

## Frequência Cardíaca e sua Variabilidade por Meio da Análise Espectral em Idosos com Hipotensão Ortostática: Estudo de Caso-Controle

*Heart Rate and its Variability Assessed by Spectral Analysis in Elderly Subjects with Orthostatic Hypotension: A Case-Control Study*

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Carlos Eduardo de Souza Miranda, Maira Tonidandel Barbosa, Maria Aparecida Camargos Bicalho

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A prevalência de hipotensão ortostática (HO) aumenta com a idade e está relacionada a alterações da regulação autonômica da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC).

**Objetivos:** Avaliar a FC e variabilidade da FC (VFC) em idosos com HO e verificar os preditores de HO.

**Métodos:** foram avaliados 105 pacientes, com idade  $\geq 60$  anos, 39 com HO (grupo caso) e 66 sem HO (grupo controle), pareados por idade. Foram submetidos à avaliação clínica, eletrocardiograma, exames de bioquímica e monitoramento pelo Holter para análise espectral da VFC (transformação de Fourier), na posição supina e em ortostatismo, para detectar os componentes de baixa frequência (LF), de alta frequência (HF) e sua relação LF/HF.

**Resultados:** A mediana de idade foi de 73,0 anos, 64 dos pacientes eram mulheres. Em toda a população, com a mudança de posição, houve redução do HF (133,0 versus 76,0  $\text{ms}^2$ ,  $p = 0,001$ ) e aumento da relação LF/HF (1,6 vs 2,1;  $p < 0,001$ ), sem alteração quanto à mediana do componente LF (233,0 versus 218,0  $\text{ms}^2$ ,  $p = 0,080$ ). Quando comparado o grupo caso ao grupo controle, houve diferença quanto às medianas da FC nas posições supina (62,0 vs 69,0 bpm,  $p = 0,001$ ) e do componente LF na posição supina (157,0 no grupo caso vs 275,0  $\text{ms}^2$  no grupo controle,  $p = 0,014$ ). Quanto ao gênero, o coeficiente de Spearman foi de 0,27 entre os grupos. Pela análise multivariada, a FC na posição supina foi a variável independente para a ocorrência de HO ( $p = 0,001$ - IC95% = -0,022 e -0,006). Pela curva de operação característica, o melhor ponto de corte para FC foi de 61 bpm, com sensibilidade de 77,3%, especificidade de 51,3%, valor preditivo positivo de 61,3%, e o valor preditivo negativo de 69,3%. A razão de chance foi de 3,23 para HO entre os pacientes com FC  $< 61$  bpm.

**Conclusões:** Houve menor valor do LF e da FC na posição supina entre os pacientes com HO, sem influência da idade e do gênero. O preditor independente para HO foi a FC na posição supina, a qual apresentou uma razão de chance de 3,23 se inferior a 61 bpm. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Palavras-chave:** Frequência Cardíaca; Hipotensão Ortostática; Acidentes por Quedas; Síncope; Idoso; Tontura.

### Abstract

**Background:** The prevalence of orthostatic hypotension (OH) increases with age and is associated with changes in autonomic regulation of blood pressure (BP) and heart rate (HR).

**Objective:** to assess HR and HR variability (HRV) in elderly subjects with OH and determine OH predictors.

**Methods:** a total of 105 patients aged  $\geq 60$  years, 39 with OH (case group) and 66 without OH (control group) (age-matched) were studied. Patients underwent clinical assessment, electrocardiogram, biochemistry tests and Holter monitoring for spectral analysis of HRV (Fourier transform) in the supine and orthostatism positions to identify low frequency (LF) and high frequency (HF) components, as well as the LF/HF ratio.

**Results:** median age was 73.0 years, 64 patients were women. In all participants, there was a reduction in HF (133.0 versus 76.0  $\text{ms}^2$ ,  $p = 0.001$ ) and increase in LF/HF (1.6 vs 2.1;  $p < 0.001$ ) and no change in LF (233.0 versus 218.0  $\text{ms}^2$ ,  $p = 0.080$ ). Between-group comparisons revealed significant differences in the median values of HR in the supine position (62.0 vs. 69.0 bpm,  $p = 0.001$ ) and LF in the supine position (157.0 in case group vs. 275.0  $\text{ms}^2$  in the control group,  $p = 0.014$ ). Spearman's correlation coefficient of 0.27 was found between the groups. Multivariate analysis revealed that HR in the supine position was an independent variable for OH ( $p = 0.001$ - 95%CI = -0.022 and -0.006). Using the operating characteristic curve, the best cutoff point was 61 bpm, with a sensitivity of 77.3% and specificity of 51.3%, positive predictive value of 61.3%, and negative predictive value 69.3%. Odds ratio was 3.23 for OH in patients with a HR lower than 61 bpm.

**Conclusions:** lower LF and HR in the supine position were found in patients with OH, regardless of age and gender. The independent predictor for OH was HR in the supine position, with an odds ratio of 3.23 for values lower than 61 bpm. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

**Keywords:** Heart Rate; Hypotension, Orthostatic; Accidental Falls; Syncope; Aged; Dizziness.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva •

Avenida Prof. Alfredo Balena, 190, sala 246, Centro, Belo Horizonte, MG - Brasil

E-mail: roselisboa@cardiol.br, roselisboa@uol.com.br

Artigo recebido em 02/05/2017, revisado em 12/10/2017, aceito em 09/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180043

## Introdução

Hipotensão ortostática (HO) ou postural clássica é definida como a queda sustentada de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica e/ou a queda de pelo menos 10 mmHg na diastólica dentro de três minutos ao assumir a posição ortostática.<sup>1,2</sup> A HO tem sido associada a quedas, pré-síncope, síncope, comprometimento funcional dos idosos, e a eventos cardiovasculares, com aumento da mortalidade.<sup>3-5</sup> Sua prevalência é de 6 a 35%,<sup>4</sup> atingindo 41% naqueles com pelo menos 80 anos de idade.<sup>6</sup>

Com o avançar da idade, há alterações na regulação autonômica da frequência cardíaca (FC) e dos níveis pressóricos. Mulheres de meia idade apresentam uma dominância parassimpática e homens apresentam dominância simpática, porém estas diferenças desaparecem após os 50 anos, com predomínio do simpático.<sup>7</sup> Os idosos também apresentam um aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina e diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos. Há redução da resposta vasomotora mediada pelos receptores alfa, com menor capacitância venosa dos membros inferiores, além da redução da resposta do barorreflexo, também atribuída à perda da elasticidade com rigidez das artérias.<sup>8,9</sup> Toda essa complexa alteração da regulação resulta em disfunção autonômica e pode causar HO.

Para análise do sistema nervoso autônomo, o qual está implicado na fisiopatologia da HO, pode ser feita a mensuração da variabilidade da FC (VFC) pelo sistema Holter,<sup>10</sup> método não invasivo e de baixo custo.

Estudos sobre o sistema nervoso autônomo, como o estudo de barorreflexo utilizando o teste de inclinação, foram realizados em idosos hipertensos e normotensos, sem comprometimento cognitivo, em comparação à população de jovens. Esses estudos incluíram até 80 idosos, com 64 entre os hipertensos.<sup>11-13</sup> O estudo maior, com população de 362 voluntários, incluiu 38 homens e 51 mulheres entre 57 e 88 anos de idade,<sup>13</sup> mas os autores não especificaram o exato número de idosos. À vista disso, este estudo tem como objetivos verificar o comportamento da FC e de sua variabilidade, por meio da análise espectral, com a mudança de postura em idosos, e analisar os preditores de HO.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e transversal. A população foi constituída por 105 pacientes, com idade igual ou superior a 60 anos, incluídos entre fevereiro de 2013 a agosto de 2014, provenientes do ambulatório. Foram excluídos pacientes com demência, doenças neurológicas associadas à disfunção autonômica, institucionalizados, pacientes em ritmo de fibrilação atrial persistente ou permanente, em ritmo de marca-passo artificial e em uso de fármaco antiarrítmico das classes I, III e IV da classificação de Vaughan Williams, além de digoxina.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para planejamento amostral, foram considerados os dados de teste monocaudal, com nível de significância de 5% e poder de teste de 90%, número de controles por caso de 2:1 e proporção de HO de 30%, e com pareamento por idade entre os grupos com e sem HO. Foram constituídos dois grupos; o grupo-caso, composto de 39 pacientes com HO, e o grupo-controle, composto de 66 pacientes sem HO.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, a exames de patologia clínica, ao eletrocardiograma de 12 derivações, e à mensuração da pressão arterial (PA) na posição supina, no 5º min de repouso, e ao 3º min do ortostatismo ou antes, caso apresentassem sintomas de HO (segundo condições estabelecidas pela literatura<sup>2</sup>), sob monitoramento pelo sistema Holter. As medidas foram realizadas em uma sala climatizada, no período da tarde, com intervalo de pelo menos duas horas após o almoço, excluindo, assim, hipotensão pós-prandial. O monitoramento pelo sistema Holter foi feito por meio de multicardiógrafo digital marca Cardioflash, modelo com três canais (V1 e V5 modificados e DIII), versão 1.0, na posição supina e em ortostatismo, durante o período de 15 e 10 minutos, respectivamente, para análise da VFC no domínio da frequência pela transformação de Fourier. Foram calculadas as medidas dos componentes de alta frequência (HF), que indica a atividade parassimpática, e de baixa frequência (LF), que indica, principalmente, a atividade simpática, e a relação LF/HF.<sup>10</sup> Tal avaliação foi feita após adequada edição manual dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias. As medidas foram obtidas durante cinco minutos, no 10º min da posição supina e no 5º min da posição ortostática. Os resultados da análise espectral foram expressos em ms<sup>2</sup>.

Foram também calculados os escores de risco cardiovascular de Framingham<sup>14</sup> e de PROCAM,<sup>15</sup> a partir de dados clínicos e de exames laboratoriais. Estes últimos incluíram as dosagens plasmáticas do colesterol e suas frações, dos triglicerídeos, além da glicemia de jejum.

## Análise estatística

Para análise dos dados, foi utilizado o programa *International Business Machines (IBM) Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics 19*. Os resultados foram expressos em números e proporção, para as variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão, para variáveis contínuas. O teste do qui-quadrado e o de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para estudar possíveis associações entre variáveis categóricas. Não foi feito teste para verificar a normalidade dos dados. Para comparação entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Com o objetivo de verificar a correlação entre variáveis categóricas, foi utilizado o coeficiente de Spearman. O teste de Wilcoxon foi empregado para comparar os dois períodos dos componentes da análise espectral da VFC (posição supina e em ortostatismo). A análise multivariada por *stepwise* foi utilizada para verificar as variáveis preditoras de HO, considerando-se as variáveis que na análise univariada apresentaram valor de  $p \leq 0,10$ . Foi feita análise da curva de operação característica para a variável estável resposta postural. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

## Resultados

### Características gerais da população

A média e a mediana de idade dos pacientes foram de 71,9 e 73,0 anos, respectivamente, sendo 64 pacientes (61% da população) do gênero feminino. As variáveis clínicas da população estudada estão dispostas na Tabela 1.

Em relação aos fatores de risco cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia foram os mais frequentes, presentes em 80 (76,2% da população) e em 42 (40%) pacientes, respectivamente. Diabetes esteve presente em 17,1% dos pacientes.

Para o tratamento da HAS, os diuréticos tiazídicos foram os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados; 42 pacientes (40% da população) os utilizavam de forma isolada ou em associação com outras medicações anti-hipertensivas. Com distribuição semelhante de uso, seguiram-se os bloqueadores dos receptores da angiotensina (29,8%), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECA - (28,6%) e os betabloqueadores (27,6%). Estavam em uso de antagonistas de cálcio (amlodipina ou nifedipina) 14,3% dos pacientes.

Sintomas caracterizados pela história prévia de tontura, queda, pré-síncope e/ou síncope foram relatados por 64 pacientes (61% da população).

Ao eletrocardiograma, foi detectado distúrbio de condução pelo ramo direito em 9,5% dos pacientes, com média dos intervalos PR de 166,9 ms (variando de 120 a 280) e do QT de 403,0 ms (variando de 320 a 520).

### Comparação entre os grupos caso e controle

Considerando a média e a mediana de idade, não houve diferença entre os grupos (73,5 ± 8,0 anos e 74,0 anos,

respectivamente, no grupo-caso *versus* 71,0 ± 6,8 anos e 72,0 anos, no grupo-controle, com  $p = 0,119$ ). Quanto ao gênero, houve diferença significativa entre os grupos (56,4% de homens no grupo-caso *versus* 27,8% de homens no grupo-controle,  $p = 0,005$ ). Não houve correlação entre essas duas variáveis (coeficiente de correlação de Spearman de 0,274).

Outros dados de comparação entre os grupos caso e controle estão dispostos na Tabela 2. Nenhum paciente apresentou tontura, pré-síncope ou síncope em ortostatismo por ocasião da medida da PA. Não houve diferença considerada anormal na medida da PA entre os membros superiores na posição sentada.

Em relação aos sintomas prévios, caracterizados por tontura, pré-síncope e síncope, houve diferença entre os grupos (77% no grupo-caso *versus* 51,5% no grupo-controle,  $p < 0,001$ ). Entretanto, não houve diferença na média ou mediana de idade entre os pacientes com e sem sintomas prévios (71,4 ± 7,4 anos, 72,0 anos *versus* 72,7 ± 7,8 anos, 74,0 anos; respectivamente, com  $p = 0,38$ ), assim como não houve diferença em relação à PA na posição supina.

No tocante à comorbidade HAS, não houve diferença entre os grupos caso e controle ( $p = 0,54$ ). No grupo-controle, 49 pacientes (74,2%) eram hipertensos e no grupo-caso, 31 pacientes (79,4%). Não houve diferença entre os grupos em relação à frequência de diabetes (sete pacientes do grupo-caso e 11 do grupo-controle eram diabéticos;  $p = 0,86$ ). Também não houve diferença entre os grupos quanto à frequência de doença arterial coronariana, detectando-se 5% no grupo-caso e 9% no grupo-controle, todos estáveis e sem dor torácica.

Quanto aos principais grupos de anti-hipertensivos utilizados, constatou-se diferença apenas em relação ao uso de IECA (41,0% no grupo-caso *versus* 21,2% no grupo-controle, com  $p = 0,030$ ).

Tabela 1 – Variáveis antropométricas e clínicas dos pacientes estudados

Variáveis	Mediana	Intervalo interquartil Q1 – Q3	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	73,0	65,5 – 77,0	60,0	91,0
Peso (kg)	62,0	56,0 – 72,0	44,0	102,0
Altura (m)	1,58	1,51 – 1,62	1,41	1,80
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,7	22,5 – 29,7	17,8	40,9
CC (cm)	87,3	80,3 – 96,0	68	116
FC supina (bpm)	68,0	60,0 – 76,0	38,0	105,0
FC ortostática (bpm)	72,0	64,0 – 80,0	44,0	109,0
PAS supina (mmHg)	140,0	127,0 – 152,0	92,0	196,0
PAD supina (mmHg)	80,0	75,0 – 87,0	60,0	104,0
PAS ortostática (mmHg)	130,0	120,0 – 142,0	60,0	220,0
PAD ortostática (mmHg)	80,0	70,0 – 90,0	30,0	100,0
PAS sentado (mmHg)	135,0	120,0 – 150,0	100,0	194,0
PAD sentado (mmHg)	80,0	70,0 – 90,0	60,0	106,0

IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.

**Tabela 2 – Comparação entre os grupos quanto às frequências cardíacas, às pressões arteriais e aos escores de risco cardiovascular**

Variáveis	Grupo-caso Mediana (Q1 – Q3)	Grupo-controle Mediana (Q1 – Q3)	Valor de p
FC supina (bpm)	62,0 (57,0 – 72,0)	69,0 (63,5 – 76,0)	0,001
FC ortostatismo (bpm)	67,0 (60,0 – 76,0)	75,0 (68,0 – 80,0)	0,006
PAS supina (mmHg)	140,0 (130,0 – 160,0)	135,0 (125,8 – 150,0)	0,189
PAD supina (mmHg)	80,0 (70,0 – 90,0)	80,0 (78,0 – 86,0)	0,543
PAS ortostatismo (mmHg)	120,0 (110,0 – 135,0)	136,5 (120,0 – 146,2)	0,001
PAD ortostatismo (mmHg)	72,0 (60,0 – 84,0)	80,0 (77,3 – 90,0)	0,001
Escore de Framingham	15,5 (6,0 – 24,3)	12,0 (6,0 – 17,0)	0,063
Escore PROCAM	10,6 (5,01 – 21,4)	11,0 (5,0 – 16,8)	0,537

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio. Teste de Mann-Whitney ; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.

### Variabilidade da frequência cardíaca

As medianas (com intervalos interquartis de 25% e 75%) dos componentes da VFC de toda a população na posição supina foram LF 233,0 ms<sup>2</sup> (130,5 e 422,5), HF 133,0 ms<sup>2</sup> (62,0 e 347,5), LF/HF 1,6 (0,8 e 3,0), e na posição ortostática foram LF 218,0 ms<sup>2</sup> (110,5 e 359,7); HF 76,0 ms<sup>2</sup> (32,0 e 227,0) e LF/HF de 2,1 (1,1 e 4,8). Após comparação desses valores entre as posições supina e ortostática pelo teste de Wilcoxon, não houve diferença em relação ao componente LF (p = 0,080), existindo, contudo, diferença relacionada ao componente HF (p = 0,001) e à relação LF/HF (p < 0,001).

Quanto à comparação dos valores absolutos dos componentes da VFC entre os grupos caso e controle, feita pelo teste de Mann-Whitney, a única variável que apresentou diferença significativa foi o LF na posição supina (Tabela 3). Devido ao intervalo dos dados da VFC, foi feita a transformação logarítmica dos valores dos componentes da VFC, mantendo-se os mesmos valores de p. Para análise do comportamento da VFC com a mudança de posição, foi feita a comparação entre as medianas das diferenças dos componentes LF entre os grupos caso e o controle (ou seja, entre a posição supina e ortostática – mediana de -0,27 ms<sup>2</sup>) pelo teste de Mann-Whitney (p = 0,43). Em relação às medianas das diferenças do componente HF e da relação LF/HF, os valores foram 33,0 ms<sup>2</sup> e 0,53, respectivamente, e os valores de p das respectivas comparações 0,74 e 0,94.

As Figuras 1 e 2 representam a análise dos componentes da VFC nas posições supina e ortostática, respectivamente, de um paciente com HO. As Figuras 3 e 4 representam a análise dos componentes da VFC nas posições supina e ortostática de um paciente sem HO.

### Análise multivariada por stepwise

Para a análise multivariada, foram consideradas as variáveis que apresentaram p ≤ 0,10 na análise univariada, em relação à HO. Assim, as variáveis consideradas foram gênero, uso de IECA, presença de sintomas prévios, FC, componente LF e relação LF/HF nas posições supina e ortostática, e escore de Framingham.

A variável independente com significância estatística foi a FC na posição supina, com p = 0,001 e intervalo de confiança de 95% com limite inferior de -0,022 e superior de -0,006.

### Análise da curva de operação característica

Utilizando a análise da curva de operação característica para a variável estável resposta postural sem HO e considerando a variável FC na posição supina, foi obtida a área abaixo da curva de 0,70 (Figura 5), com p = 0,001 (intervalo de confiança de 95%: 0,595-0,796). O melhor ponto de corte foi de 61 bpm, com sensibilidade de 77,3% e especificidade de 51,3%. O valor preditivo positivo foi de 61,3% e o valor preditivo negativo foi de 69,3%. A razão de chance foi de 3,23 para HO entre os pacientes com FC < 61 bpm.

### Discussão

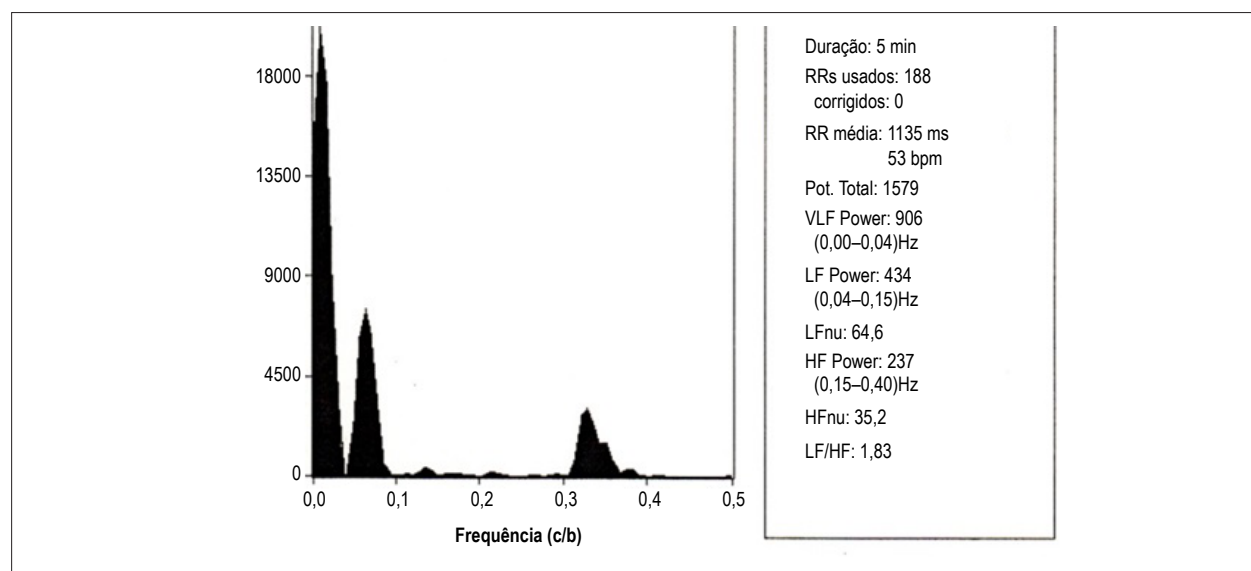
O principal achado deste estudo foi que a FC na posição supina representou um preditor independente para a ocorrência de HO na população estudada, não sendo qualquer dos componentes da VFC. A mediana da FC na posição supina foi significativamente menor no grupo-caso quando comparada à mediana da FC do grupo-controle, na mesma posição. Apesar de essa variável ser preditora da ocorrência de HO, com razão de chance de 3,23 para pacientes com FC < 61 bpm, ela não foi considerada bom teste diagnóstico, conforme comprovado por meio da análise da curva de operação característica.

O aumento da idade representa um dos principais fatores preditores para a ocorrência de HO. Alterações relacionadas à regulação autonômica da PA e da FC explicam essa correlação. O aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina, a diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos e as reduções da resposta vasomotora mediada pelos receptores alfa, da resposta do barorreflexo e do tônus parassimpático resultam em mais ocorrência de HO na população idosa.<sup>8,9</sup> Assim, enquanto aproximadamente 5% dos adultos de meia-idade apresentam HO,<sup>16</sup> a frequência aumenta para até 41% naqueles com pelo menos 80 anos de idade.<sup>6</sup> No presente estudo, foi feito pareamento de idade entre os pacientes com e sem HO, e todos apresentavam pelo menos 60 anos. Dessa forma, não ocorreu interferência dessa variável nos resultados observados.

**Tabela 3 – Comparação entre os grupos caso e controle quanto à análise espectral da frequência cardíaca**

Variáveis	Grupo-caso Mediana (Q1 – Q3)	Grupo-controle Mediana (Q1 – Q3)	Valor de p
LF supina (ms <sup>2</sup> )	157,0 (83,6 – 323,3)	275,0 (164,0 – 439,5)	0,014
HF supina (ms <sup>2</sup> )	111,0 (50,5 – 368,5)	141,0 (65,0 – 342,5)	0,873
LF/HF supina (ms <sup>2</sup> )	1,5 (0,7 – 2,4)	1,8 (0,9 – 4,1)	0,054
LF ortostatismo (ms <sup>2</sup> )	161,5 (71,5 – 333,6)	242,0 (128,5 – 375,0)	0,075
HF ortostatismo (ms <sup>2</sup> )	66,0 (29,0 – 229,5)	91,0 (33,5 – 247,1)	0,898
LF/HF ortostatismo (ms <sup>2</sup> )	1,8 (1,0 – 3,3)	2,4 (1,2 – 6,1)	0,096

DP: desvio padrão; LH: *low frequency*; HF: *high frequency*; LH/HF: relação entre os componentes; ms: milissegundos. Teste de Mann-Whitney; Q1: 25º percentil; Q3: 75º percentil.



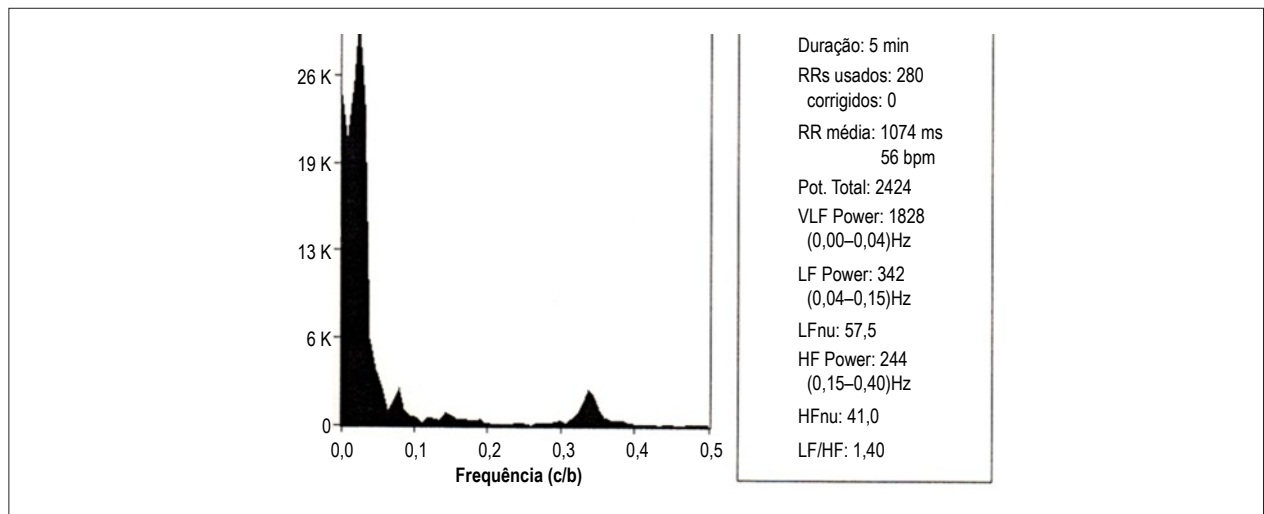
**Figura 1 – Análise espectral de paciente masculino de 67 anos, com hipotensão ortostática, na posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; LF: low frequency; HF: high frequency; HFnu: HF normalized unit.**

Estudos prévios apresentaram resultados distintos quanto à prevalência de HO e sua associação com o gênero, conforme a faixa etária e o cenário de investigação. Em pesquisa feita na década de 1990, Rutan et al.,<sup>17</sup> avaliaram uma população de 5201 idosos ( $\geq 65$  anos), na qual a prevalência de HO foi de 18,2%, não sendo identificada diferença entre os gêneros. Entre pacientes hospitalizados por HO, a proporção foi maior nos homens, com 55,3% na faixa etária de 65 a 74 anos, porém houve 54% de mulheres entre os pacientes com idade  $\geq 75$  anos, com número total de 15 858 internações por HO durante um ano.<sup>18</sup> Na população analisada, houve predomínio de homens no grupo de pacientes com HO, porém o coeficiente de correlação de Spearman foi de 0,27, ou seja, de pequena magnitude, permitindo interpretar que não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao gênero. Além disso, o gênero não foi preditor de HO na análise multivariada.

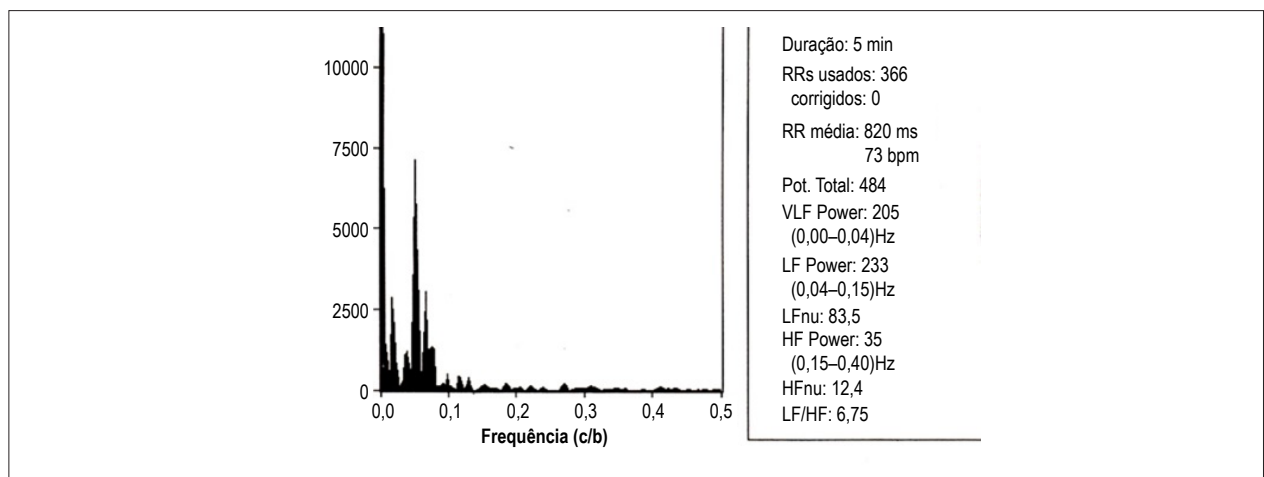
Estudos demonstram a importância da elevação da FC na posição ortostática, sua associação com maior atividade simpática e com maior tolerância ortostática.<sup>19</sup> Contudo, o papel da FC

na posição supina em pacientes portadores de HO ainda não foi bem estabelecido. Alterações do tônus autonômico,<sup>13</sup> assim como a disfunção do nó sinusal,<sup>20</sup> podem estar relacionadas à redução da FC supina em pacientes idosos, independentemente da existência de HO. Na população estudada, quando analisada essa variável, a mediana da FC supina do grupo caso foi significativamente menor do que a do grupo controle. Além das possíveis alterações já descritas, outro fator que poderia estar relacionado à diferença entre os grupos seria o uso de betabloqueadores. Esses fármacos apresentam efeito cronotrópico negativo, causando redução da FC.<sup>21</sup> Porém, no presente estudo, não houve diferença entre os grupos em relação ao uso da maioria desses fármacos. Houve diferença quanto ao uso de IECA, os quais diminuem a resistência vascular, entretanto, sem efeito importante sobre a FC, apesar da recuperação do tônus parassimpático com o fármaco em pacientes hipertensos.<sup>22</sup>

Diante disso, a análise da VFC foi importante para o estudo do comportamento da FC supina nos idosos com HO. Com a mudança de posição, em toda a população, houve diminuição do componente HF e aumento da relação LF/HF,



**Figura 2** – Análise espectral de paciente masculino de 67 anos, com hipotensão ortostática, (mesmo da Fig. 1) na posição ortostática, demonstrando queda do componente low frequency (LF) e da relação LF/ high frequency (HF) em relação à posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; HFnu: HF normalized unit.



**Figura 3** – Análise espectral de paciente feminina de 62 anos, sem hipotensão ortostática, na posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; LF: low frequency; HF: high frequency; HFnu: HF normalized unit.

como esperado,<sup>10</sup> mas sem aumento do componente LF. Há declínio do barorreflexo e da VFC com a idade em ambos os gêneros, o que resulta em disfunção autonômica.<sup>6,8,13</sup> Tem sido descrita a curva em “U” sobre o comportamento da VFC, com sua diminuição com a idade e nadir na 6ª ou 7ª década de vida, implicando em longevidade a partir daquelas décadas.<sup>23-26</sup> Por isso, para evitar esse viés da idade, os grupos caso e controle do presente estudo foram pareados por idade. Há alguns estudos na literatura sobre HO e VFC,<sup>11-13,27</sup> com resultados distintos, porém com a inferência de que a disfunção autonômica e do barorreflexo estão relacionados com HO. Harrington et al.,<sup>11</sup> avaliaram o barorreflexo por meio de pletismografia digital em idosos, 75 normotensos e 64 hipertensos sem medicações, observando redução do barorreflexo, com comprometimento do componente HF.

Kawaguchi et al.,<sup>12</sup> demonstraram que houve diminuição da relação LF/HF e da perfusão cerebral realizada por espectroscopia no infravermelho entre 80 idosos, comparando com 9 jovens após ortostatismo passivo. Um estudo mais recente,<sup>27</sup> somente com pacientes hipertensos, 18 com HO e 64 sem HO, com média de idade de 74,2 anos, demonstrou que, apesar do menor volume sistólico entre aqueles com HO, não houve diferença na relação LF/HF com o ortostatismo, resultado concordante com o presente estudo. Entre 362 voluntários, sendo 89 com idade entre 57 e 88 anos, sem precisar o número de idosos, Barantke et al.,<sup>13</sup> demonstraram o declínio de todos os componentes da VFC com a idade e associação entre o LF e a função de barorreflexo, também na posição ortostática. Esta evidência de que o LF reflete a função do barorreflexo,

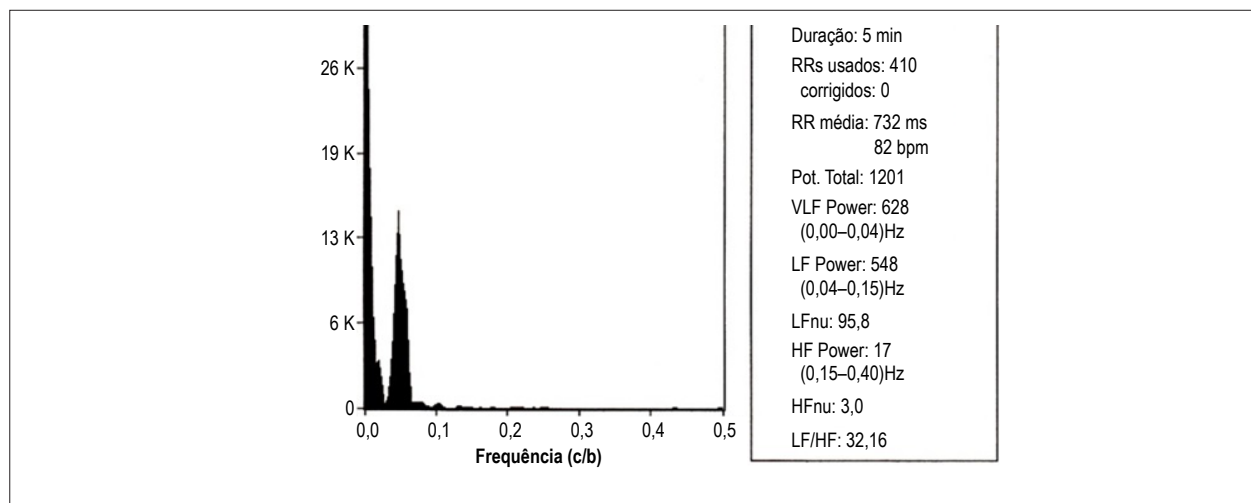


Figura 4 – Análise espectral de paciente feminina de 62 anos sem hipotensão ortostática (mesma paciente da Figura 3) na posição ortostática, demonstrando aumento do componente low frequency (LF) e da relação LF/ high frequency (HF) e diminuição do componente HF em relação à posição supina. RR: número de complexos QRS em ritmo sinusal; VLF: very low frequency; HFnu: HF normalized unit.

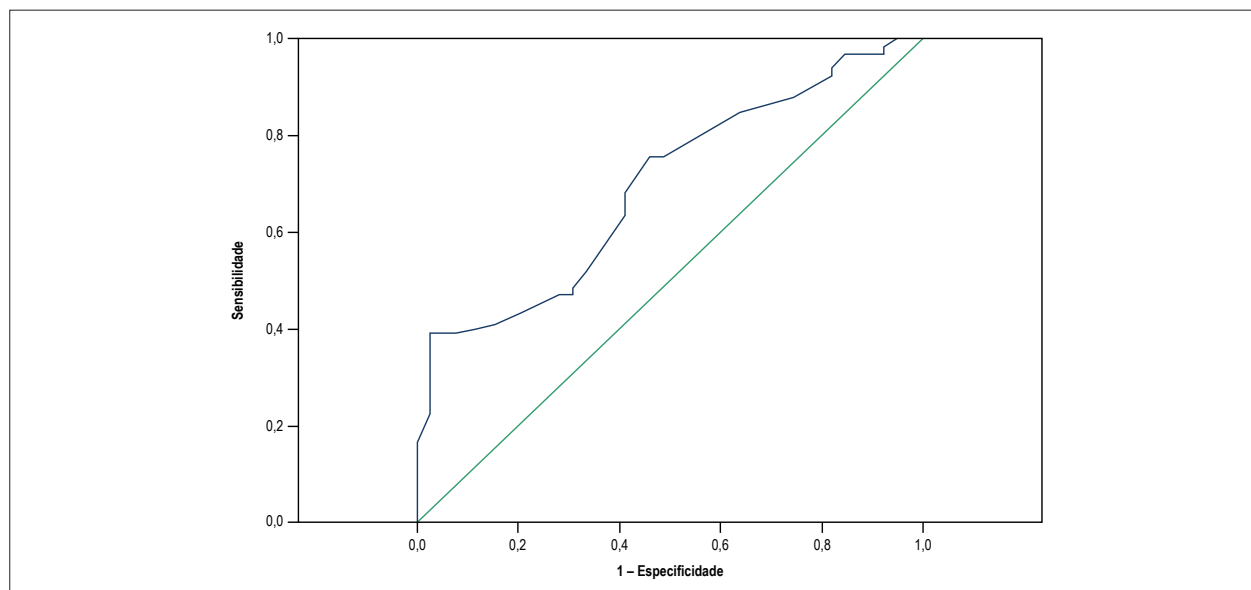


Figura 5 – Curva de operação característica para a variável frequência cardíaca na posição supina (linha em cor azul), considerando-se a variável estável resposta postural sem hipotensão ortostática.

e não a inervação simpática, a qual foi mensurada com 6-[18F] fluorodopamina, também foi demonstrada por outros autores.<sup>28,29</sup> Por conseguinte, o achado do presente estudo leva à hipótese de que a ausência de aumento da FC e do componente LF com o ortostatismo possa estar relacionada à disfunção do barorreflexo,<sup>27,30</sup> a qual predispõe à ocorrência de HO.

Os níveis pressóricos também podem influenciar a prevalência de HO. Estudos em idosos hipertensos comprovaram maior prevalência de HO naqueles com PA basal mais elevada. Gangavati et al.,<sup>31</sup> acompanharam

722 idosos e observaram que a prevalência de HO foi de 19% em hipertensos não controlados (PA  $\geq$  140/90 mmHg) e de 5% em hipertensos controlados (PA < 140/90 mmHg), ambos os grupos com média de idade de 78 anos. Achado semelhante, porém com prevalências distintas, foi demonstrado por Valbusa et al.,<sup>32</sup> ao avaliar 994 pacientes com média de idade de 88 anos. A prevalência de HO foi de 13% em hipertensos com PAS  $\leq$  140 mmHg e de 23% nos pacientes com PAS > 140 mmHg. Na população do presente trabalho, não houve diferença entre os grupos quanto aos valores basais da PA na posição supina, e tampouco em relação à frequência de pacientes hipertensos em ambos os grupos.

Outra associação relacionada com HO é o uso de medicações. Estudo com 189 pacientes com  $\geq 75$  anos e com HO, a prevalência da mesma foi de 35, 58, 60 e 65% naqueles em uso de nenhum, um, dois, três ou mais medicamentos, respectivamente. Apesar de não incluir apenas anti-hipertensivos, a hidroclorotiazida foi associada com maior prevalência de HO (65%).<sup>33</sup> Análise de coorte de 3775 mulheres com idade entre 60 e 80 anos demonstrou que o uso de três ou mais anti-hipertensivos apresentou 2,2 vezes mais chance de HO em relação ao grupo sem uso de medicação.<sup>34</sup> No presente estudo, houve diferença apenas quanto à porcentagem de uso de IECA naqueles com HO, porém, esse fármaco não foi um preditor de HO, o que pode ser explicado por sua ação na modulação autonômica.<sup>22</sup>

Em relação ao diabetes, que pode resultar em disfunção autonômica,<sup>4</sup> na população do presente estudo, sua frequência foi de 17,1%, sem diferença entre os grupos com e sem HO e, dessa forma, sem influência nos resultados.

Conforme relatado anteriormente, as manifestações clínicas da HO, que podem levar a quedas, fraturas, pré-síncope e síncope, resultam em importante comprometimento funcional na população idosa, quadro definido como síndrome da fragilidade.<sup>3-5</sup> Na presente investigação, os sintomas prévios, como tontura, pré-síncope e síncope ocorreram em maior número de pacientes do grupo-caso e, segundo a literatura, podem ser associados com a síndrome de fragilidade e menores valores de PA com o ortostatismo.<sup>4,35</sup>

Há escassa literatura sobre a associação entre fragilidade e perfil de risco de doença cardiovascular. Estudo com 1622 homens idosos, com idades entre 71 e 92 anos, demonstrou que a fragilidade esteve associada ao aumento de fatores de risco, como circunferência de cintura, perfil lipídico e HAS, apesar de semelhante prevalência desses fatores entre idosos frágeis e não frágeis. Não foram calculados os escores de risco cardiovascular, mas essa associação foi independente de doença cardiovascular estabelecida.<sup>36</sup> No presente estudo, os idosos foram avaliados quanto ao risco cardiovascular, por meio dos escores de Framingham<sup>14</sup> e de PROCAM.<sup>15</sup> No entanto, não houve diferença entre os grupos, destacando-se que há um limite máximo de 75 anos para a pontuação em relação à idade pelos escores.

### Limitações

As principais limitações deste estudo são o número de pacientes incluídos e a sua avaliação em um único momento, não sendo possível verificar a reprodutibilidade dos resultados

### Referências

1. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Guidelines for diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J*. 2009;30(21):2631-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehp298.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt E, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
3. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093.
4. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
5. Finucane C, Kenny RA. Falls risk, orthostatic hypotension, and optimum blood pressure management: is it all in our heads? *Am J Hypertens*. 2017;30(2):115-7. doi: 10.1093/ajh/hpw129.

quanto à VFC. O uso de pletismografia digital para aquisição dos níveis pressóricos na posição ortostática poderia permitir a detecção precoce de HO. Além disso, não foi avaliado o componente de muito baixa frequência (Very Low Frequency - VLF), relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.

### Conclusões

Na população estudada, houve menor valor do componente LF e da FC na posição supina entre os pacientes com HO, sem influência do gênero, dos níveis pressóricos na posição supina e do uso de betabloqueador. O preditor independente para HO foi a FC na posição supina, a qual apresentou razão de chance de 3,23 se inferior a 61 bpm.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Análise estatística: Silva RMFL; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados: Silva RMFL, Miranda CES, Barbosa MT, Bicalho MAC; Redação do manuscrito: Silva RMFL, Miranda CES; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silva RMFL, Miranda CES, Barbosa MT.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carlos Eduardo de Souza Miranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pesquisa da UFMG sob o número de protocolo 01933812.0.0000.5149. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.



6. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014;130(20):1780-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009831.
7. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*. 1999;277(6 Pt 2):H2233-9. PMID: 10600841.
8. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(1):R3-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00031.2007.
9. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007; 25(7):1421-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07.
10. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043.
11. Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. *J Hypertens*. 2000;18(11):1629-33. PMID: 11081776.
12. Kawaguchi T, Uyama O, Konishi M, Nishiyama T, Iida T. Orthostatic hypotension in elderly persons during passive standing: a comparison with young persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):M273-80. PMID: 11320106.
13. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burdorf C, et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(12):1296-303. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01257.x.
14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.18.1837.
15. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5. doi: https://doi.org/10.1161/hc0302.102575. Erratum in: *Circulation*. 2002;105(7):900.
16. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006;114(7):630-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598722.
17. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension*. 1992;19(6 Pt 1):508-19. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.6.508.
18. Shiba C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975-80. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.009.
19. Convertino VA. Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response. *Front Physiol*. 2014 Jun 30;5:236. doi: 10.3389/fphys.2014.00236.
20. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, Folsom AR, deFilippi C, Heckbert SR, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):531-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.056.
21. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1819-25. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.023.
22. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):169-72; 165-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400008.
23. Piccirillo G, Bucca C, Bauco C, Cinti AM, Michele D, Fimognari FL, et al. Power spectral analysis of heart rate in subjects over a hundred years old. *Int J Cardiol*. 1998;63(1):53-61. doi: https://doi.org/10.1016/S0167-5273(97)00282-9.
24. Zulfiqar U, Jurivich DA, Gao W, Singer DH. Relation of high heart rate variability to healthy longevity. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1181-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.022. Erratum in: *Am J Cardiol*. 2010;106(1):142.
25. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, Magrini F, Brugada P. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(5):622-38. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03335.x.
26. Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa AC. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Mar-Apr;63:1-8. doi: 10.1016/j.archger.2015.11.011.
27. Toba A, Ishikawa J, Harada K. Orthostatic hypotension and association of arterial compliance in elderly patients with hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2017;22(5):274-8. doi: 10.1097/MBP.0000000000000274.
28. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*. 2007;4(12):1523-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2007.07.019.
29. Rahman F, Pechnik S, Gross D, Sewell L, Goldstein DS. Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervations. *Clin Auton Res*. 2011;21(3):133-41. doi: 10.1007/s10286-010-0098-y.
30. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: a review. *Nephrol Ther*. 2017 Apr;13 Suppl 1:S55-S67. doi: 10.1016/j.nephro.2017.01.003.
31. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(3):383-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):960.
32. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A; PARTAGE investigators. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study. *J Hypertens*. 2012;30(1):53-60. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d3d73.
33. Poon O, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(2):173-8. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x.
34. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010;39(1):51-6. doi: 10.1093/ageing/afp192.
35. O'Connell MD, Savva GM, Fan CW, Kenny RA. Orthostatic hypotension, orthostatic intolerance and frailty: the Irish Longitudinal Study on Ageing-TILDA. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):507-13. doi: 10.1016/j.archger.2015.01.008.
36. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015; 101(8):616-22. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306472.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons