem a manutenção dos níveis pressóricos e a adequada perfusão cerebral. Entretanto, em pacientes com PAF, a redução da VFC compromete a capacidade do SNA em manter débito cardíaco

e perfusão cerebral adequados, resultando em hipotensão postural, episódios de síncope e, em casos mais graves, morte súbita em indivíduos com fenótipo da mutação do gene da TTR(5).

Apesar do número de pacientes avaliados neste estudo não permitir análise inferencial, observamos que os pacientes com maior comprometimento motor apresentaram maior comprometimento no balanço autonômico representados pelos índices SDNN, potência total, TINN e índice triângular. Esse achado confirma a hipótese que ocorre perda progressiva do controle autonômico à medida que a doença evolui. Reyners (25) e colaboradores observaram que $SDNN < 50$ aumentava em 22 vezes o risco de óbito em pacientes com PAF, porém esse valor foi obtido através do holter de 24h, o que promove valores diferentes de medidas curtas de 5 a 10 minutos. O risco aumentado de morte a partir da análise do SDNN já está bem estabelecido em pacientes pós infarto do miocárdio (17). Dessa forma, baixos valores de SDNN sinalizam grave comprometimento do controle autonômico cardíaco, expondo os indivíduos aos eventos de morte súbita.

Assim como os índices de análises globais, também foi observada uma diminuição nos valores da modulação vagal, evidenciada pela análise dos índices RMSSD e pNN50. Esses índices são calculados a partir da variação dos intervalos RR, e quanto maior o seu valor, maior é a influência vagal no controle autonômico cardíaco. Até onde temos conhecimento, apenas o estudo de Kinoshita e colaboradores (12) avaliou o RMSSD em pacientes com PAF e não encontrou diferença significativa entre os estágios da doença. Essa disparidade pode ser explicada pelo fato de que, no estudo japonês, a VFC foi obtida por holter de 24 horas, sendo assim os intervalos sofrem maior influência do sono e ciclo circadiano.

Os valores encontrados nas variáveis da VFC no domínio da frequência, como a largura da banda dos índices LF (ms²) e HF (ms²), observados na população com PAF, demonstraram-se substancialmente reduzidos em comparação com a população assintomática. Esses resultados estão alinhados com achados prévios em pacientes com neuropatia autonômica diabética (2), assim como em outros estudos envolvendo pacientes com PAF. Esta consistência nos resultados sugere que as alterações na modulação autonômica cardíaca observadas em pacientes com PAF podem compartilhar mecanismos

fisiopatológicos semelhantes aos encontrados na neuropatia autonômica diabética, proporcionando insights valiosos sobre a fisiopatologia subjacente e potenciais alvos terapêuticos comuns entre essas condições clínicas distintas (31,32).

Nos últimos anos, têm sido descritos métodos mais avançados para analisar a VFC em condições cardiovasculares, como em pacientes pós-infarto e com doenças cardiometabólicas. Entretanto, na PAF nenhum estudo descreveu índices que utilizam análise fractal, como alfa 1 e alfa 2, além de cálculos de entropia. Esses métodos são interessantes, pois podem ser avaliados em medidas de curta duração (inferiores a 30 segundos) e não são influenciados por batimentos ectópicos. Em pacientes pós-infarto (35), observou-se que valores de $\alpha_1 < 1$ foram o melhor preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca; no entanto, os pacientes com PAF avaliados neste estudo apresentaram valores superiores a 1.

Com base neste racional e nos estudos anteriores em outras patologias cardíacas, são necessários estudos longitudinais prospectivos para avaliar o impacto clínico, as explicações fisiológicas e a capacidade dos diversos índices da VFC em detectar o início da doença e o risco de complicações e mortalidade nesta população não cardíaca.

7. Limitações

Uma limitação significativa deste estudo é o tamanho amostral e a distribuição assimétrica em relação aos estágios da doença, o que limitou as análises inferenciais entre os grupos. Essa assimetria impactou a representatividade dos diferentes estágios da doença na amostra, limitando a extrapolação dos dados para a população em geral. No entanto, é importante ressaltar que todos os pacientes assistidos no centro de referência de doenças neuromusculares durante o período de coleta, conforme os critérios de elegibilidade foram incluídos no estudo, garantindo uma avaliação abrangente dos indivíduos atendidos neste contexto clínico específico. Essa abordagem pode ter minimizado o viés de seleção e fornecido uma perspectiva detalhada das características da amostra estudada, apesar das limitações inerentes ao tamanho amostral e à distribuição assimétrica dos estágios da doença.

8. Conclusão

Os resultados deste estudo confirmam que pessoas com PAF apresentam redução importante da variabilidade da frequência cardíaca, sendo possível a detecção dessa disfunção a partir de equipamentos de baixo custo e com coleta de curta duração. Ademais, observamos que pessoas com a mutação do gene da TTR, que ainda não desenvolveram o fenótipo da doença, não apresentaram alterações significativas da VFC.

9. Referências

1. Schmitt DT, Ivanov PC. Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: A new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Nov;293(5).
2. Clemente De Souza L, Rolim P, Roberto De Sá J, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia Autonômica Cardiovascular Diabética: Fatores de Risco, Impacto Clínico e Diagnóstico Precoce. 2008.
3. Dantas E, Kemp A, Andreão R. valores de referência variabilidade ELSA brasil. *Psychophysiology*. 2018;1–12.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. 2011. p. 1086–97.
5. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Lacroix C, et al. Cardiac Dysautonomia Predicts Long-Term Survival in Hereditary Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 1;9(12):1432–41.
6. Reyners AKL, Hazenberg BPC, Reitsma WD, Smit AJ. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J*. 2002 Jan;23(2):157–61.
7. Obayashi K, Hörnsten R, Wiklund U, Karlsson M, Okamoto S, Ando Y, et al. Blood pressure overshoot after tilt reversal in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hypertension Research*. 2011 Jan;34(1):133–8.
8. Freitas J, Santos R, Azevedo E, Carvalho M, Boomsma F, Meiracker A, et al. Hemodynamic, autonomic and neurohormonal behaviour of familial amyloidotic polyneuropathy and neurally mediated syncope patients during supine and orthostatic stress. *Int J Cardiol*. 2007 Mar 20;116(2):242–8.
9. 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 Jul 1;119(7):1525–32.
10. Perrotta AS, Jeklin AT, Hives BA, Meanwell LE, Warburton DER. VALIDITY OF THE ELITE HRV SMARTPHONE APPLICATION FOR EXAMINING

- HEART RATE VARIABILITY IN A FIELD-BASED SETTING. *J Strength Cond Res.* 2017 Aug 1;31(8):2296–302.
11. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 Sep;86(9):1036–43. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2014-308724>
 12. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, de Freitas MRG, França MC, Gondim F de AA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Sep 1;76(9):609–21.
 13. Coutinho PD LJBAR. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, de Freitas AF, editors. *Amyloid and amyloidosis.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88–98.
 14. Escolano-Lozano F, Barreiros AP, Birklein F, Geber C. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): Parameters for early diagnosis. *Brain Behav.* 2018;8(1).
 15. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, *Journal of the American College of Cardiology.* Elsevier USA; 2019. p. 2872–91.
 16. Ando Y, Sub OB. Review Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).
 17. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda SI, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. Vol. 8, *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2013.
 18. Kinoshita O, Hongo M, Saikawa Y, Katsuyama T, Tanaka M, Takeda M, et al. Heart Rate Variability in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy. Vol. 20, Pt. 1997.
 19. Wiklund U, Hörnsten R, Karlsson M, Suhr OB, Jensen SM. Abnormal heart rate variability and subtle atrial arrhythmia in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2008;13(3).
 20. Rocha EA, Mehta N, Távora-Mehta MZP, Roncari CF, Cidrão AA de L, Neto JE. Dysautonomia: A forgotten condition — part 1. Vol. 116, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2021. p. 814–35.
 21. Vollmar J, Schmid JC, Hoppe-Lotichius M, Barreiros AP, Azizi M, Emrich T, et al. Progression of transthyretin (TTR) amyloidosis in donors and recipients after domino liver transplantation—a prospective single-center cohort study. *Transplant International.* 2018;31(11).
 22. Wiklund U, Hörnsten R, Olofsson BO, Suhr OB. Cardiac autonomic function does not improve after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Auton Neurosci.* 2010 Aug;156(1–2):124–30.
 23. Niklasson U, Bjerle P. A clinical study based on heart rate variability. Vol. 79, *Acta Neurol. Scand.* 1989.
 24. Cama J, Bigge T, Cohen R. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:354–81.
 25. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. Vol. 16, *Sleep Medicine Reviews.* 2012. p. 47–66.

26. Lopes P, Oliveira M, André S, Nascimento D, Silva C, Rebouças G, et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. *Revista Neurociências*. 2014 Feb 5;21(04):600–3.
27. Miguel J, Roque A. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA. 2009.
28. Carlos L, Vanderlei M, Pastre CM, Hoshi RA, Dias De Carvalho T, Fernandes De Godoy M. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. Vol. 24, *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009.
29. Heldestad V, Wiklund U, Hörnsten R, Obayashi K, Suhr OB, Nordh E. Comparison of quantitative sensory testing and heart rate variability in Swedish Val30Met ATTR. *Amyloid*. 2011 Dec;18(4):183–90.
30. Silva Batista JA da, Carrera LR, Viriato ARF, Novaes MAC, de Moraes RJL, Oliveira FTO, et al. Involvement of cranial nerves in ATTR Ile127Val amyloidosis. *Eur J Med Genet*. 2022 Jul 1;65(7).
31. Zhao Y, Hörnsten R, Lindqvist P, Wiklund U, Suhr OB, Henein MY. Left ventricular dyssynchrony is associated with reduced heart rate variability in familial amyloidotic polyneuropathy. *Int J Cardiol*. 2012 Mar 8;155(2):273–8.
32. Kinoshita O, Hongo M, Saikawa Y, Katsuyama T, Tanaka M, Takeda M, et al. Heart Rate Variability in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy. Vol. 20, Pt. 1997.
33. Delahaye N, Le Guludec D, Dinanian S, Delforge J, Slama MS, Sarda L, et al. Myocardial Muscarinic Receptor Upregulation and Normal Response to Isoproterenol in Denervated Hearts by Familial Amyloid Polyneuropathy [Internet]. 2001. Available from: <http://www.circulationaha.org>
34. Yamada S, Yoshihisa A, Hijioka N, Kamioka M, Kaneshiro T, Yokokawa T, et al. Autonomic dysfunction in cardiac amyloidosis assessed by heart rate variability and heart rate turbulence. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020 Jul 1;25(4).
35. Perrotta AS, Jeklin AT, Hives BA, Meanwell LE, Warburton DER. VALIDITY OF THE ELITE HRV SMARTPHONE APPLICATION FOR EXAMINING HEART RATE VARIABILITY IN A FIELD-BASED SETTING. *J Strength Cond Res*. 2017 Aug 1;31(8):2296–302.
36. 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 Jul 1;119(7):1525–32.
37. Paschoal M, Volanti V, Pires C, Fernandes F. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2006 Dec;10(4):413–9.
38. Obayashi K, Hörnsten R, Wiklund U, Karlsson M, Okamoto S, Ando Y, et al. Blood pressure overshoot after tilt reversal in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Hypertension Research*. 2011 Jan;34(1):133–8.
39. Johnson JO. Autonomic Nervous System Physiology. In: *Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application*. Elsevier Inc.; 2013. p. 208–17.

Apêndice:

Apêndice A: Termo de consentimento Livre e Esclarecido:



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar voluntariamente em um projeto de pesquisa com o título Avaliação da Função Autonômica Cardíaca em Pessoas com Polineuropatia Amiloidótica Familiar, com o objetivo de descrever as características da função do coração em pessoas com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF).

Nosso encontro terá duração média de 45 minutos e acontecerá após sua consulta de rotina no Bahiana Saúde, Centro de Neurociência. Você será avaliado por um fisioterapeuta treinado, essa avaliação compreenderá a aplicação de uma escala que é composta por perguntas sobre como você realiza suas atividades de vida diária como o banho, a alimentação e atividades de casa, e sua caminhada. Suas medidas de peso e altura também serão avaliadas.

A avaliação dos batimentos do seu coração será realizada por um fisioterapeuta que irá pedir para ficar deitado de barriga para cima em luz ambiente, sem nenhum som, temperatura confortável, se mantendo de olhos fechados, em silêncio e respirando tranquilamente. Após 10 minutos, o pesquisador irá pedir que fique em pé e depois de 1 minuto, será avaliado os batimentos do seu coração por mais 4 minutos.

Você não terá nenhum gasto ou ganho financeiro em participar desse estudo.

Os possíveis riscos relacionados a pesquisa são: possível tontura, mal-estar após o exame. Estes riscos serão prevenidos com as seguintes ações: você ao levantar-se da posição deitada, será sentado com o auxílio do pesquisador essa posição será mantida por 3 minutos, em seguida será mensurado a pressão arterial. Se houver queda ou aumento da pressão 20mmhg será repetida a mensuração pressão após 3 minutos. Se permanecer estes valores você será deitado. O fisioterapeuta solicitará o atendimento do médico da equipe. Se o paciente permanecer com os sintomas o médico e o pesquisador acompanharão o participante até uma emergência.

Você poderá se sentir constrangido durante as perguntas e avaliação dos batimentos do seu coração, ao medir a sua altura e medir o seu peso, fique tranquilo que as perguntas e as avaliações serão realizadas num local reservado, por um único fisioterapeuta, ele lhe explicará de forma clara todo o exame. O resultado do exame do batimento do seu coração, será entregue pelo seu médico neurologista junto com o fisioterapeuta, será explicado de uma forma o seu resultado. Se você se sentir inseguro ou com sintomas de tristeza você será acompanhado pela psicóloga do grupo.

Existe o risco de quebra sigilo dos dados, entretanto os seus dados serão protegidos em uma plataforma de dados RedCap – Bahiana, sob a responsabilidade do pesquisador principal no período de dez anos, após esse período as informações serão

excluídas permanentemente do sistema e nunca mais utilizadas. A participação na pesquisa para realização dos testes é gratuita e a sua participação será voluntária. Não será publicado o seu nome. Caso seja gerada alguma despesa para o senhor(a) pela sua participação nessa pesquisa, informo que será ressarcida mediante a comprovação.

Você poderá obter as informações que quiser e poderá desistir da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem prejuízo da sua assistência no ambulatório.

Os benefícios diretos de participar da pesquisa será o conhecimento da sua capacidade para realizar as atividades da vida diária, como andar, tomar banho e se alimentar e o funcionamento dos seus batimentos cardíacos. Você receberá um relatório com essas informações e as orientações de acordo com a sua saúde. Além disso, com esses resultados será possível planejar o seu programa de reabilitação.

Os benefícios indiretos é a publicação dos resultados da pesquisa em eventos e revistas científicas, mas o seu nome não será publicado.

Esse documento será em duas vias, com todas as páginas assinadas pelo pesquisador, com as mesmas informações. Uma cópia ficará com o senhor (a) e a outra com o pesquisador.

Informo que o senhor(a) terá indenização se houver algum dano à sua saúde proveniente e comprovadamente no momento dos exames realizados na pesquisa.

Eu, _____, RG _____, Prontuário _____ li e/ou ouvi do pesquisador o esclarecimento acima e compreendi as etapas que serei submetido, ficou claro para mim os riscos e benefícios da pesquisa e entendi que posso desistir dela a qualquer momento sem nenhum prejuízo no meu tratamento e sem precisar justificar minha decisão, sei que minha participação é gratuita, que não receberei ajuda financeira e meu nome não será divulgado. Qualquer dúvida, reclamação, sugestão ou necessidade de contato com a pesquisadora, Cristiane Maria Carvalho Costa Dias, poderá ser feita através do endereço eletrônico, cmccdias@bahiana.edu.br, ou pelo telefone (71) 32768260, Escola Bahiana de Medicina, na Coordenação de Curso de Fisioterapia.

Salvador,//.....

Assinatura do paciente ou representante legal



Impressão datiloscópica

Assinatura da testemunha

Em caso de dúvida e ou denúncia poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, Bahiana. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências
Avenida Dom João VI, nº 274 – Brotas - CEP: 40.285-001 - Salvador – BA

Telefone: (71) 2101-1921 / (71) 98383-7127
E-mail: cep@bahiana.edu.br. **Horário de atendimento**
De segunda a sexta-feira, das 8h às 17h.

Apêndice B: ficha de coleta da pesquisa:

Nome	
Idade	
Sexo	
Altura	
Peso	
IMC	
Mutação	
Tempo de diagnóstico	
Estadiamento da PAF	
Sintomas:	
PA deitado	
PA ortostase	
Hora e data da coleta	

ANEXOS:

Anexo A: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função autonômica cardíaca em pessoas com Polineuropatia Amiloidótica Familiar: Estudo Transversal

Pesquisador: CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 61991922.0.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.747.276

Apresentação do Projeto:

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante secundária a deposição sistêmica de fibras de amiloide no tecido conjuntivo, principalmente no sistema nervoso periférico. Estima-se que no Brasil haja 4.800 pessoas com esta mutação, mas há indícios que este número esteja subestimado, já que a prevalência em países como Portugal e no continente Africano esse número seja superior. Amiloidose sistêmica pode ser dividida em primária, secundária e familiar, sendo a última a mais prevalente. Trata-se de uma doença de caráter degenerativo, multissistêmica, incapacitante com evolução fatal em 10 a 15 anos. A PAF é considerada uma doença neuromuscular rara, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). As doenças neuromusculares (DNM) são caracterizadas por comprometimento muscular progressivo, levando a perda da deambulação, dificuldades para condução em cadeira de rodas, disfagia e fraqueza da musculatura respiratória.

Entre as alterações encontradas que estão relacionadas à PAF, temos as sensitivas e motoras. O comprometimento motor é mais tardio, levando a redução da força muscular. Nem todos desenvolvem sintomas, nesses casos a mutação pode ser detectada através da presença do marcador bioquímico no soro ou da análise do DNA.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.747.276

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Descrever as características da função autonômica cardíaca em pessoas com Polineuropatia Amiloidótica Familiar.

Objetivos específicos:

1. Descrever o comportamento das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca de acordo com o estágio da doença;
2. Avaliar os marcadores da função parassimpática em pessoas com PAF;
3. Avaliar os marcadores simpáticos de pessoas com PAF;
4. Avaliar o comportamento da variabilidade da frequência cardíaca na posição deitada e na posição ortostática em portadores da PAF;
5. Comparar os marcadores da VFC nas diferentes mutações da PAF.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Os riscos relacionados à participação são tonturas e ou mal-estar após o exame. Estes riscos serão prevenidos com as seguintes condutas: o participante ao levantar da posição deitada, será sentado com o auxílio do pesquisador essa posição será mantida por 3 minutos, em seguida será mensurado a pressão arterial. Se houver queda ou aumento de 20mmhg será repetida a pressão após 3 minutos. Se permanecer estes valores será deitado o paciente e chamado o médico da equipe. Se o paciente permanecer com os sintomas, o médico e o pesquisador acompanharão o participante até uma emergência.

Poderá ocorrer o risco de constrangimento durante a realização das perguntas sociodemográficas, e a presença de sinais e sintomas. Este risco será evitado aplicando os questionários em um local reservado, por um único avaliador.

Adicionalmente há o risco de quebra sigilo dos dados. Este risco será sanado com o uso da plataforma de dados RedCap – Bahiana, esta plataforma assegura a proteção e o sigilo dos dados. Está sob a responsabilidade do pesquisador principal no período de cinco anos, após esse período as informações serão excluídas permanentemente do sistema.

Outro risco é a possibilidade de ocorrer a instabilidade emocional, ao ter o conhecimento dos resultados desfavoráveis da VFC. A comunicação destes resultados será realizada pelo médico assistente neurologista, se houver mobilização emocional este participante será acompanhado pela psicóloga do Centro de Neurociência.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA - FBDC



Continuação do Parecer: 5.747.276

Benefícios:

Os benefícios diretos de participar do protocolo de avaliação é que o paciente saberá sua condição clínica com a consulta do neurologista e seu nível de independência funcional e respostas a um teste de esforço, fornecendo base científica para que futuras propostas terapêuticas preparem programas adequados às suas condições e limitações.

Os benefícios diretos de participar da pesquisa para o participante será o conhecimento da capacidade para realizar as atividades da vida diária, como andar, tomar banho e se alimentar e o funcionamento dos batimentos cardíaco. Adicionalmente receberá um relatório com essas informações e as orientações de acordo com a sua saúde. Além disso, com esses resultados será possível planejar o seu programa de reabilitação.

Os benefícios indiretos é a publicação dos resultados da pesquisa em eventos e revistas científicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

1- Tipo de estudo:

1.1 Trata-se de um estudo de corte transversal e analítico

2. Local do Estudo: Centro de Doenças Neuromusculares, localizado no Ambulatório Bahiana Saúde da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

3.0 Período do estudo: Coleta dos dados prevista para iniciar 25 de novembro de 2022 a 29 de novembro de 2024.

4.0 População alvo do estudo: Pessoas com diagnóstico de PAF ou com mutação no gene da Transtirretina

5.0 Tamanho amostral: 50

6.0 Tipo de dados: primários

7.0 Coleta dos dados:

7.1 neurologista responsável pela admissão no centro de referência irá fazer o diagnóstico e a classificação do estágio da doença através das características clínicas. Após a consulta com o neurologista os participantes serão esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa, seus riscos e benefícios e posteriormente convidados a participarem da mesma. Caso seja aceito a sua participação será assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que garantem as normativas éticas estabelecidas pela resolução 466/12. Posteriormente será aplicada a ficha de avaliação e realizado o exame de análise da VFC.

Os pesquisadores informam que utilizaram as consultas de rotina para coleta dos dados.

Todos os pacientes inicialmente serão entrevistados pelo pesquisador principal, onde será

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)2101-1921

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.747.276

realizada anamnese, coletado dados antropométrico como peso, altura, idade, e aplicado a escala COMPASS 31. Para coleta da VFC será utilizada o cardiofrequencímetro PolarH10®(Polar, Electro, Oy, Kempele, Finland) com uma frequência de amostragem de 1000Hz, já validado pela literatura. O dispositivo será conectado via Bluetooth® ao aplicativo ELITE HRV, conforme amplamente utilizado na prática clínica e validado por diversos estudos científicos.

Os voluntários permanecerão na posição supina por 10 minutos, luz ambiente e som reduzidos, temperatura confortável e orientados a permanecerem com olhos fechados, em silêncio, respirando normalmente durante toda a avaliação. Após avaliação o paciente será colocado na posição em ortostase e após 1 minuto nesta posição será feito a coleta da VFC por mais 4 minutos. Os dados coletados serão transportados por e-mail e analisados no software Kubios HRV Standard 3.5.

Os índices da VFC utilizadas para análise da função autonômica cardíaca serão: FCmax, FCmin, delta da FC repouso, RMSSD, SDNN, PNN50, RR triangular index, PNS index, SNS index, LF(ms2), HF(ms2), LF(n.u), HF(n.u), Total Power (ms2), LF/HF ratio, SD1, SD2, Entropia aproximada, Detrended Fluctuation Analysis (DFA).

Será assegurado sigilo quanto à identificação do participante e os dados ficarão sob a responsabilidade do pesquisador armazenado na plataforma RedCap – Bahiana, no período de cinco anos, após esse período as informações serão excluídas permanentemente do sistema.

Critérios de inclusão:

Serão incluídas as pessoas com diagnóstico de PAF ou com mutação no gene da Transtirretina, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos.

Critérios de exclusão:

Serão excluídos aqueles que apresentem dificuldades de compreensão ou execução do exame proposto, portadores de dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis e aqueles que apresentem mais de 5% de batimentos ectópicos durante a coleta da VFC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: Presente assinada por Prof Atson Fernandes em 15/08/2022

Carta de anuência: Presente assinada por Bruno Bezerril Andrade em 06 de agosto de 2022.

Cronograma: Presente e adequado.

TCLE: Reapresentado, com o devido ajuste.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274
Bairro: BROTAS **CEP:** 40.285-001
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br

Continuação do Parecer: 5.747.276

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após REANÁLISE deste protocolo de pesquisa embasada na Res 466/12 do CNS/MS e documentos afins e diante do atendimento pleno do mesmo em relação às pendências assinaladas no Parecer Consubstanciado de nº 5.741.028, indica-se a aprovação do mesmo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1980290.pdf	05/11/2022 17:41:02		Aceito
Outros	05112022_Resposta_CEP_Projeto_VFC.doc	05/11/2022 17:39:58	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	05112022TCLE_VFC_ATUAL.docx	05/11/2022 17:38:24	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	05112022ProjetoPesquisa_ATUAL.docx	05/11/2022 17:37:36	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoPesquisa_ATUAL.docx	13/10/2022 11:58:12	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VFC_ATUAL.docx	13/10/2022 11:45:52	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Outros	13102022_Resposta_CEP_Projeto_VFC.doc	13/10/2022 11:44:37	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.docx	18/08/2022 21:35:56	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_VFC.docx	18/08/2022 20:45:28	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

CEP: 40.285-001

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 5.747.276

Outros	Carta_anuencia.pdf	17/08/2022 17:59:08	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito
Folha de Rosto	NucleodePesquisaeAssinado.pdf	17/08/2022 17:38:50	CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 08 de Novembro de 2022

Assinado por:
Noilton Jorge Dias
(Coordenador(a))

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.285-001

Telefone: (71)2101-1921

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Memorial

Publicação de artigo científico internacional sobre tema do mestrado

European Journal of Medical Genetics 65 (2022) 104524



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg



Involvement of cranial nerves in ATTR Ile127Val amyloidosis

Jemima A. da Silva Batista^{a,b,c,d,*}, Luiza R. Carrera^c, Adriele R.F. Viriato^c,
Marco Antônio C. Novaes^e, Renato José L. de Moraes^b, Francisco T.O. Oliveira^c,
Wilson Marques Jr.^d, Marcela Câmara Machado- Costa^c

^a Federal University of Vale do São Francisco, Petrolina, Pernambuco, Brazil

^b Estácio College, Juazeiro, Bahia, Brazil

^c Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Bahia, Brazil

^d São Paulo State University, School of Medicine of Ribeirão Preto, Brazil

^e Sao Rafael Hospital, Brazil



Participação em congressos regionais, estaduais e locais na qualidade de palestrante sobre VFC, doenças neuromusculares e reabilitação cardiorrespiratória.



ASSOBRAFIR
Associação Brasileira de Fisioterapia Respiratória, Fisioterapia Cardiovascular e Fisioterapia em Terapia Intensiva

Certificamos que

FRANCISCO TIAGO OLIVEIRA DE OLIVEIRA

Participou do **IV SUDEFIR - Congresso do Sudeste de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR**, realizado nos dias 27 e 28 de outubro de 2023, no Centro de Convenções do Sheraton Vitória Hotel, em Vitória/ES, na qualidade de **Palestrante** da atividade **MESA REDONDA - MESA REDONDA SOBRE VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA** com o tema **O QUE É? COMO AFERIR?**.

Vitória, 28 de outubro de 2023.

Validação
Online



Código: QpVfIKM5w

Dr. Daniel da Cunha Ribeiro
Presidente da ASSOBRAFIR

Dr. Mauricio Bona Gracelli
Diretor da Regional Espírito Santo

Dra. Fernanda de Códorba Lanza
Diretora-científica da ASSOBRAFIR

Participação de evento regional sobre abordagem fisioterapêutica nas DNM



Certificamos que

FRANCISCO TIAGO OLIVEIRA DE OLIVEIRA

Participou do **IV SUDEFIR - Congresso do Sudeste de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR**, realizado nos dias 27 e 28 de outubro de 2023, no Centro de Convenções do Sheraton Vitória Hotel, em Vitória/ES, na qualidade de **Palestrante** da atividade **MESA REDONDA - MESA REDONDA SOBRE ASSISTÊNCIA FISIOTERAPÊUTICA NAS DOENÇAS NEUROMUSCULARES** com o tema **AVALIAÇÃO RESPIRATÓRIA**.

Vitória, 28 de outubro de 2023.

Validação Online



Código:K2N7pHT0wD

Dr. Daniel da Cunha Ribeiro
Presidente da ASSOBRAFIR

Dr. Maurício Bona Gracelli
Diretor da Regional Espírito Santo

Dra. Fernanda de Códorba Lanza
Diretora-científica da ASSOBRAFIR

15 E 16 DE OUTUBRO DE 2022
9º CONGRESSO GOIANO
DE FISIOTERAPIA CARDIOVASCULAR, RESPIRATÓRIA
E TERAPIA INTENSIVA DA ASSOBRAFIR



CERTIFICADO

Certificamos que

FRANCISCO TIAGO OLIVEIRA DE OLIVEIRA

inscreveu-se e participou do **9º Congresso Goiano de Fisioterapia Cardiovascular, Respiratória e Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR e 4º Meeting de Gestão em Fisioterapia do Estado de Goiás**, realizados nos dias 15 e 16 de outubro de 2022, presencialmente, no Sicoob UniCentro Br, com carga horária total de 10 horas. Promoção: Regional Goiás

Goânia | GO, 16 de outubro de 2022.

Validação Online



Código: {chave_certificacao}

Dr. Daniel da Cunha Ribeiro
Presidente da ASSOBRAFIR

Dr. Leonardo Lopes do Nascimento
Diretor da Regional Goiás da ASSOBRAFIR

Dra. Fernanda de Códorba Lanza
Diretora-científica da ASSOBRAFIR

Orientações de TCC durante o curso do mestrado

CERTIFICADO



Certificamos que *Prof.^o Francisco Tiago Oliveira de Oliveira* orientou em 2023, o Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, em Medicina, da aluna Nathalia Sampaio Pina, que tem como título “A composição corporal e o desempenho funcional em adultos pós Covid-19: um estudo transversal”.

Salvador, 12 de julho de 2023.

Prof. Dr. Humberto de Castro Lima Filho
Coordenador do Curso
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Este documento foi assinado digitalmente por Vera Lucia Martins Do Rosario.
Para verificar as assinaturas vá ao site <https://bahianaeducacao.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código 8FBD-E242-2125-63F1.

CERTIFICADO



Certificamos que *Prof.^o Francisco Tiago Oliveira de Oliveira* orientou em 2023, o Trabalho de Conclusão de Curso – TCC, em Medicina, da aluna Victoria Fontes Fernandes Ribeiro, que tem como título “Rastreamento do risco da sarcopenia pós-Covid-19 através do Sarc-F: um estudo transversal”.

Salvador, 12 de julho de 2023.

Prof. Dr. Humberto de Castro Lima Filho
Coordenador do Curso
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Este documento foi assinado digitalmente por Vera Lucia Martins Do Rosario.
Para verificar as assinaturas vá ao site <https://bahianaeducacao.portaldeassinaturas.com.br> e utilize o código CODE-C9E6-6614-AB60.

Participação como banca de TCC no curso de graduação em Fisioterapia e Programa de residência em terapia intensiva.

CERTIFICADO



Certificamos que *Francisco Tiago Oliveira de Oliveira* participou como membro da Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso – TCC, em Fisioterapia, do aluno Jeferson Meneses dos Santos, sobre o tema “Eficácia do treino muscular inspiratório na dispneia em indivíduos com DPOC: uma revisão sistemática”, apresentado no dia 30 de novembro de 2022, na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Membros da banca: Bruno Goes e Cristiane Maria Carvalho Costa Dias.

Salvador, 27 de janeiro de 2023.

Prof.ª Luciana Ribeiro Bilitário
Coordenadora do Curso
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Este documento foi assinado digitalmente por Vera Lucia Martins Do Rosario. Para verificar as assinaturas vá ao site <https://bahianaeducacao.portfolliaassinaturas.com.br> e utilize o código 04DA-4D54-B2A6-5AE5.

