

**Carlos Eduardo de Souza Miranda**

**ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
POR MEIO DA ANÁLISE ESPECTRAL EM IDOSOS:  
ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES SEM E COM  
HIPOTENSÃO POSTURAL**

**Belo Horizonte**

**2015**

M672e Miranda, Carlos Eduardo de Souza.  
Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral em idosos [manuscrito]: estudo comparativo entre pacientes sem e com hipotensão postural. / Carlos Eduardo de Souza Miranda. - - Belo Horizonte: 2015.  
77f.: il.  
Orientador: Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.  
Coorientador: Maira Tonidandel Barbosa.  
Área de concentração: Ciências Clínicas.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hipotensão Ortostática. 2. Frequência Cardíaca. 3. Idoso. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Silva, Rose Mary Ferreira Lisboa da. II. Barbosa, Maria Tonidandel. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NI M : WG 106

**CARLOS EDUARDO DE SOUZA MIRANDA**

**ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA  
POR MEIO DA ANÁLISE ESPECTRAL EM IDOSOS:  
ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES SEM E COM  
HIPOTENSÃO POSTURAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Área de concentração: Ciências Clínicas.

Orientadora: Professora Dr<sup>a</sup>. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva.

Coorientadora: Professora Dr<sup>a</sup>. Maira Tonidandel Barbosa.

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina – UFMG**  
**2015**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof<sup>a</sup>. Adelina Martha dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-graduação: Prof<sup>a</sup>. Sandhi Maria Barreto

Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Colegiado de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof<sup>a</sup>. Valéria Maria Azeredo Passos

Prof<sup>a</sup>. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Paulo Caramelli

Prof<sup>a</sup>. Rosângela Teixeira

Prof. Marcus Vinicius Melo de Andrade

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Vera e Luiz Carlos, primeiros e eternos professores, pelo incentivo em todas as etapas vividas.

À Lavínia, companheira de todas as horas, pelo carinho, incentivo, paciência e ajuda em todos os momentos. Sem você a caminhada seria difícil.

Às minhas filhas, Júlia e Luísa, pelo carinho, compressão e torcida.

Aos meus sogros, Marisinha e Willy, pelo incentivo para enfrentar mais este desafio.

À Prof<sup>a</sup>. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, por sua confiança, disponibilidade, empenho e seriedade na condução deste trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Maira Tonidandel Barbosa, pelo seu interesse e disponibilidade.

À Prof<sup>a</sup>. Maria Aparecida Camargos Bicalho, pelo empenho e disponibilidade.

Aos funcionários do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pelo apoio técnico, o qual possibilitou a avaliação dos pacientes.

Aos pacientes e seus familiares, que se dispuseram a contribuir, mesmo cientes de que o benefício desta pesquisa pode retornar para outros que não a si próprios ou os seus.

“Olhar para trás após uma longa caminhada  
pode fazer perder a noção da distância que percorremos,  
mas se nos detivermos em nossa imagem,  
quando a iniciamos e ao término,  
certamente nos lembraremos  
o quanto nos custou chegar até o ponto final,  
e hoje temos a impressão de que tudo começou ontem.  
Não somos os mesmos, mas sabemos mais uns dos outros”.

(Guimarães Rosa)

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
bpm	Batimentos por minuto
BRA	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
Cir abd	Circunferência abdominal
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DM	Diabete melito
DP	Desvio-padrão
ERF	Escore de Risco de Framingham
FC	Frequência cardíaca
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FELUMA	Fundação Educacional Lucas Machado
FFT	<i>Fast Fourier transform</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	<i>High frequency</i>
HO	Hipotensão ortostática
HYVET	<i>Hypertension in the Very Elderly Trial</i>
Hz	Hertz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBM	<i>International Business Machines</i>
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
INVEST	<i>INternational VErapamil SR Trandolapril Study</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	<i>Low frequency</i>
mmHg	Milímetros de mercúrio
MMII	Membros inferiores

ms	Milissegundo
MSA	Atrofia de múltiplos sistemas
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAF	Insuficiência autonômica pura
PAS	Pressão arterial sistólica
PRi	Intervalo PR
PSD	<i>Power spectral density</i>
QT <sub>i</sub>	Intervalo QT
RPV	Resistência vascular periférica
RR	Razão de risco
RV	Retorno venoso
SHEP	<i>Systolic Hypertension in Elderly Program</i>
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
ULF	<i>Ultra low frequency</i>
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca



## SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	10
1.1 Hipotensão ortostática.....	10
1.1.1 Definição e epidemiologia.....	10
1.1.2 Prognóstico.....	11
1.1.3 Fisiopatologia.....	13
1.1.4 Alterações cardiovasculares relacionadas à idade.....	15
1.1.5 Avaliação/ diagnóstico.....	18
1.1.6 Tratamento.....	20
1.1.7 Comentários finais.....	23
1.2 Escores de risco cardiovascular.....	24
1.3 Variabilidade da frequência cardíaca.....	27
1.3.1 Introdução.....	27
1.3.2 Métodos para avaliação da VFC.....	28
1.3.2.1 Métodos lineares.....	28
1.3.2.2 Métodos não lineares.....	30
1.3.3 Limitações da VFC.....	31
1.3.4 Aplicações clínicas.....	31
1.4 Referências bibliográficas.....	34
2 OBJETIVOS.....	42
2.1 Objetivo primário.....	42
2.2 Objetivos secundários.....	42
3 ARTIGO.....	43
3.1 Resumo.....	43
3.2 Abstract.....	44
3.3 Introdução.....	46
3.4 Métodos.....	47
3.5 Resultados.....	49
3.6 Discussão.....	58

3.7 Conclusões.....	66
3.8 Limitações.....	66
3.9 Referências.....	67
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	71
ANEXOS.....	72

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

## 1.1 Hipotensão ortostática

### 1.1.1 Definição e epidemiologia

Hipotensão postural ou ortostática (HO), em sua apresentação clássica, é definida como a queda de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e/ou a queda de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) que ocorre dentro de três minutos ao assumir a posição ortostática<sup>1,2</sup>. Consensos mais recentes sugerem que para pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave na posição supina, o limiar seja elevado para queda igual ou superior a 30 mmHg na PAS ao assumir a posição ortostática<sup>2</sup>. Além da forma clássica, a HO pode se apresentar como inicial e como progressiva. Na HO inicial ocorre queda superior a 40 mmHg na PAS e/ou queda superior a 20 mmHg na PAD, acompanhada de sintomas ao assumir o ortostatismo, sendo sua duração inferior a 30 segundos<sup>2,3</sup>. Já a HO progressiva caracteriza-se por uma queda gradual dos níveis pressóricos, que ocorre entre três e 30 minutos após assumir o ortostatismo, sem que se verifique bradicardia associada, o que a diferencia da resposta neuromediada vasovagal<sup>1,4</sup>. Esta última apresentação é mais bem evidenciada durante o teste de inclinação.

A prevalência da HO aumenta com a idade, podendo estar relacionada ao uso de medicamentos, a doenças sistêmicas, como HAS e diabetes melito (DM), e a doenças neurodegenerativas primárias e secundárias<sup>5</sup>.

A ocorrência de HO é relativamente comum na população, sendo observada em aproximadamente 5% em adultos de meia-idade<sup>6</sup>. Em idosos, a prevalência pode chegar a 16-18%<sup>7-9</sup>, variando entre 29% e 35% quando a população estudada é composta por idosos institucionalizados<sup>10</sup> e hospitalizados<sup>11</sup>. A alta prevalência entre pacientes institucionalizados provavelmente reflete várias doenças associadas, incluindo distúrbios neurológicos e doenças cardíacas, bem como o uso de diversos tipos de medicamentos.

Em idosos hipertensos, o quadro de HO é menos frequente entre aqueles com PAS basal inferior a 140 mmHg (13%), quando comparados àqueles com pressão superior a 140 mmHg (23%), com diferença significativa<sup>8</sup>. Em comum, o que todos esses estudos<sup>6-11</sup> demonstram é a relação direta entre o aumento da idade e o aumento da prevalência da HO.

Além da idade, o uso de medicamentos pode induzir ou exacerbar a HO. Em uma coorte com 3.775 mulheres idosas, Kamaruzzaman e colaboradores<sup>12</sup> demonstraram, além da relação direta entre HO idade e HAS, que o número de fármacos anti-hipertensivos utilizados também apresentou correlação com a HO, cuja prevalência foi de 28% na população estudada.

Entre as doenças neurodegenerativas, estudos em pacientes portadores de doença de Parkinson mostram prevalência de HO variando entre 18%<sup>13</sup> e 47%<sup>14</sup>, chegando a 58%<sup>15</sup>, conforme o estágio da doença. Além das características próprias da doença, os pacientes em tratamento apresentam maior prevalência de HO devido ao uso de fármacos que podem causar hipotensão, como a levodopa<sup>16</sup>.

Quanto à correlação com DM, estudo inicial revelou prevalência de aproximadamente 8% e 7% em pacientes portadores de diabete do tipo 1 e tipo 2, respectivamente<sup>17</sup>. Wu e colaboradores observaram prevalência de 17,7% em pré-diabéticos e de 25,5% em diabéticos<sup>18</sup>. Pesquisa realizada na Holanda, recentemente, que incluiu pacientes portadores de DM tipo 2, com idade igual ou superior a 70 anos, obteve prevalência de 28% de HO na população estudada<sup>19</sup>.

### **1.1.2 Prognóstico**

As manifestações clínicas da HO incluem quedas, fraturas, declínio funcional, pré-síncope e síncope<sup>20-23</sup> e podem resultar em importante comprometimento funcional, principalmente na população idosa.

Ooi e colaboradores<sup>20</sup> demonstraram que entre os indivíduos com HO e histórico de quedas anteriores, o risco de novas quedas foi duas vezes maior. Kario e colaboradores<sup>21</sup>

concluíram que mulheres idosas com histórico de quedas e com baixos níveis de PAS devem estar mais atentas à prevenção de quedas e acidentes correlacionados.

Na coorte de *Framingham*<sup>22</sup>, 9,4% dos casos de síncope estavam correlacionados à HO. Já em estudo europeu realizado em serviços de emergência<sup>23</sup>, 24% dos casos de síncope apresentaram HO como causa.

Mesmo em indivíduos assintomáticos, a HO é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e mortalidade por qualquer causa<sup>24-27</sup>.

Em estudo pioneiro, Masaki e colaboradores<sup>24</sup> registraram correlação linear significativa entre a variação (queda) da PAS na posição supina e na posição ortostática com as taxas de mortalidade por todas as causas. Estudaram uma coorte de 3.522 homens com idade entre 71 e 93 anos, acompanhados ambulatorialmente durante quatro anos. Concluíram que a HO foi um importante preditor independente de mortalidade por todas as causas nessa população.

Já a correlação entre HO e o risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) ficou demonstrada em coorte de 11.707 pacientes acompanhados durante aproximadamente oito anos. Eigenbrodt e colaboradores<sup>25</sup> observaram que a presença de HO, independente do tipo, aumentou em duas vezes o risco de AVC e concluíram que a HO é uma alteração de fácil obtenção, que pode identificar pessoas com maior risco de AVC.

Estudo sueco, cujos objetivos foram avaliar os fatores determinantes e as consequências da HO na população geral, incluiu 33.346 indivíduos, com média de idade de 45 anos e com seguimento médio de 22 anos. A prevalência de HO foi de 6,2% e os principais fatores determinantes foram: idade, gênero feminino, HAS, tratamento anti-hipertensivo, aumento da frequência cardíaca (FC), DM, baixo índice de massa corporal e tabagismo. Fedorowski e colaboradores<sup>26</sup> observaram ainda que a HO esteve associada a significativo aumento da mortalidade por todas as causas e de eventos coronarianos, sendo que estes estiveram correlacionados à queda da PAD em ortostatismo.

Em recente metanálise, Xin e colaboradores<sup>27</sup> observaram 56.125 indivíduos com 11.580 óbitos em nove estudos de coorte. Os resultados indicaram que a presença de HO, na

avaliação inicial, foi significativamente associada a risco aumentado de mortalidade por todas as causas (razão de risco ajustado- RR) = 1,40,  $p < 0,001$ ). A análise de subgrupos sugeriu que a associação entre HO e mortalidade por todas as causas foi menos evidente para os estudos em que os fatores de risco clássicos foram ajustados de forma adequada em comparação com aqueles em que não foram adequadamente controlados. Além disso, os autores citam que embora essa metanálise não revele uma associação significativa entre HO e mortalidade cardiovascular (RR = 1,20,  $p = 0,47$ ), ficou evidente que indivíduos com HO apresentaram risco aumentado de mortalidade não cardiovascular (RR = 1,18,  $p = 0,05$ ). Por fim, concluíram que a presença de HO estava associada com um aumento significativo do risco de mortalidade por todas as causas, o que pode estar relacionado aos fatores de risco clássicos. Sugerem os autores que mais pesquisas são necessárias para determinar se a associação entre HO e risco de mortalidade é causal.

### **1.1.3 Fisiopatologia**

O sistema nervoso autônomo (SNA) representa a parte do sistema nervoso central (SNC) responsável pelo controle de grande parte das funções viscerais do organismo. Tem a capacidade de ocasionar mudanças rápidas e intensas relacionadas ao controle daquelas funções.

Os impulsos mediados pelo SNA originam-se em centros da medula espinhal, do tronco cerebral, do hipotálamo e do córtex cerebral. Em sua composição, apresenta duas subdivisões, simpático (SNS) e parassimpático (SNP), que, por meio de ações antagônicas, geram um estado de relativo equilíbrio dinâmico.

O coração é ricamente innervado pelo SNA, em especial pelo parassimpático. Quanto às respostas do sistema cardiovascular aos estímulos do SNA, observa-se elevação da FC (cronotropismo) e da sua força de contração (inotropismo) quando ocorre estimulação simpática, havendo o oposto na estimulação parassimpática.

Em relação aos vasos sanguíneos, a resposta obtida com a estimulação simpática é a constrição, verificando-se o oposto com o tônus, quando há estímulo parassimpático. Já a pressão arterial sistêmica, devido às respostas relacionadas à FC e ao tônus vascular,

eleva-se com a estimulação do simpático, apresentando redução em resposta ao estímulo parassimpático<sup>28</sup>.

O barorreflexo arterial representa importante mecanismo de controle e regulação autonômica da PA, cuja mediação se faz pelo SNA.

Por intermédio daquele mecanismo, quando há elevação da PA, são estimulados receptores de estiramento, localizados nas paredes das principais artérias, chamados barorreceptores arteriais. A resposta a esse estímulo é o envio de sinais ao tronco encefálico, mais especificamente ao centro vasomotor, que irá inibir os impulsos simpáticos e aumentar os estímulos parassimpáticos sobre o coração, o que, em última análise, levará à normalização da pressão arterial (PA).

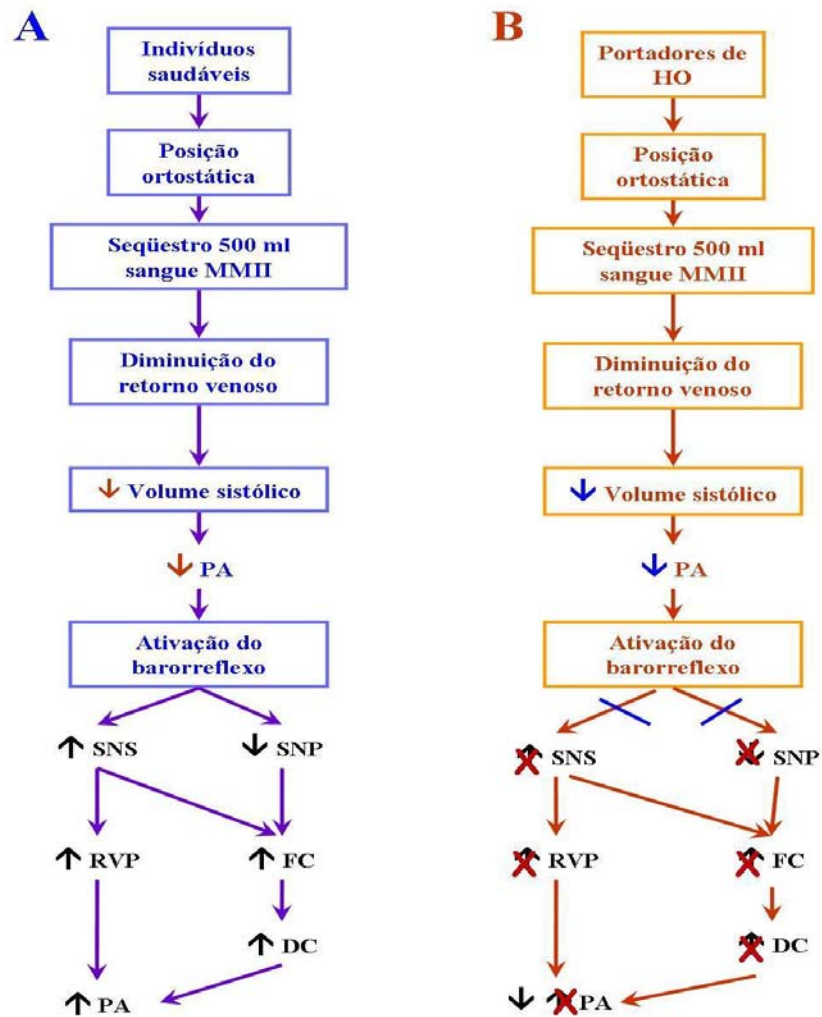
Além disso, o barorreflexo é fundamental para a manutenção da PA durante a mudança da posição supina para a posição ortostática. Ao se adotar a posição ortostática, devido à ação gravitacional, há o descolamento de sangue para os membros inferiores e para a circulação esplênica. Esse deslocamento leva à redução do retorno venoso (RV) para o coração e à redução do enchimento ventricular, ocasionando a diminuição do débito cardíaco (DC) e da PA.

Essas alterações hemodinâmicas provocam uma resposta reflexa compensatória, iniciada pela estimulação dos barorreceptores localizados no seio carotídeo e no arco aórtico. As principais características da resposta eferente àquela estimulação são o aumento da atividade simpática e a diminuição da atividade vagal. Com isso, há aumento da FC, da resistência vascular periférica (RVP), do RV e, em último estágio, do DC, neutralizando a queda inicial da PA.

Em indivíduos com HO neurogênica, não há resposta eferente adequada do barorreflexo. Assim, a FC se mantém fixa, não há vasoconstrição mediada pelo simpático, nem aumento do RV, o que mantém o DC inalterado. Em conjunto, a ausência daquelas alterações adaptativas resulta em ausência da contrarregulação e em queda da PA. Caso esta seja significativa a ponto de não manter o fluxo sanguíneo cerebral adequado, levando à redução da pressão de perfusão cerebral abaixo do limiar crítico, sintomas como tontura,

pré-síncope e síncope podem ocorrer<sup>29,30</sup>. A fisiopatologia da HO neurogênica encontra-se resumida na Figura 1.

Figura 1 - Fisiopatologia da HO neurogênica



MMII: membros inferiores, PA: pressão arterial, SNS: sistema nervoso simpático, SNP: sistema nervoso parassimpático, RVP: resistência vascular periférica, FC: frequência cardíaca, DC: débito cardíaco.  
Fonte: adaptado de Nwazue e Raj<sup>31</sup>

#### 1.1.4 Alterações cardiovasculares relacionadas à idade

Condições clínicas predisponentes e alterações neurodegenerativas que alterem os fatores responsáveis pela regulação autonômica dos níveis pressóricos representam as principais causas de HO. Na maioria das vezes há interação entre aquelas condições e as alterações neurodegenerativas, sem uma causa única.



Os idosos são particularmente propensos a desenvolver HO devido a mudanças fisiológicas relacionadas à idade, tais como a diminuição da sensibilidade do barorreflexo e do tônus parassimpático global, diminuição da vasoconstrição relacionada aos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos e à redução na complacência cardíaca<sup>32</sup>. Além disso, os idosos apresentam redução na percepção da sede e na capacidade de conservar o sal e a água durante os períodos de mais restrição, o que aumenta o risco de desidratação. Tais mudanças, entre outros fatores, explicam a alta prevalência de HO nessa população, como discutido anteriormente<sup>7-11</sup>.

O uso de medicamentos comumente prescritos para idosos, como os antidepressivos tricíclicos,  $\alpha$ 1-bloqueadores para tratamento de hiperplasia prostática, anti-parkinsonianos e anti-hipertensivos, principalmente aqueles com ação diurética, simpaticolítica e vasodilatadora, também por induzir ou exacerbar a HO<sup>12</sup>.

Poon e colaboradores demonstraram que a prevalência de HO em pacientes que recebem zero, um, dois ou três ou mais medicamentos potencialmente causadores de HO foi de 35, 58, 60 e 65%, respectivamente. Além disso, observaram correlação direta entre o uso de hidroclorotiazida com o aumento da prevalência de HO<sup>33</sup>.

Condições que causem redução aguda da volemia, levando à diminuição do débito cardíaco, como vômitos, diarreia e hemorragia, podem originar HO. Além dessas, causas endócrinas que causem com redução crônica da volemia, como insuficiência suprarrenal e hipoaldosteronismo, podem provocar HO<sup>30</sup>. Doenças neurodegenerativas que causem com disfunção autonômica levam à ocorrência de HO, uma vez que modificam as respostas neuro-humorais fisiológicas. Essas modificações podem ser resultado de disfunção primária ou de disfunção secundária a uma doença sistêmica.

As formas primárias de disfunção autonômica são raras e estão associadas a doenças neurodegenerativas que cursam com lesões celulares, envolvendo inclusões ricas em proteína alfa-sinucleína. Os dois principais tipos dessa doença são definidos pela origem das lesões celulares. Na atrofia de múltiplos sistemas (MSA), as inclusões proteicas estão localizadas no citoplasma das células gliais, no sistema estriatonigral, produzindo sinais parkinsonianos relacionados às estruturas olivopontocerebelares<sup>34</sup>. Já os pacientes com insuficiência autonômica pura (PAF) têm inclusões proteicas, que formam corpos de

Lewy, em fibras pós-ganglionares periféricas<sup>35</sup>. As características fisiopatológicas dos corpos de Lewy são idênticas às da doença de Parkinson, no entanto, a PAF não está associada a transtornos do movimento.

Além dessas, a doença de Parkinson, que pode acometer até 3% da população acima de 65 anos<sup>36</sup>, representa outra causa de HO devido à disfunção autonômica primária. A prevalência de HO nos pacientes com aquela doença é de 18%<sup>13</sup>, mas pode acometer até 58% dos pacientes, conforme o estágio da doença<sup>15</sup>. Em geral, o quadro clínico da disautonomia primária caracteriza-se por HO grave e incapacitante, acompanhada por sintomas de hipoperfusão cerebral.

As formas secundárias incluem a maioria das doenças que provocam neuropatia periférica que pode afetar as pequenas fibras periféricas, incluindo os nervos autonômicos. O DM representa a principal causa de HO, devido à disautonomia secundária, com prevalência de HO de até 28%<sup>19</sup>.

Também os pacientes com amiloidose podem manifestar HO devido à disautonomia. Menos frequentemente, a HO está associada a neuropatias periféricas devido à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, à exposição a neurotoxinas e neuropatias devido a infecções, incluindo o vírus da imunodeficiência humana<sup>37</sup>.

No Quadro 1 estão sumarizadas as principais causas e condições associadas à HO.

Quadro 1 - Causas e condições associadas à hipotensão ortostática

<b>Medicações</b>	- Antidepressivos tricíclicos, $\alpha$ 1-bloqueadores, anti-parkinsonianos, diuréticos, nitratos, antagonistas dos canais de cálcio
<b>Redução da volemia</b>	- Desidratação, vômitos, diarreia e hemorragia - Insuficiência suprarrenal e hipoaldosteronismo
<b>Redução do débito cardíaco</b>	- Infarto agudo do miocárdio - Miocardite - Pericardite constrictiva - Estenose aórtica
<b>Alterações relacionadas à idade</b>	- Diminuição da sensibilidade do barorreflexo e do tônus parassimpático - Diminuição da vasoconstrição relacionada aos receptores $\alpha$ 1-adrenérgicos - Redução na percepção da sede e na capacidade de conservar o sal e água - Redução da complacência cardíaca
<b>Neuropatias autonômicas primárias</b>	- Falência autonômica pura - Atrofia de múltiplos sistemas - Doença de Parkinson - Demência dos corpos de Lewy
<b>Neuropatias autonômicas secundárias</b>	- DM (tipo 1 e tipo 2) - Amiloidose - Esclerose múltipla - Deficiência de vitamina B12 - Induzidas por drogas - Síndrome de Guillain-Barré - Neuropatias infecciosas

### 1.1.5 Avaliação/ diagnóstico

A HO é uma síndrome, sendo necessário que se tente estabelecer a causa específica, a fim de se instituir o tratamento adequado. Porém, nem sempre isso é possível, já que pode apresentar caráter multifatorial.

Não há como fazer o diagnóstico de HO sem se avaliar os sinais vitais, assim o exame físico representa uma ferramenta fundamental. Além dele, a história clínica também é importante elemento para o diagnóstico. Por meio deles, pode-se tentar estabelecer a causa específica da HO. Caso isso não seja possível, ambos auxiliam na escolha de testes específicos que podem auxiliar no diagnóstico<sup>1,31,38-40</sup>.

O uso de medicamentos com potencial risco de causar HO deve ser investigado na história clínica. Além disso, devem ser avaliadas outras condições que possam levar à redução da volemia e do débito cardíaco. Da mesma forma, a existência de doenças neurodegenerativas associadas à disfunção autonômica deve ser questionada.

Ao exame físico, a queda de pelo menos 20 mmHg na PAS e/ou de pelo menos 10 mmHg na PAD que ocorra dentro de três minutos ao assumir a posição ortostática configura a HO clássica<sup>2</sup>. Caso essa queda aconteça de maneira gradual e entre o terceiro e 30 minutos após a mudança da posição supina para ortostática, faz-se o diagnóstico da HO progressiva<sup>2</sup>. Por fim, caso a queda seja de mais de 40 mmHg na PAS e/ou de mais de 20 mmHg na PAD, acompanhada de sintomas ao assumir o ortostatismo e apresente duração inferior a 30 segundos, está-se diante do diagnóstico de HO inicial<sup>2,3</sup>.

Além disso, o exame físico auxilia na identificação de causas relacionadas a desidratação, hemorragia e a situações em que haja comprometimento primário do DC, como pericardite constritiva e estenose aórtica<sup>38</sup>.

O exame físico permite, ainda, a possibilidade de se estabelecer correlação entre a HO e a disfunção autonômica. Quando a queda da pressão arterial ocorre diante de resposta cardíaca compensatória apropriada, ou seja, elevação da FC, em geral os mecanismos autonômicos estão inalterados. Nesses casos, a abordagem deve, inicialmente, concentrar-se nas causas não associadas a neuropatias, como aquelas relacionadas à redução da volemia e do DC. Por outro lado, quando a queda da PA se dá na ausência de elevação da FC ou na sua elevação discreta, pode-se ter um quadro de HO secundária à disautonomia, sendo necessários testes específicos para o diagnóstico diferencial<sup>38-40</sup>. Exames laboratoriais iniciais incluem hemograma, glicemia, dosagem de eletrólitos e dos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub><sup>38</sup>.

Testes específicos para avaliação da função autonômica podem ser utilizados naqueles casos em que se suspeite de disautonomia<sup>41</sup>.

A avaliação do SNP pode ser feita a partir do estudo da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com a inspiração profunda e durante a manobra de Valsalva. O sistema simpático colinérgico pode ser avaliado pela resposta termorreguladora do suor. Já o

sistema simpático adrenérgico pode ter sua função avaliada por meio da resposta da PA à manobra de Valsalva e ao teste de inclinação, a partir de sua medição batimento a batimento. O teste de inclinação pode ser útil ainda no diagnóstico diferencial com pré-síncope e síncope neuromediadas<sup>1,5,31</sup>.

Além de testes específicos para avaliação da função autonômica, os exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre as neuropatias autonômicas primárias<sup>42,43</sup>.

### 1.1.6 Tratamento

O tratamento dos pacientes sintomáticos requer abordagem gradual, que inclui medidas não farmacológicas e, em casos refratários, intervenções farmacológicas<sup>44</sup>. Os pacientes assintomáticos podem não necessitar de tratamento, porém devem ser acompanhados devido à possibilidade de desenvolvimento de sintomas.

O tratamento tem como objetivo a melhora dos sintomas e do estado funcional, não devendo se basear apenas na melhora dos níveis pressóricos. Muitas recomendações a seguir são oriundas de pequenos estudos transversais, compostos de populações bem definidas, que apresentam falência autonômica primária e HO grave. Assim, esses resultados necessariamente não refletem o problema mais comum do paciente idoso, que é a HO idiopática. Além disso, as abordagens atuais para tratamento em longo prazo não foram adequadamente avaliadas em ensaios clínicos randomizados e de grande porte, sendo que a eficácia da terapia crônica permanece incerta<sup>45</sup>.

Medidas não farmacológicas constituem a primeira linha do tratamento. Em geral, as essas medidas apresentam boa relação de custo-efetividade e têm assumido importante papel na estratégia de tratamento para pacientes com HO. Os medicamentos que predisponham ou agravem a HO devem ser interrompidos e substituídos, quando possível. Fazem parte desse grupo os antidepressivos tricíclicos,  $\alpha$ -bloqueadores utilizados para tratamento de hiperplasia prostática, antiparkinsonianos e anti-hipertensivos, principalmente aqueles com ação diurética, simpaticolítica e vasodilatadora<sup>12</sup>. Em pacientes com HO e HAS, o tratamento não deve ser interrompido, devido ao risco de agravamento da HAS supina. É

recomendado a esses pacientes dormir com a cabeceira da cama inclinada, para evitar depleção de volume, reduzindo natriurese noturna<sup>46</sup>.

Como terapia adicional, os pacientes devem ser estimulados a empregar medidas para melhorar a volemia. A ingestão de água também pode ser aumentada em até dois a três litros por dia, o que está relacionado à melhora dos sintomas. Outra estratégia para alcançar rápido aumento da PA consiste na ingestão rápida (3-4 minutos) de água (500 mL). Esta pode ser usada como uma medida de emergência quando os pacientes são sintomáticos, devido à hipotensão excessiva em repouso. O efeito na PA é observado nos primeiros cinco a 10 minutos, com pico cerca de 30 minutos após a ingestão<sup>47,48</sup>. O consumo de sal pode ser aumentado para 6 a 9 g de cloreto de sódio por dia. No entanto, o aumento da ingestão de sal de maneira isolada pode ser insuficiente, devendo, em alguns casos, ser associada à fludrocortisona, com o objetivo de promover a retenção de sódio.

Por fim, todos os pacientes portadores de HO devem ser instruídos sobre o uso de manobras simples que visam a reduzir a retenção venosa nos membros inferiores e, assim, melhorar débito cardíaco em repouso. Essas manobras incluem a movimentação gradual da posição supina para a posição ortostática, cruzando uma perna na frente da outra e enrijecendo os músculos da perna. Essas manobras demonstraram melhora da tolerância ortostática, podendo ser aplicadas para alívio imediato dos sintomas<sup>49</sup>. Meias de compressão, que produzem pelo menos 15 a 20 mmHg de pressão, também podem ser utilizadas, entre as medidas não farmacológicas para o tratamento da HO.

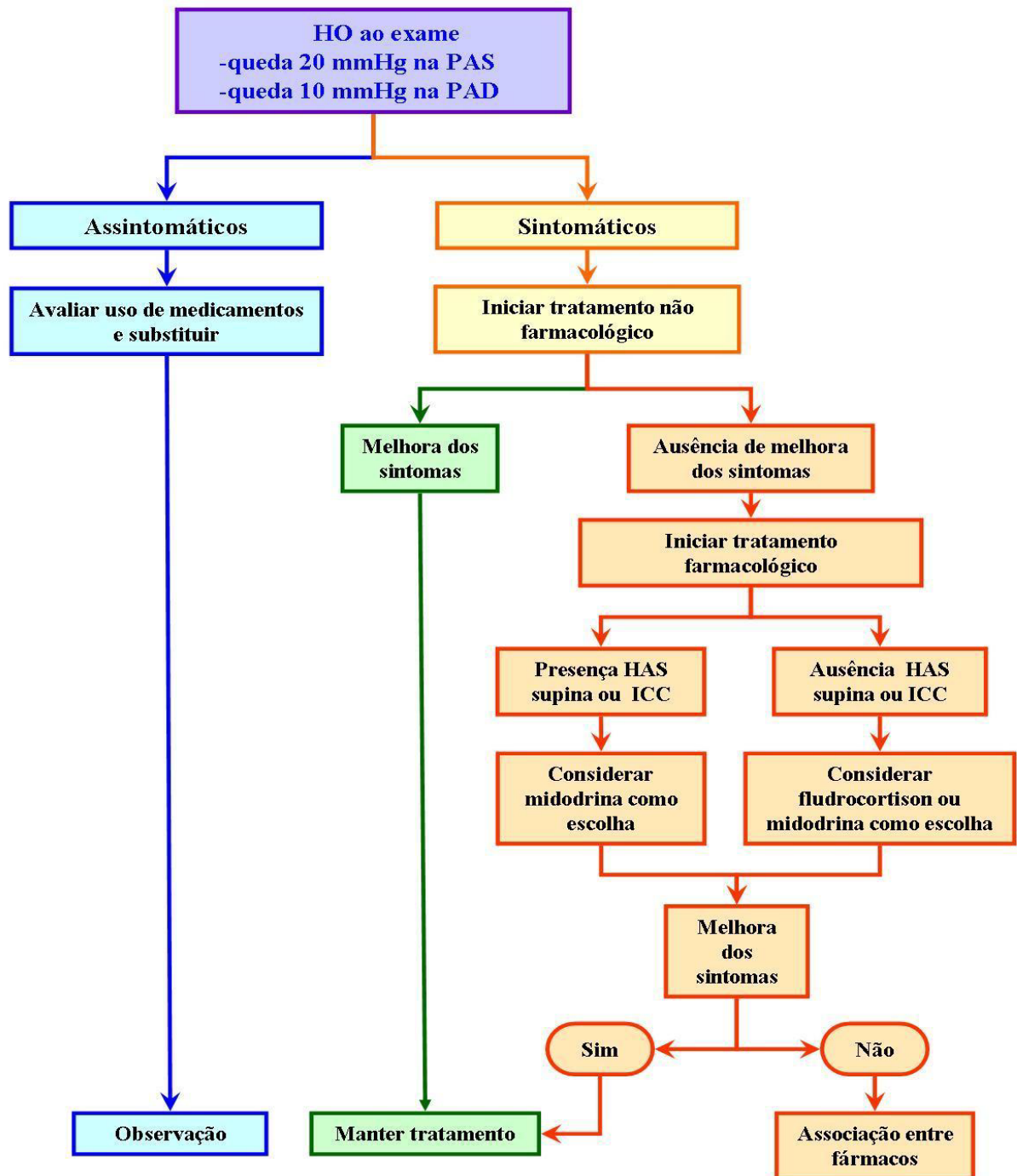
Caso o tratamento farmacológico seja necessário, a presença de HAS, entre outros parâmetros clínicos, deve ser considerada na escolha do fármaco mais apropriado. Em pacientes não hipertensos, a fludrocortisona representa o medicamento de escolha<sup>44</sup>. Ela é um análogo sintético de mineralocorticoides, que expande o volume intravascular por meio do aumento da reabsorção renal de sódio. O tratamento geralmente é iniciado com 0,1 mg/dia associado à dieta rica em sódio. Em seguida, a dose pode ser elevada até 0,3 mg/dia. Doses mais altas (>0,3 mg/d) podem causar efeitos semelhantes aos dos corticosteroides, devendo ser evitadas. O efeito de fludrocortisona sobre o volume de plasma é apenas transitório. Seu benefício em longo prazo pode estar relacionado à potencialização do efeito vasoconstritor da noradrenalina e angiotensina II<sup>46</sup>. Seus efeitos colaterais comuns incluem hipocalemia, hipertensão supina, insuficiência cardíaca e dores

de cabeça. Os pacientes devem ser monitorados para a sobrecarga de volume e hipocalemia. Os suplementos de potássio podem ser necessários. A insuficiência cardíaca é uma contraindicação relativa ao uso da de fludrocortisona. Por outro lado, em pacientes portadores de HO e com insuficiência cardíaca ou hipertensão supina, medicamentos vasoconstritores com efeitos de curta duração constituem o tratamento de escolha.

A midodrina, um agente  $\alpha 1$ -agonista seletivo, é a única medicação aprovada pela *Federal Drug Administration* (FDA) para o tratamento da HO. O tratamento deve começar com uma dose única de 2,5 mg, uma vez que alguns pacientes podem ser hipersensíveis mesmo a baixas doses. Em seguida, pode-se aumentá-la até 10 mg em três tomadas diárias. Deve ser utilizada 30 a 45 minutos antes de atividades na posição ortostática, sendo que a elevação da PA pode persistir durante duas a três horas após cada administração. O objetivo do tratamento é melhorar os sintomas ortostáticos e não deve ser utilizado se o paciente vai permanecer sentado ou deitado. As doses da noite devem ser evitadas, devido ao risco aumentado de causar hipertensão arterial supina<sup>39,44</sup>.

Em pacientes com HO refratária às medidas não farmacológicas e à monoterapia, a associação entre medicamentos deve ser considerada. Fludrocortisona e midodrina em baixas doses podem ser utilizadas em combinação, caso não haja melhora dos sintomas quando utilizados de forma isolada. Além disso, a midodrina pode ser associada a outros agentes simpatomiméticos<sup>44</sup>. As formas de abordagem e tratamento da HO encontram-se sumarizadas na Figura 2.

Figura 2 - Formas de abordagem e tratamento da HO



HAS: hipertensão arterial sistêmica, ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Fonte: adaptado de Shibao e colaboradores<sup>44</sup>.

### 1.1.7 Comentários finais

A HO representa um importante problema médico, estando associada à maior morbidade e mortalidade, principalmente em pacientes idosos. Para o diagnóstico, todo paciente com



sintomas de pré-síncope exacerbada por mudanças posturais, história de quedas ou de síncope deve ser submetido à avaliação da PA nas posições supina, sentada e ortostática durante a visita clínica de rotina. Nos pacientes com redução significativa da PA em ortostatismo, associada à elevação discreta da FC ou à ausência desta, deve-se suspeitar de insuficiência autonômica.

O tratamento, cujos objetivos são a melhora dos sintomas e da capacidade funcional, deve seguir uma abordagem escalonada. As intervenções não farmacológicas representam a terapia inicial. Caso sejam ineficazes, o passo seguinte deve ser a utilização de fármacos, com seleção individualizada conforme a presença e o tipo de doença associada. A fludrocortisona não deve ser utilizada em pacientes com história de hipertensão arterial ou de insuficiência cardíaca. Com a avaliação e o tratamento adequados, as quedas, fraturas, pré-síncope e síncope podem ser significativamente reduzidas, propiciando importante melhora funcional.

## **1.2 Escores de risco cardiovascular**

A doença cardiovascular representa a principal causa de óbito no mundo<sup>50</sup>, estando, na maior parte dos casos, relacionada a doença isquêmica do coração e acidente vascular cerebral. Nos Estados Unidos, somente a doença arterial coronariana (DAC) foi responsável por 52% dos casos de morte relacionada à doença cardiovascular<sup>51</sup>.

A primeira manifestação da DAC pode ser um evento coronariano agudo, sendo que até 50% destes podem ser fatais. Além disso, aproximadamente metade das vítimas de eventos fatais pode não apresentar qualquer sintoma prévio da doença<sup>51</sup>. Assim, é fundamental a identificação dos indivíduos que estão sob alto risco.

Os indivíduos com mais chances de DAC são aqueles que apresentam os chamados fatores de risco cardiovascular. O termo “fator de risco”, utilizado inicialmente na década de 60<sup>52</sup>, aplica-se a um parâmetro que pode prever quem tem mais chances de evento coronariano futuro. As características relevantes, relacionadas a um fator de risco, são sua capacidade preditiva, a facilidade de sua mensuração e o seu custo.

Estudos epidemiológicos prévios estabeleceram tabagismo, diabetes, dislipidemia, HAS e idade avançada como fatores de risco independentes para a ocorrência de DAC<sup>53-56</sup>. Devido à correlação direta destes na fisiopatologia da DAC, são conhecidos como fatores de risco convencionais. Outros fatores, que não têm correlação direta e independente com o desenvolvimento de DAC, mas que influenciam na sua ocorrência, são denominados condicionais ou predisponentes<sup>57</sup>. Entre estes, têm-se a obesidade, a história familiar de DAC precoce, o sedentarismo e os fatores étnicos e psicossociais.

A estimativa de risco para DAC se deve ao somatório do risco causado por cada um dos fatores com a potencialização relacionada à interação entre vários fatores. Diante da complexidade entre essas interações, diversos algoritmos ou escores de risco foram desenvolvidos a partir de análises em estudos populacionais<sup>56,58-60</sup>.

Assim, a avaliação de vários fatores de risco de forma conjunta permite identificar indivíduos com alto risco de DAC. Além disso, pode, também, motivar pacientes a aderir ao tratamento e modular os esforços para redução de risco.

Um dos escores mais conhecidos e utilizados é o Escore de Risco de Framingham (ERF). Foi desenvolvido a partir de um grande estudo populacional, chamado Estudo de Framingham, iniciado em 1948 na cidade de Framingham, no estado de Massachusetts, e patrocinado pelo *National Heart Institute*. Naquela época, pouco se conhecia sobre os fatores de risco cardiovascular e o objetivo do estudo era identificar os fatores que contribuíam para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Foram recrutados 5.209 habitantes de Framingham, de ambos os sexos e sem doença cardíaca aparente, que realizaram extensa avaliação clínica e laboratorial e tiveram seus hábitos de vida cuidadosamente analisados. A partir de então, eles retornaram para serem avaliados a cada dois anos. Os resultados dessas observações permitiram a identificação dos principais fatores de risco cardiovascular, hoje conhecidos como hipertensão arterial, colesterol elevado, tabagismo, entre outros.

O ERF foi descrito em 1998 por Wilson e colaboradores<sup>56</sup> e estima o risco de evento cardiovascular por DAC nos 10 anos seguintes à sua realização, em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Inicialmente, sua aplicação se restringia à

população estudada. Posteriormente, sua utilização foi validada em populações com características clínicas diversas<sup>61</sup>.

O ERF utiliza variáveis clínicas e laboratoriais para realizar a estimativa de risco proposta. Inicialmente, idade, gênero, níveis de pressão arterial, diabetes e tabagismo representaram as variáveis clínicas. Por outro lado, os níveis do colesterol total e de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol representaram os parâmetros laboratoriais.

Ao longo dos anos, baseado em novos estudos clínicos, o ERF deixou de considerar o diabetes como uma variável clínica. A exclusão se deveu ao fato de essa doença ter sido considerada um equivalente de doença aterosclerótica<sup>62</sup>, sendo o paciente portador de alto risco de DAC. Além disso, o tratamento com anti-hipertensivos foi incorporado aos parâmetros clínicos<sup>63</sup>.

A partir da avaliação e da interação entre as variáveis clínicas e as variáveis laboratoriais, o ERF estima o risco de evento cardiovascular. As variáveis são utilizadas em um sistema de pontuação, cuja soma final indica em uma tabela o risco absoluto de eventos coronarianos em 10 anos. Assim, permite a classificação dos indivíduos em baixo, médio e alto risco. O grupo de baixo risco é composto de indivíduos que apresentarem escore inferior a 10%, já o grupo de médio risco é representado por indivíduos com escore entre 10 e 20% e o grupo de alto risco por indivíduos com escore superior a 20%.

O ERF foi adotado pelas principais diretrizes de prevenção de aterosclerose, incluindo a IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>64</sup>, embora apresente limitações, como subestimar ou superestimar o risco em determinadas populações.

Outro escore usado para avaliação de risco é o escore PROCAM. Este foi desenvolvido a partir de estudo de coorte prospectiva com 20.060 indivíduos, realizado em um raio de 100 quilômetros ao redor da cidade de Münster, na Alemanha.

Os primeiros resultados demonstraram a associação entre DAC aterosclerótica e dislipidemia, em hipertensos e diabéticos<sup>65</sup>. Posteriormente, foi evidenciada a associação entre DAC aterosclerótica e a concentração plasmática de HDL colesterol e de triglicérides<sup>66</sup>. Assmann e colaboradores<sup>67</sup>, 10 anos mais tarde, desenvolveram o escore de

risco PROCAM. As variáveis clínicas utilizadas foram: idade, tabagismo, diabete, níveis de PAS e história familiar de infarto agudo do miocárdio. Entre as variáveis laboratoriais, foram utilizados os níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, HDL colesterol e triglicérides.

O escore PROCAM, assim como o ERF, estima o risco absoluto de eventos coronarianos em 10 anos, a partir do sistema de pontuação das variáveis. Apesar da semelhança entre muitas das variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas, quando comparados os dois escores, o ERF superestimou o risco em duas vezes em relação ao PROCAM<sup>68</sup>.

Em idosos, há poucos estudos sobre os fatores de risco cardiovascular e sua importância na abordagem dessa população. Uma revisão demonstrou que a fragilidade esteve associada ao aumento do risco de doença cardiovascular em duas a três vezes<sup>69</sup>. Estudos, com população de até 1622 idosos, correlacionaram a fragilidade ao risco aumentado de doença cardiovascular e à diminuição da sobrevivência<sup>70-72</sup>.

### **1.3 Variabilidade da frequência cardíaca**

#### **1.3.1 Introdução**

A VFC é um método não invasivo que permite a avaliação do SNA com base na oscilação do intervalo entre batimentos consecutivos. Essa oscilação na FC é fisiológica e esperada, indicando a capacidade do coração em responder de forma variada aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais. Entre os vários estímulos está a mudança da posição supina para ortostática.

A relevância clínica da VFC foi inicialmente verificada em 1965, quando Hon e Lee<sup>73</sup> reportaram que o sofrimento fetal era precedido por alterações no intervalo entre os batimentos cardíacos, antes mesmo que ocorressem alterações na FC. Na década de 1970, estudo em pacientes diabéticos demonstrou que a análise da VFC foi capaz de identificar a presença de neuropatia antes da ocorrência de sintomas<sup>74</sup>. Na mesma década, foi inicialmente encontrada associação entre a redução da variabilidade e o maior risco de mortalidade pós-infarto do miocárdio<sup>75</sup>. Em 1981, Akselrod e colaboradores utilizaram a análise espectral da VFC como modo de se avaliar quantitativamente o controle cardiovascular batimento a batimento<sup>76</sup>. Já no final da década de 1980 e início da década

de 1990, a importância clínica da VFC tornou-se mais evidente a partir da constatação de que ela representava um importante preditor independente de mortalidade quando avaliada após infarto agudo do miocárdio<sup>77,78</sup>. A partir de então, a VFC tem sido estudada em diversas condições clínicas e representa um indicador sensível do funcionamento do SNA, tanto em condições fisiológicas, quanto nas patológicas<sup>79</sup>.

### 1.3.2 Métodos para avaliação da VFC

A análise da VFC pode ser realizada a partir de índices obtidos por meio de métodos lineares e métodos não lineares. Os primeiros são divididos em dois tipos: análise no domínio de tempo, que é realizada a partir de índices estatísticos e geométricos, e análise no domínio da frequência<sup>80</sup>.

#### 1.3.2.1 Métodos lineares

Para a análise da VFC no domínio do tempo, cujos resultados são expressos em unidade de tempo (milissegundos<sup>2</sup>), mede-se cada intervalo RR de batimentos sinusais consecutivos, durante determinado intervalo de tempo. Os índices são calculados com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio-padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR)<sup>81</sup>.

Entre os índices, existem aqueles que são obtidos a partir de registros de longa duração e que expressam a avaliação das atividades simpática e parassimpática. Estes não permitem distinguir se as alterações da VFC estão relacionadas ao aumento do tônus simpático ou à redução do tônus vagal. E são representados pelos componentes SDNN, SDANN e SDNNi. Há ainda aqueles que demonstram a avaliação da atividade parassimpática, cujos componentes são rMSSD e pNN50. Segue de forma resumida o que representa cada um desses índices e como são obtidos:

- a) SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo;
- b) SDANN: representa o desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo;
- c) SDNNi: média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada cinco minutos;

- d) rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo;
- e) pNN50: representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração acima de 50ms.

Métodos geométricos também permitem o estudo da VFC no domínio do tempo. Por meio destes, os intervalos RR são processados em padrões geométricos, sendo que várias aproximações são utilizadas para derivar as medidas da VFC a partir delas. Os mais conhecidos são o índice triangular e a plotagem de Lorenz (ou *Plot de Poincaré*)<sup>82</sup>.

O índice triangular é calculado com base na construção de um histograma de densidade de intervalos RR normais. Neste, o eixo horizontal (eixo x) representa o comprimento dos intervalos RR e o eixo vertical (eixo y) representa a frequência com que cada um deles ocorreu. A união dos pontos das colunas do histograma forma uma figura semelhante a um triângulo, cuja largura da base expressa a variabilidade dos intervalos RR. Para cálculo do índice triangular (correspondente à base do triângulo), divide-se a área (corresponde ao número total de intervalos RR utilizados para construir a figura) pela altura (corresponde ao número de intervalos RR com frequência modal do triângulo). Esse índice apresenta correlação com o desvio-padrão de todos os intervalos RR, sem influência dos batimentos ectópicos, nem dos artefatos, já que eles ficam fora do triângulo.

O *plot de Poincaré* é um método geométrico para análise da dinâmica da VFC. Representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano onde cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente, definindo, assim, um ponto no gráfico. Sua análise pode ser feita de forma qualitativa (visual) ou quantitativa. Por meio da análise visual, determinados padrões das figuras formadas podem sugerir alterações na VFC<sup>82</sup>.

A análise no domínio da frequência é outro método linear de avaliação da VFC. Tem sido empregada nos estudos com indivíduos em repouso ou durante a mudança de posição. Sua técnica baseia-se na gravação eletrocardiográfica por períodos variáveis, podendo ser de alguns poucos minutos (dois a cinco). Essa gravação pode ser realizada por meio do eletrocardiograma convencional ou do sistema Holter e é um método não invasivo e de baixo custo. A partir daquele registro, os intervalos R-R entre os batimentos consecutivos são medidos em milissegundos, sendo os valores plotados em um gráfico denominado

tacograma. A partir deste e por intermédio de algoritmos matemáticos, obtém-se a análise espectral. Dela se deriva a densidade da potência espectral (PSD, do inglês *power spectral density*), que é obtida a partir da razão entre a área e a curva no gráfico, sendo expressa em  $\text{ms}^2/\text{Hz}$ . Para a realização da análise, a PSD é decomposta, conforme os componentes, em bandas de frequência assim distribuídas:

- a) Componente de alta frequência (HF, do inglês *high frequency*): apresenta variação de 0,15 a 0,4 Hz e indica a atividade parassimpática;
- b) Componente de baixa frequência (LF, do inglês *low frequency*): com variação entre 0,04 e 0,15 Hz, indica a modulação do simpático e do vago, com predomínio da atividade do simpático;
- c) Componente de muito baixa frequência (ULF, do inglês *ultra low frequency*): apresenta variação entre 0,003-0,04 Hz; é pouco conhecida e especula-se que esteja relacionada a mecanismos termorreguladores e ao sistema renina-angiotensina<sup>81</sup>.

A relação entre o componente de baixa frequência e o de alta frequência – LF-HF - tem sido considerada uma medida do balanço simpático-vagal<sup>79,80,83,84</sup>.

Os valores dos componentes da análise espectral podem ainda ser expressos em unidades normalizadas, a partir da divisão do valor de determinado componente pelo total da variação<sup>83</sup>. Os algoritmos utilizados podem ser a transformação rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier transform*), um método não paramétrico, ou o método autorregressivo. Os resultados fornecidos por ambos exibem boa correlação entre si<sup>85</sup>.

### 1.3.2.2 Métodos não lineares

Apesar do comportamento não linear representar aquele que predomina nos sistemas humanos, em razão de sua natureza dinâmica complexa, sua aplicação clínica necessita de aprofundamento científico, com populações expressivas e acompanhamento prolongado. As teorias dos sistemas não lineares têm sido progressivamente aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos fenômenos biológicos<sup>80</sup>. Entre os métodos não lineares utilizados para análise da VFC, há a análise de flutuações depuradas de tendências, a função de correlação, o expoente de *Hurst*, a dimensão fractal e o expoente de *Lyapunov*.

### 1.3.3 Limitações de VFC

Artefatos durante o período de gravação, assim como arritmias, podem limitar o estudo da VFC. Além dessas, condições clínicas como transplante cardíaco, dependência de marca-passo e uso de medicações antiarrítmicas também podem limitar a avaliação e influenciar nos resultados.

Entre as arritmias, a fibrilação atrial, que apresenta alta prevalência na população idosa<sup>86</sup>, limita a avaliação da VFC, assim como a alta densidade de ectopias atriais e ventriculares. Em relação aos pacientes transplantados, as alterações da FC do coração denervado estão relacionadas às modificações deflagradas pelo sistema circulatório, em função do retorno venoso. Assim, a análise da VFC não representa a modulação pelo SNA.

Quanto aos marca-passos, que são dispositivos eletrônicos de estimulação multiprogramável, ainda que os pacientes apresentem batimentos próprios, a análise da VFC pode não refletir a modulação autonômica, limitando seu uso nessa condição.

Por fim, estudos demonstram que antiarrítmicos das classes I, III e IV de *Vaughan Williams* podem influenciar nos resultados da VFC<sup>87,88</sup>, em virtude de seus efeitos cronotrópicos e dromotrópicos.

### 1.3.4 Aplicações clínicas

Estudos para a avaliação do comportamento da VFC têm sido realizados tanto em situações fisiológicas, quanto em condições patológicas. Sua importância clínica se correlaciona, entre outros fatores, ao valor prognóstico que pode oferecer.

A importância clínica da VFC em indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio (IAM) tornou-se mais evidente a partir da constatação de que ela representava um importante preditor independente de mortalidade nessa população. Kleiger e colaboradores<sup>75</sup> avaliaram a VFC de pacientes com IAM, sendo a análise realizada, em média, no 11º dia e a população composta de 808 pacientes. Observaram, durante o tempo médio de acompanhamento de 31 meses, que o risco relativo de mortalidade foi cinco vezes mais alto no grupo que manifestava diminuição da VFC. Com isso, concluíram que a



VFC constitui-se em importante preditor de risco de mortalidade. Estudo posterior em população com características semelhantes, constituída por 715 pacientes pós-IAM acompanhados durante quatro anos, corroborou os achados prévios. Além disso, acrescentou que alterações relacionadas às faixas de baixa frequência (ULF e VLF) foram as que mais se associaram a significativa mortalidade<sup>78</sup>.

Em pesquisa recente, realizada com 313 pacientes com diabetes tipo 2, aqueles com redução da VFC eram diabéticos de longa data, tinham maior prevalência de complicações microvasculares e aumento dos níveis de hemoglobina glicada e de albuminúria, quando comparados àqueles com VFC normal. Quando foi realizada a análise multivariada, percebeu-se que a redução do SDNN e do SADNN estava associada a hipertrofia ventricular esquerda e rigidez aórtica, marcadores de doença cardiovascular pré-clínica. Assim, Cardoso e colaboradores concluíram que esses resultados podem oferecer dados sobre os mecanismos fisiopatológicos que correlacionam a disautonomia diabética a pior prognóstico cardiovascular<sup>89</sup>.

Em relação aos indivíduos saudáveis de meia-idade e idosos, a literatura documenta haver redução tanto da VFC total, quanto de seus componentes com o avançar da idade<sup>90,91</sup>. Um desses estudos demonstrou que até os 50 anos de idade há diferença entre os gêneros - predomínio do parassimpático nas mulheres e do simpático nos homens - e que, a partir de então, essa diferença desapareceria<sup>91</sup>. Com o avançar da idade, há modulação na VFC, com comportamento tipo curva em “U” do componente HF, com diminuição progressiva iniciada, em média, a partir dos 50 anos e aumento a partir dos 100 anos<sup>92</sup>. Harrington e colaboradores observaram que em idosos hipertensos a redução da sensibilidade do barorreflexo está particularmente relacionada ao comprometimento do componente de baixa frequência<sup>93</sup>.

O estudo da coorte de Framingham, composta de 736 idosos com média de 72 anos de idade e que foram acompanhados durante quatro anos, demonstrou que a redução da VFC esteve associada a maior mortalidade por todas as causas<sup>94</sup>.

A associação entre a redução da VFC e o declínio cognitivo também foi estudada, demonstrando-se a correlação entre o componente HF e os componentes isolados de avaliação cognitiva, como memória de curta duração, atenção e fluência verbal<sup>95</sup>.

Recentemente, Hillebrand e colaboradores<sup>96</sup> publicaram metanálise na qual analisaram a correlação entre a VFC e o primeiro evento cardiovascular em população sem doença cardiovascular. A partir dos dados de oito estudos, que envolveram 21.985 indivíduos, concluíram que a redução da VFC esteve associada ao aumento do risco de primeiro evento em população sem evento prévio. Constataram, também, que o aumento de 1% no SDNN reduziu aproximadamente 1% o risco de doença cardiovascular na amostra estudada.

Embora haja correlação entre a ocorrência de HO e o SNA, cuja avaliação pode ser realizada pela VFC, até o momento não há estudos específicos comparando a análise espectral entre idosos sem HO e com HO, motivando a pesquisa em questão<sup>97</sup>. Assim, o conhecimento do comportamento do SNA por meio daquele método não invasivo poderá trazer informações adicionais sobre a fisiopatologia da HO na população idosa.

## 1.4 Referências bibliográficas

1. 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), Moya A, *et al.* Guidelines for diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30(21):2631-2671.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt E *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21:69-72.
3. Wieling W, Krediet CT, van Dijk N, Linzer M, Tschakovsky ME. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition. *Clin Sci (Lond).* 2007; 112:157-165.
4. Gibbons CH, Freeman R. Delayed orthostatic hypotension: a frequent cause of orthostatic intolerance. *Neurology.* 2006; 67:28-32.
5. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2007; 120:841-847.
6. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2006; 114(7):630-636.
7. 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; 19:508-519.
8. 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.
9. Verwoet G, Mattace-Raso F, Hofman A, Heeringa J, *et al.* Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: The Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56:1816-1820.
10. Asensio EL, Aguilera AC, Corral MAC, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in a series of elderly Mexican institutionalized patients. *Cardiol J.* 2011; 18(3):282-288.
11. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med.* 2007;120:975-980.
12. 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; 39:51-56.

13. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17:625-628.
14. Allcock LM, Kenny RA, Mosimann UP, Tordoff S *et al.* Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21:778-783.
15. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63:584-589.
16. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA.* 2014; 311(16):1670-1683.
17. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, *et al.* Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care.* 2004; 27:2942-2947.
18. Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH *et al.* Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32:69-74.
19. Van Hateren KJ, Kleefstra N, Blanker MH, Ubink-Veltmaat, *et al.* Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2012; 62(603):e 696-702.
20. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med.* 2000; 108:106-111.
21. Kario K, Tobin JN, Wlfson LI, Whipple R, *et al.* Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:246-252.
22. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, *et al.* Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347:878-885.
23. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002; 20:497-501.
24. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998; 98:2290-2295.
25. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK *et al.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996. *Stroke.* 2000; 31:2307-2313.

26. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G *et al.* Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J.* 2010; 31:85-91.
27. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2014; 100(5):406-413.
28. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* 11. ed., Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
29. Smit AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519:1-10.
30. Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts. *Clin Auton Res.* 2004; 14:146-147.
31. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin.* 2013; 31(1):89-100.
32. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 2009; 119(1):139-146.
33. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005; 30:173-178.
34. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2002; 200:1-10.
35. Kaufmann H, Hague K, Perl D. Accumulation of alpha-synuclein in autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology.* 2001; 56:980-981.
36. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ *et al.* Parkinsonism and Parkinson's Disease in the Elderly: A Community-Based Survey in Brazil (the Bambuí Study). *Movement Disorders.* 2006; 21(6):800-808.
37. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet.* 2005; 365:1259-1270.
38. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med.* 2008; 358:615-624.
39. Arnold AC, Shibao C. Current concepts in orthostatic hypotension management. *Curr Hypertens Rep.* 2013; 15:304-312.
40. Metzler M, Duerr S, Granata R, Krismer F, Robertson D, Wenning G K. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology, evaluation, and management. *J Neurol* 2013; 260:2212-2219.

41. Low, PA. Assessment: clinical autonomic testing report of the therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996; 46:873-880.
42. Orimo S, Amino T, Uchihara T. Decreased cardiac uptake of MIBG is a potential biomarker for the presence of Lewy bodies. *J Neurol*. 2007; 254: Suppl 4:IV21-IV28.
43. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M *et al*. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol*. 2002; 59:835-842.
44. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens*. 2013; 15:147-153.
45. Logan IC, Witham MD. Efficacy of treatments for orthostatic hypotension: a systematic review. *Age Ageing*. 2012; 41:587-594.
46. van Lieshout JJ, Ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res*. 2000; 10(1):35-42.
47. Jordan J, Shannon JR, Grogan E, Biaggioni *et al*. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet*. 1999; 353:723.
48. Jordan J. Effect of water drinking on sympathetic nervous activity and blood pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2005; 7:17-20.
49. Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, Immink RV *et al*. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:H1768-H1772.
50. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease, I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104:2746-2753.
51. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2009 Update: a Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistic Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119:480-486.
52. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N *et al*. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six years follow-up experience: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961; 55:33-50.
53. Stamer J, Vacarro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993; 16:434-444.
54. Verschuren WN, Facobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, *et al*. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five year follow-up of seven countries study. *JAMA*. 1995; 274:131-136.

55. Macmahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies correct for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335:765-774.
56. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-1847.
57. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr *et al.* AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:1348-1359.
58. 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):310-315.
59. Naghavi M, Falk E, Hecht HS. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: executive summary of the screening for heart attack prevention and education (SHAPE) Task Force report. *AM J Cardiol*. 2006; 98 [suppl]:2H-15H.
60. Ridker PM, Buring JE, Rifa N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for assessment of global cardiovascular risk in women The Reynolds risk Score. *JAMA*. 2007; 297:611-619.
61. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P *et al.* Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001; 286(2):180-187.
62. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyoraia K *et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339:229-234.
63. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002; 106(25):3143-3421.
64. IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:Supl I.
65. Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study - Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and or diabetes-mellitus and the relationship to coronary heart-disease. *American Heart Journal*. 1988; 116(6):1713-1724.

66. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density-lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary-artery disease (The PROCAM Experience). *American Journal of Cardiology*. 1992; 70(7):733-737.
67. 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):310-315.
68. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany - results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European Heart Journal*. 2003; 24(10):937-945.
69. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, *et al*. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009; 103:1616-1621.
70. Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(2):719-736.
71. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP, *et al*. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2012; 54:9-15.
72. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, *et al*. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015; 101:616-622.
73. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec*. 1965; 87:814-826.
74. Ewing DJ, Campbell W, Clarke BF. Mortality in diabetic autonomic neuropathy. *The Lancet*. 1976; 307:601-603.
75. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59:256-262.
76. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213:220-222.
77. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989; 10:1060-1074.
78. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after infarction. *Circulation*. 1992; 85:164-171.



79. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart variability: a measure of autonomic tone. *Am Heart J.* 1994; 127:1376-1381.
80. 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):1043-1065.
81. Grupi CJ, Moraes R. Variabilidade da frequência cardíaca: conceito e utilidade clínica. *In: Moffa PJ, Sanches PCR, editors. Eletrocardiograma normal e patológico.* 7 ed., São Paulo: Roca; 2001, p. 839-863.
82. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003; 23(2):72-80.
83. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991; 84(2):482-492.
84. 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):133-141.
85. De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol.* 2007; 74(2):165-173.
86. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace.* 2012; 14(11):1553-1559.
87. Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ, Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:604-612.
88. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, *et al.* Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol.* 1992; 70:1028-1034.
89. Cardoso CR, Moraes RA, Leite NC, Salles GF. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 106(1):110-117.
90. Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y. Assessment of primary effect of aging on heart variability in humans. *Clin Auton Res.* 2000; 10(3):123-130.
91. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li Cl, *et al.* Effect of aging on gender differences in neural control of control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999; 227(6 Pt 2):H2233-2239.
92. Pichon A, Rouland M, Antoine-Jonville S, de Bisschop C *et al.* Spectral analysis of heart rate variability: interchangeability between autoregressive analysis and fast Fourier transform. *J Electrocardiol.* 2006; 39(1):31-37.

93. Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. *J Hypertens*. 2000; 18(11):1629-1633.
94. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC *et al*. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90(2):878-883.
95. Yang AC, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH *et al*. Association between heart rate variability and cognitive function in elderly community-dwelling men without dementia: a preliminary report. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:958-960.
96. Hillebrand S, Gast KB, Mutsert R, Swenne CA *et al*. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. *Europace*. 2013; 15:742-749.
97. Shibao C, Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2010; 56(6):1042-1044.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Verificar o comportamento do sistema nervoso autônomo, por meio da análise espectral da frequência cardíaca, em idosos com quadro de hipotensão ortostática e compará-lo com a análise espectral da frequência cardíaca de idosos sem hipotensão ortostática.

### **2.2 Objetivos secundários**

- a) Analisar o perfil clínico (gênero, dados antropométricos, níveis pressóricos basais, frequência cardíaca, comorbidades, valores dos escores de risco cardiovascular) e sua associação com a análise espectral.
- b) Determinar o(s) preditor(es) de hipotensão ortostática.
- c) Determinar um ponto de corte dos componentes da análise espectral da frequência cardíaca que identifique a ocorrência de hipotensão ortostática.

### 3 ARTIGO

#### **Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral em idosos: estudo comparativo entre pacientes sem e com hipotensão postural**

##### **3.1 Resumo**

A prevalência de hipotensão postural ou ortostática (HO) aumenta com a idade e está relacionada, entre outros fatores, a alterações da regulação autonômica da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC). Suas manifestações clínicas causam importante comprometimento funcional na população idosa e, mesmo em indivíduos assintomáticos, a HO está relacionada ao aumento da mortalidade. A análise do sistema nervoso autônomo (SNA), o qual está envolvido na fisiopatologia da HO, pode ser realizada a partir da mensuração da análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e de seus componentes. O objetivo primário deste estudo foi avaliar o comportamento do SNA por meio da análise espectral da VFC em idosos com quadro de HO e comparar com a análise espectral da VFC de idosos sem HO.

**Métodos:** Foram avaliados 105 pacientes (39 pacientes com HO, constituindo o grupo caso; e 66 sem HO, constituindo o grupo controle), com idade igual ou superior a 60 anos, incluídos consecutivamente de setembro de 2012 a dezembro de 2014. A avaliação foi realizada por meio de exame clínico, de eletrocardiograma de repouso e da análise espectral da VFC (pela transformação de Fourier), a partir de gravações pelo sistema Holter digital.

**Resultados:** A média de idade dos pacientes foi de 71,9 anos, sendo 64 pacientes (61%) do gênero feminino. As médias da PA nas posições supina e ortostática foram 140,3/81,7 mmHg e 132/78,8 mmHg, respectivamente; e a médias da FC foram 67,6 bpm e de 72,5 bpm, respectivamente. Os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica, presente em 80 pacientes (76,9%), e a dislipidemia, presente em 42 pacientes (40%). Os diuréticos tiazídicos foram os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados, de forma isolada ou em associação com outras medicações anti-hipertensivas. Quando comparados os componentes da VFC de toda a população, nas posições supina e ortostática, houve redução significativa na média do componente HF (620,5 versus 480,7 ms<sup>2</sup>, p=0,001) e aumento na média da relação LF/HF (2,5 versus 4,0 ms<sup>2</sup>, p<0,001), sem alteração quanto à média do componente LF (534,8 versus 381,0 ms<sup>2</sup>, p=0,080). Quando comparado o grupo caso ao grupo controle, houve diferença relacionada às seguintes variáveis: médias da FC nas posições supina (62,6 versus 70,6 bpm, p=0,001) e ortostática (68,2 versus 75,0 bpm, p=0,006); uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (41% versus 21,2%, p=0,030); ocorrência de sintomas (77% versus 51,5%, p=0,001); e quanto aos níveis de colesterol total, de LDL colesterol e de triglicérides, que, na média, foram menores no grupo caso (p=0,002; p=0,007; p=0,034, respectivamente). Não houve diferença em relação à PA na posição supina e os grupos foram pareados por idade e gênero. Em relação aos componentes da VFC, houve diferença entre os grupos,

apenas quanto à média do componente LF na posição supina (331,1 no grupo caso versus 647,6 ms<sup>2</sup> no grupo controle, p=0,014). 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). E 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: Na população estudada de idosos, houve menor valor médio do componente LF e da FC na posição supina entre os pacientes com HO, sem influência 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.

Palavras-chave: hipotensão ortostática, idoso, frequência cardíaca.

### 3.2 Abstract

The prevalence of orthostatic hypotension (OH) increases with age and is related, among other factors, with changes in autonomic regulation of blood pressure (BP) and heart rate (HR). Its clinical manifestations cause significant functional impairment in the elderly population and, even in asymptomatic individuals, the HO is associated with increased mortality. The analysis of the autonomic nervous system (ANS), which is involved in the pathophysiology of HO, can be performed from the measurement of spectral analysis of heart rate variability (HRV) and its components. The primary objective of this study was to evaluate the ANS behavior through the spectral analysis of HRV in elderly patients with HO and compare with the HRV spectral analysis in elderly without OH.

Methods: We evaluated 105 patients (39 patients with HO, constituting the case group, and 66 without HO, constituting the control group) aged over 60 years, consecutively enrolled from September 2012 to December 2014. The evaluation was performed through clinical examination, resting electrocardiogram and spectral analysis of HRV (by Fourier transformation), obtained from recordings by digital Holter.

Results: The mean age of patients was 71.9 years, 64 patients (61%) were female. BP means in the supine and standing positions were 140.3/81.7 mmHg and 132/78.8 mmHg, respectively; and the average HR were 67.6 beats per minute (bpm) and 72.5 bpm, respectively. The most prevalent cardiovascular risk factors were hypertension, present in 80 patients (76.9%), and dyslipidemia, present in 42 patients (40%). Thiazide diuretics were the antihypertensive drugs most used, alone or in combination with other antihypertensive medications. When comparing the HRV components of the entire population, in supine and standing, there was a significant reduction in mean HF component (620.5 versus 480.7 ms<sup>2</sup>, p = 0.001) and increased in mean ratio LF/HF (2.5 versus 4.0 ms<sup>2</sup>, p <0.001), with no change in mean LF component (534.8 versus 381.0 ms<sup>2</sup>, p=0.080). When compared case and control groups, there was the following variables

related difference: average HR in the supine (62.6 versus 70.6 bpm,  $p = 0.001$ ) and standing (68.2 versus 75.0 bpm,  $p=0.006$ ); use of inhibitors of angiotensin converting enzyme (41% versus 21.2%,  $p=0.030$ ); occurrence of symptoms (77% versus 51.5%,  $p=0.001$ ); as compared to total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, which on average were smaller in the case group ( $p=0.002$ ;  $p=0.007$ ;  $p=0.034$ , respectively). There was no difference related to BP in the supine position and the groups were matched for age and gender. Regarding the HRV components, there were differences between the groups, just as the LF component of the average in the supine position (331.1 case group versus 647.6  $\text{ms}^2$  control group,  $p=0.014$ ). By multivariate analysis, the HR in the supine position was the independent variable for the occurrence of HO ( $p = 0,001$ - 95% CI= - 0.022 and - 0.006). For the receiver operating characteristics, the best cut point for FC was 61 bpm, with 77.3% sensitivity, 51.3% specificity, positive predictive value of 61.3%, and negative predictive value of 69.3%.

**Conclusions:** In this elderly population, there was a lower average value of the LF component and HR in supine position in patients with OH, without gender influence. The independent predictor of OH was the FC in supine position, which presented an odds ratio of 3.23 when was above 61 bpm.

**Key-words:** hypotension orthostatic, aged, heart rate.

### 3.3 INTRODUÇÃO

Hipotensão postural ou ortostática (HO) pode ser definida como a queda de pelo menos 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e/ou a queda de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) que ocorre dentro de três minutos ao assumir a posição ortostática<sup>1,2</sup>.

A prevalência de HO aumenta com a idade, sendo que em idosos institucionalizados e hospitalizados essa incidência pode variar entre 29% e 35%, respectivamente<sup>3,4</sup>. Conforme a população estudada<sup>5</sup>, a prevalência pode chegar a 55%.

Com o avançar da idade, há aumento dos níveis plasmáticos de norepinefrina e diminuição da sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos. Há, também, redução da resposta vasomotora mediada pelos receptores alfa, redução da resposta do barorreflexo e do tônus parassimpático, resultando em alteração da regulação autonômica da pressão arterial e da frequência cardíaca, o que pode levar à HO<sup>6,7</sup>.

Esse quadro de HO apresenta condições predisponentes como desidratação, período pós-prandial, desnutrição, falta de condicionamento físico, ação de medicamentos e comorbidades<sup>7,8</sup>.

Suas manifestações clínicas, que incluem quedas, fraturas, declínio funcional, pré-síncope e síncope, resultam em importante comprometimento funcional na população idosa<sup>9,10</sup>. Além dessas morbidades, o quadro de HO está associado ao aumento da mortalidade geral e por causas cardiovasculares e é considerado um preditor de eventos cardiovasculares em idosos, inclusive naqueles assintomáticos<sup>11,12</sup>.

Para análise do sistema nervoso autônomo, o qual está implicado na fisiopatologia da HO, faz-se uso da mensuração da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e seus componentes pelo sistema Holter, método não invasivo e de baixo custo.

Na população de idosos, há várias pesquisas sobre o sistema nervoso autônomo, incluindo idosos hipertensos e normotensos, estudo de barorreflexo utilizando o teste de inclinação e comparando com a população de jovens<sup>13-19</sup>. Esses estudos incluíram sete a 25 idosos (entre

os saudáveis), 64 idosos (entre os hipertensos). E o estudo maior comparando idosos e jovens, com população de 362 voluntários, incluiu 38 homens e 51 mulheres entre 57 e 88 anos de idade, não sendo possível quantificar o exato número de idosos.

Até o momento não há trabalhos específicos comparando a análise espectral entre idosos com e sem HO<sup>20</sup>. Assim, este estudo tem como objetivo verificar o comportamento do sistema nervoso autônomo (SNA), por meio da análise espectral da FC, em idosos com HO e comparar com a análise espectral da FC de idosos sem HO.

### **3.4 MÉTODOS**

Trata-se de estudo observacional, prospectivo e transversal, no qual foram incluídos 105 pacientes consecutivos com idade igual ou superior a 60 anos<sup>21</sup>, de ambos os gêneros, sem e com hipotensão ortostática (HO).

O projeto de pesquisa (ANEXO I) e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO II) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Os pacientes foram convidados a participar da pesquisa quando de seu atendimento médico no ambulatório de Cardiologia do anexo Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG, no ambulatório de Geriatria do Instituto Jenny Andrade Faria e no ambulatório de Pós-Graduação em Geriatria da Fundação Educacional Lucas Machado (FELUMA)/ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Foram excluídos pacientes com demência, doenças neurológicas associadas à disfunção autonômica, pacientes em ritmo de fibrilação atrial persistente ou permanente, em ritmo de marca-passo artificial e em uso de fármaco antiarrítmico das classe I, III e IV da classificação de Vaughan Williams, ou seja, propafenona, amiodarona, sotalol, verapamil e diltiazem, entre os disponíveis por via oral no Brasil, além de digoxina. Foram adotados esses critérios de exclusão porque essas doenças podem cursar com HO e aquelas condições de ritmo ou uso de antiarrítmico impedem ou prejudicam a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).



Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, sendo o grupo-caso composto de 39 pacientes com HO e o grupo-controle composto de 66 pacientes sem HO. Para planejamento amostral, foram considerados os dados de teste monocaudal, com nível de significância de 5% e poder de teste de 90% e proporção de HO de 30% na população de idosos.

A avaliação clínica dos pacientes foi realizada por meio da anamnese e do exame físico. Os pacientes foram submetidos à verificação dos níveis pressóricos na posição supina, no quinto minuto de repouso e ao terceiro minuto do ortostatismo ou antes, caso apresentassem sintomas de HO de acordo com as condições já estabelecidas pela literatura<sup>2</sup>. As medidas foram realizadas em uma sala climatizada, no período da tarde, com intervalo de pelo menos duas horas após o almoço.

Foram também calculados os escores de risco cardiovascular de Framingham<sup>22</sup> e de PROCAM<sup>23</sup>, a partir de dados clínicos e de exames laboratoriais. Estes últimos incluíram as dosagens plasmáticas do colesterol e suas frações, dos triglicérides, além da glicemia de jejum.

Foi realizado eletrocardiograma convencional de 12 derivações, utilizando eletrocardiógrafo PHILIPS, modelo Pagewriter Trim III, na velocidade de 25 mm/s e na amplitude de 10 mm/mV.

O monitoramento pelo sistema Holter foi feito por meio de multcardiógrafo 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. Para isso, utilizou-se o programa Holter DMI/Burdick, ALTAIRPC *System Holter* v6.00B, avaliando-se a análise espectral, ou seja, examinando o 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 significa a atividade simpática, principalmente, e a relação entre o componente de baixa frequência e o de alta frequência (LF/HF), considerada uma medida do balanço simpático-vagal<sup>24-26</sup>. Tal avaliação foi procedida após rigorosa edição manual dos registros, com eliminação dos artefatos e correção das arritmias. As medidas foram obtidas durante cinco minutos, no 10º minuto da posição supina e no quinto minuto da posição ortostática.

Os resultados da análise espectral foram expressos em  $\text{ms}^2$ . Os dados foram anotados em uma ficha clínica (ANEXO III).

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 ou 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. 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 foi utilizada para verificar as variáveis preditoras de HO. Foram consideradas aquelas que na análise univariada apresentaram valor de  $p \leq 0,10$ . Foi fixado em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

### **3.5 RESULTADOS**

#### **3.5.1 Características gerais da população**

A média de idade dos pacientes foi de 71,9 anos, sendo 64 pacientes (61% da população) do gênero feminino. A população foi composta de 39 pacientes com diagnóstico de HO (grupo-caso) e 66 sem HO (grupo-controle). As variáveis antropométricas e clínicas da população estudada estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis antropométricas e clínicas dos pacientes estudados

Variáveis	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Valor máximo
<b>Idade (anos)</b>	71,9	7,3	60,0	91,0
<b>Peso (kg)</b>	65,0	12,5	44,0	102,0
<b>Altura (m)</b>	1,57	0,08	1,41	1,80
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,2	4,7	17,8	40,9
<b>Cir abd (cm)</b>	88,6	11,3	68	116
<b>FC supina (bpm)</b>	67,6	11,5	38,0	105,0
<b>FC ortostática (bpm)</b>	72,5	11,8	44,0	109,0
<b>PAS supina (mmHg)</b>	140,3	20,5	92,0	196,0
<b>PAD supina (mmHg)</b>	81,7	9,3	60,0	104,0
<b>PAS ortostática (mmHg)</b>	132,0	23,3	60,0	220,0
<b>PAD ortostática (mmHg)</b>	78,8	12,0	30,0	100,0

IMC: índice de massa corpórea; Cir abd: circunferência abdominal; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio.

Em relação aos fatores de risco cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a dislipidemia foram os mais prevalentes, sendo observados em 80 (76,2% da população) e em 42 (40%) pacientes, respectivamente. A distribuição desses e dos demais fatores de risco para doença cardiovascular encontra-se representada no Gráfico 1.

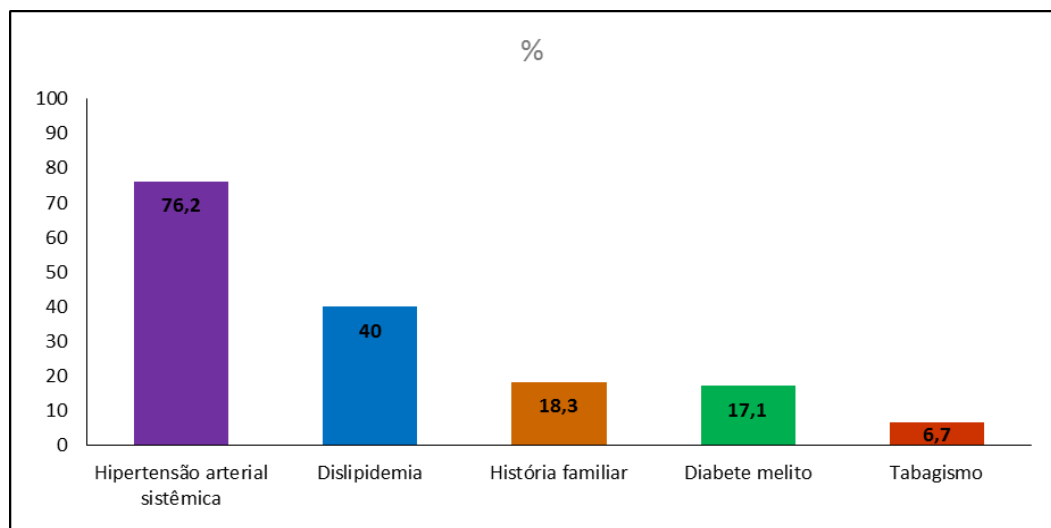


Gráfico 1 - Porcentagem dos principais fatores de risco cardiovascular na população estudada

Para o tratamento da HAS, os diuréticos tiazídicos foram os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados e 42 pacientes (40% da população) estavam em uso de forma isolada ou em associação com outras medicações anti-hipertensivas. A seguir, com distribuição equivalente de uso, listam-se os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os betabloqueadores. Entre os antagonistas de cálcio, 15 pacientes estavam em uso dessas medicações. O Gráfico 2 representa a distribuição dos principais grupos de fármacos anti-hipertensivos utilizados pela população estudada.

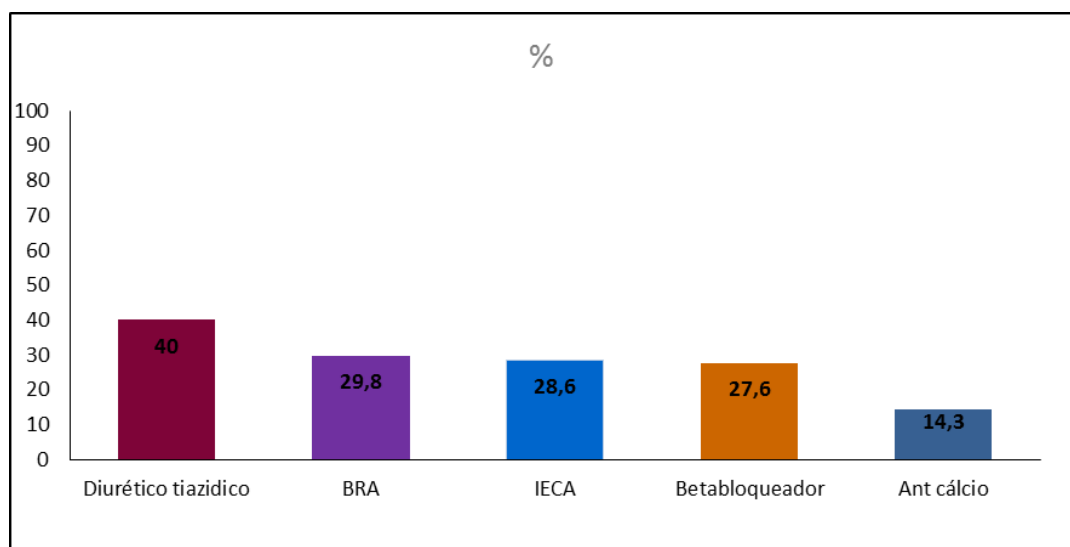


Gráfico 2 - Porcentagem dos principais grupos de fármacos anti-hipertensivos utilizados pela população estudada

Ao eletrocardiograma, o ritmo foi sinusal em todos os pacientes, sendo que 14 (13,3% da população) apresentaram distúrbios da condução intraventricular. Entre esses, o distúrbio de condução pelo ramo direito foi o mais frequente, ocorrendo em 10 pacientes (9,5%). Os dados referentes às variáveis eletrocardiográficas encontram-se sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2 - Variáveis eletrocardiográficas da população estudada

Variáveis	Média	DP	Valor Mínimo	Valor máximo
<b>PRi (ms)</b>	166,9	30,2	120,0	280,0
<b>Eixo QRS (graus)</b>	19,4	42,5	-75,0	120,0
<b>Duração QRS (ms)</b>	91,0	18,2	70,0	160,0
<b>QTi (ms)</b>	403,0	33,4	320,0	520,0

DP: desvio-padrão; PRi: intervalo PR; QTi: intervalo QT; ms: milissegundos.

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

### 3.5.2 Comparação entre os grupos caso e controle

Considerando a média de idade, não houve diferença entre os grupos ( $73,5 \pm 8,0$  anos no grupo-caso *versus*  $71,0 \pm 6,8$  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, com  $p=0,005$ ). Contudo, ao se aplicar o coeficiente de correlação de Spearman entre variáveis HO e gênero, o mesmo foi de 0,274.

Os dados relacionados ao exame físico, representados pela frequência cardíaca e pelas medidas da pressão arterial na posição supina e em ortostatismo, são apresentados na Tabela 3. Quanto às pressões arteriais sistólica e diastólica na posição sentada, não houve diferença considerada anormal na medida entre os membros superiores.

Tabela 3 - Comparação entre os grupos quanto às frequências cardíacas e às pressões arteriais

Variáveis	Grupo-caso (média $\pm$ DP)	Grupo-controle (média $\pm$ DP)	Valor p
<b>FC supina (bpm)</b>	62,6 $\pm$ 9,8	70,6 $\pm$ 11,5	0,001
<b>FC ortostática (bpm)</b>	68,2 $\pm$ 11,1	75,0 $\pm$ 9,8	0,006
<b>PAS supina (mmHg)</b>	143,2 $\pm$ 23,9	138,6 $\pm$ 18,3	0,189
<b>PAD supina (mmHg)</b>	81,1 $\pm$ 10,9	82,1 $\pm$ 8,3	0,543
<b>PAS ortostática (mmHg)</b>	121,8 $\pm$ 23,5	138 $\pm$ 21,14	0,001
<b>PAD ortostática (mmHg)</b>	72,5 $\pm$ 17,6	82 $\pm$ 8,7	0,001

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio.

Não foi detectada diferença entre os grupos quanto às variáveis eletrocardiográficas, exceto pela média do intervalo QT ( $418,2 \pm 35,0$  ms no grupo-caso *versus*  $394,2 \pm 29,3$  ms no grupo-controle, com  $p<0,001$ ).

Os dados comparativos relacionados às variáveis laboratoriais e aos escores de risco cardiovascular encontram-se demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Comparação entre os grupos quanto às variáveis laboratoriais e aos escores de risco

Variáveis	Grupo-caso (média±-DP)	Grupo-controle (média±-DP)	Valor p
<b>Colesterol total (mg%)</b>	170,8±35,1	195,5±39,6	0,002
<b>LDL colesterol (mg%)</b>	97,0±30	116,0±37,1	0,007
<b>HDL colesterol (mg%)</b>	47,8±12,3	49,4±13,9	0,542
<b>Triglicérides (mg%)</b>	115,1±48,9	143,7±77,1	0,034
<b>Glicemia de jejum (mg%)</b>	95,1±38,8	102,6±15,9	0,898
<b>Escore de Framingham</b>	15,9±8,9	12,5±7,2	0,063
<b>Escore PROCAM</b>	14,1±11,5	11,7±8,3	0,537

DP: desvio-padrão; mg: miligramas.

Em relação aos sintomas, caracterizados por tontura, pré-síncope e síncope, houve diferença entre os grupos (77% no grupo-caso *versus* 51,5% no grupo-controle, com  $p < 0,001$ ). Entretanto, não se apurou diferença entre a média de idade quando comparados os pacientes sintomáticos aos assintomáticos (71,4±7,4 anos *versus* 72,7±7,8anos, com  $p = 0,38$ ), assim como não houve diferença em relação aos níveis pressóricos na posição supina.

No tocante à comorbidade HAS, não houve diferença entre os grupos ( $p = 0,54$ ). No grupo-controle, 49 pacientes (74,2%) eram hipertensos e no grupo-caso, 31 pacientes (79,4%).

Quando considerados os principais grupos de fármacos anti-hipertensivos utilizados pela população estudada, constatou-se diferença apenas em relação ao uso de IECA (41,0% no grupo-caso *versus* 21,2% no grupo-controle, com  $p = 0,030$ ). Quanto ao uso de betabloqueador, 35,8% (14 pacientes) do grupo-caso e 22,7% (15 pacientes) do grupo-controle estavam em uso do mesmo, com valor- $p = 0,14$ .

Não foi registrada diferença entre os grupos em relação à frequência de DM. 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.

### 3.5.3 Variabilidade da frequência cardíaca

Os componentes da VFC de toda a população são apresentados na Tabela 5. Após a aplicação do teste de Wilcoxon para comparação dos valores daqueles componentes obtidos nas posições supina e ortostática, 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 ( $p<0,001$ ).

Tabela 5 - Componentes da VFC da população estudada

Variáveis	Média	DP	Valor Mínimo	Valor Máximo
<b>LF supina (<math>ms^2</math>)</b>	534,8	1428,0	12,0	13582,8
<b>HF supina (<math>ms^2</math>)</b>	620,5	2648,1	3,0	25572,9
<b>LF/HF supina</b>	2,5	2,8	0,1	18,7
<b>LF ortostática (<math>ms^2</math>)</b>	381,0	909,4	7,0	8792,6
<b>HF ortostática (<math>ms^2</math>)</b>	480,7	2987,6	2,0	30085,0
<b>LF/HF ortostática</b>	4,0	5,8	0,07	47,24

DP: desvio padrão; LH: *low frequency*; HF: *high frequency*; LH-HF: relação entre os componentes; ms: milissegundos.

Quanto à comparação 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 componente de baixa frequência (LF) na posição supina. Os dados relacionados a essa comparação são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação entre os grupos caso e controle quanto à análise espectral

Variáveis	Grupo-caso (média±DP)	Grupo-controle (média±DP)	Valor p
<b>LF supina (<math>ms^2</math>)</b>	331,1±493	647,6±1737	0,014
<b>HF supina (<math>ms^2</math>)</b>	361,6±627,1	763,8±3268,5	0,873
<b>LF/HF supina</b>	1,7±1,2	3,0±3,3	0,054
<b>LF ortostatismo (<math>ms^2</math>)</b>	231,3±221,7	463,7±1116,1	0,075
<b>HF ortostatismo (<math>ms^2</math>)</b>	207±356,0	632,4±3716,4	0,898
<b>LF/HF ortostatismo</b>	2,6±2,5	4,8±6,9	0,096

DP: desvio padrão; LH: *low frequency*; HF: *high frequency*; LH/HF: relação entre os componentes; ms: milissegundos.

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.

As Figuras 1 a 4, a seguir, representam a análise dos componentes da VFC nas posições supina e ortostática de dois pacientes, com e sem HO, repectivamente.

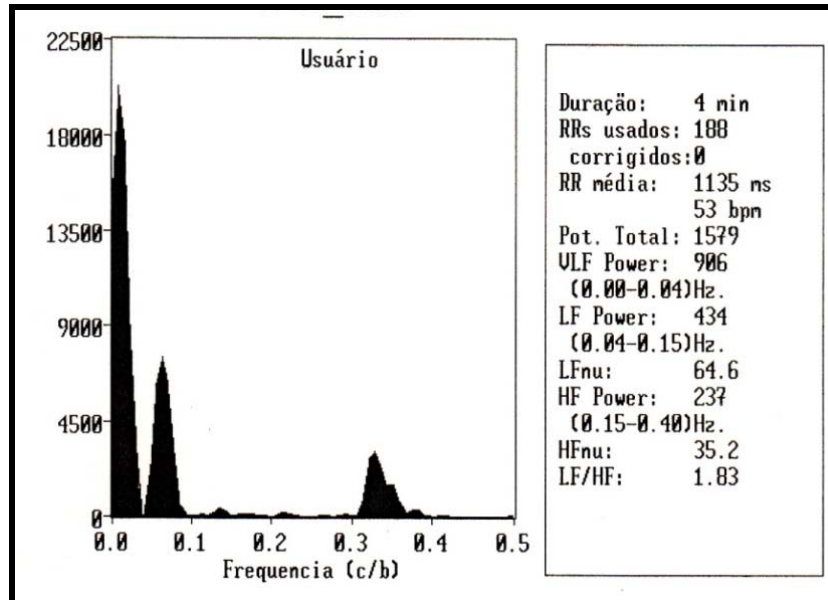


Figura 1

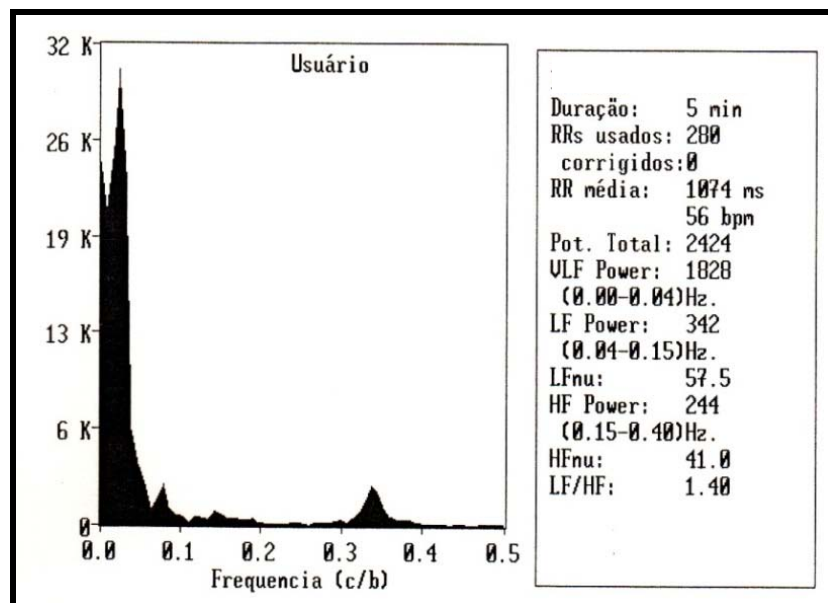


Figura 2

Figuras 1 e 2 - Análise espectral de paciente masculino de 67 anos, com HO, nas posições supina (Figura 1) e ortostática (Figura 2), demonstrando queda do componente LF e da relação LF-HF



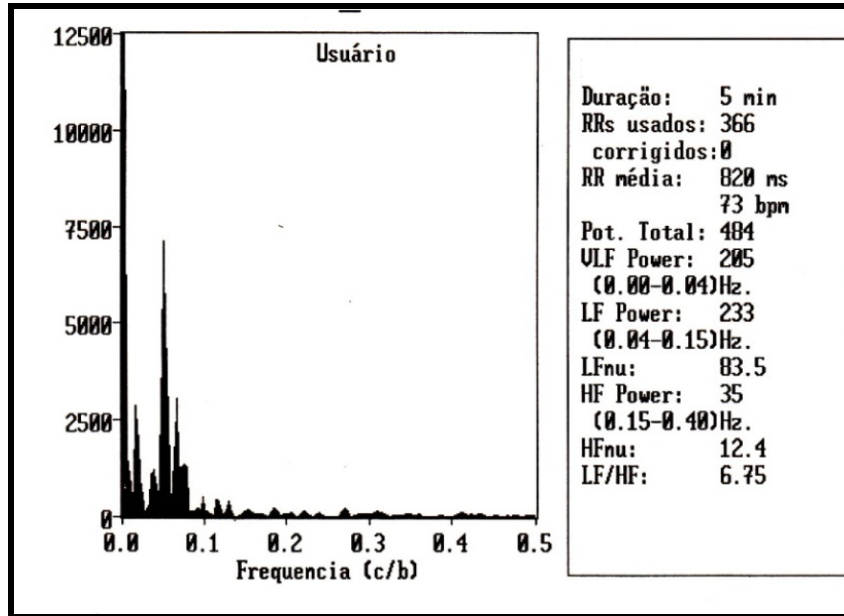


Figura 3

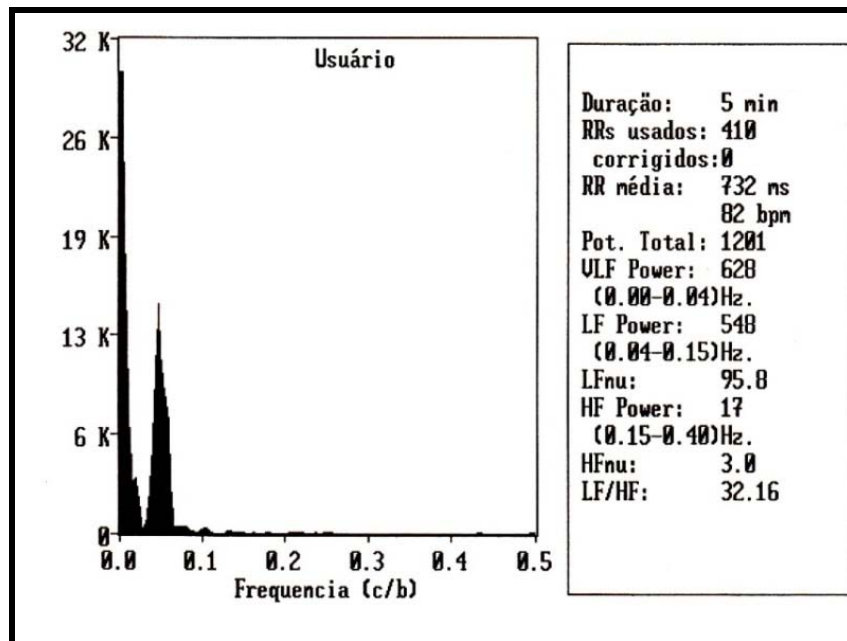


Figura 4

Figuras 3 e 4 - Análise espectral de paciente feminina de 62 anos, sem HO, nas posições supina (Figura 3) e ortostática (Figura 4), demonstrando aumento do componente LF e da relação LF-HF e diminuição do componente HF

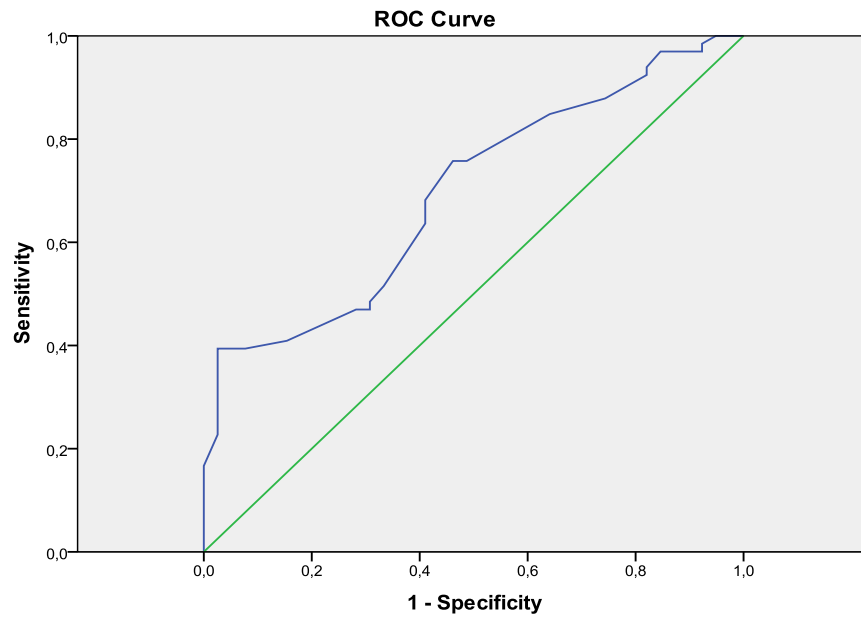
### **3.5.4 Análise multivariada por *stepwise***

Para a análise multivariada, foram consideradas as variáveis clínicas e aquelas relacionadas à VFC que apresentaram  $p \leq 0,10$  na análise univariada, em relação à HO. Assim, as variáveis consideradas foram a idade, a PAD na posição supina, a FC nas posições supina e ortostática, o componente LF e a relação LF/HF, ambos na posição supina.

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.

### **3.5.5 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. 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. Na Figura 5 encontra-se o resultado da análise estatística referente e a curva correspondente.



FC na posição supina: linha em cor azul.

Área	Valor p	Intervalo de confiança- 95%	
		Limite inferior	Limite superior
0,70	0,001	0,595	0,796

Figura 5 - Curva de operação característica para a variável FC na posição supina, com os dados da área sob a curva e a análise estatística, considerando-se a variável estável resposta postural sem HO

### 3.6 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 o sendo qualquer dos componentes da VFC. A média da FC na posição supina foi significativamente menor nos pacientes com HO quando comparada à média da FC dos pacientes do grupo-controle, na mesma posição. Apesar dessa 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 pressão arterial e da frequência cardíaca 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 representam aquelas alterações, que resultam em mais ocorrência de HO na população idosa<sup>6,7</sup>. Assim, enquanto aproximadamente 5% dos adultos de meia-idade apresentam HO<sup>27</sup>, a incidência aumenta para 29% e 35% em idosos institucionalizados<sup>3</sup> e hospitalizados<sup>4</sup>, respectivamente. No presente estudo, não se encontrou diferença em relação à média de idade entre os pacientes sem e com HO. Dessa forma, não ocorreu interferência dessa variável nos resultados observados.

Estudos prévios apresentam resultados controversos quanto à prevalência de HO ligada ao gênero e sua correlação com aquela variável. Em pesquisa feita na década de 1990, Rutan e colaboradores<sup>28</sup> avaliaram uma população de mais de 5.000 idosos, na qual a prevalência de HO foi de 18,2%, não sendo identificada diferença entre os gêneros. Já um estudo holandês, composto por população numericamente semelhante, mostrou haver predomínio de HO entre as mulheres, com diferença significativa entre os gêneros<sup>29</sup>. Achado semelhante foi verificado em estudos com populações menores e que incluíram idosos institucionalizados<sup>3</sup> e idosos diabéticos<sup>30</sup>. Por outro lado, estudo norte-americano que avaliou pacientes internados com quadro HO observou maior prevalência entre os homens<sup>4</sup>. Na população analisada, houve predomínio de homens no grupo de pacientes com HO. E ao se aplicar o coeficiente de correlação de Spearman entre o gênero e a variável HO, o mesmo foi de 0,27, ou seja, de pequena magnitude, permitindo interpretar que não houve diferença estatística entre os grupos.

Estudos demonstram a importância da elevação da FC na posição ortostática, sua associação com maior atividade simpática e sua correlação com maior tolerância ortostática<sup>31,32</sup>. Contudo, dados sobre o papel da FC na posição supina, em pacientes portadores de HO, ainda não foram bem estabelecidos. Alterações do tônus autonômico<sup>15</sup>, assim como a disfunção do nó sinusal<sup>33</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 média da FC supina do grupo de pacientes com HO foi significativamente menor do que a média do grupo sem HO. Além das possíveis alterações já descritas, outro fator que poderia estar relacionado à diferença entre os grupos seria o uso de betabloqueadores. Esses fármacos, utilizados para o tratamento da hipertensão arterial, apresentam efeito cronotrópico negativo, causando redução da FC<sup>34</sup>. Contudo, conforme previamente abordado na parte de resultados, não houve diferença entre os grupos em relação ao uso desses fármacos. Porém, acusou-se diferença entre os grupos caso e controle inerente ao uso de IECA, os quais diminuem a resistência vascular sem efeito importante sobre a FC<sup>35</sup>. Assim, há de se levantar a hipótese de que a diferença obtida entre os grupos possa estar relacionada a alterações iniciais do tônus autonômico nos pacientes portadores de HO.

Quanto aos níveis pressóricos, estudos em idosos hipertensos comprovaram maior prevalência de HO naqueles com níveis pressóricos basais mais elevados. Gangavati e colaboradores<sup>36</sup> acompanharam 722 idosos com média de idade de 78 anos 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). Achado semelhante, porém com prevalências distintas, foi destacado por Valbusa e colaboradores<sup>8</sup>. Ao avaliar população composta de 994 pacientes com média de idade de 88 anos, observaram que a prevalência de HO foi de 13% em pacientes 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 médios da PAS e da PAD na posição supina, e tampouco em relação à frequência de pacientes hipertensos em ambos os grupos..

Esse aspecto sobre os níveis pressóricos basais em idosos é um tema atual e que motivou várias controversas após a publicação do JCN 8 (*Eighth Joint National Committee*). Em sua oitava edição, essa publicação norte-americana sobre o tratamento da hipertensão arterial recomenda que, na população com idade igual ou superior a 60 anos, seja iniciado o tratamento farmacológico quando a PAS esteja igual ou acima de 150 mmHg ou a PAD igual ou acima de 90 mmHg, com o objetivo de atingir valores inferiores a 150/90 mmHg<sup>37</sup>. No entanto, não houve consenso entre os membros do grupo, pois cinco dos 17 membros não concordaram com aqueles valores<sup>38</sup>. Além disso, o estudo *INternational VErapamil SR Trandolapril Study* (INVEST), que incluiu 8.354 participantes com HAS e DAC, com média de idade de 70 anos, demonstrou maior mortalidade por todas as causas,

maior mortalidade cardiovascular e maior incidência de AVC em pacientes nos quais a PAS foi mantida entre 140 e 150 mmHg, na comparação com aqueles nos quais a PAS foi inferior a 140 mmHg<sup>39</sup>.

Achados semelhantes já haviam sido observados no estudo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), que incluiu 3.845 hipertensos idosos com idade superior a 80 anos (média de 83,5 anos) e no qual os pacientes foram distribuídos em dois grupos: o grupo que utilizou medicação e o grupo que recebeu placebo. Ao fim de dois anos, quando comparados os pacientes que receberam tratamento farmacológico e que apresentavam controle efetivo da pressão arterial com os pacientes do grupo-placebo (143/78 mmHg *versus* 158/84 mmHg, respectivamente), realçou-se redução significativa nas taxas (por 1.000 pacientes/ano) de morte por AVC (6,5% *versus* 10,7% com  $p=0,046$ ) e de morte por qualquer causa (47,2% *versus* 59,6% com  $p=0,02$ ). Associado a isso, quando considerada a análise por qualquer evento cardiovascular, que incluiu morte por causa cardiovascular ou AVC, infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca, ressaltou-se diferença significativa entre os grupos (33,7% *versus* 50,6% com  $p<0,001$ ). Assim, os autores concluíram haver benefício com o tratamento anti-hipertensivo em pessoas com 80 anos ou mais<sup>40</sup>, mantendo os níveis pressóricos com controle efetivo, em vez do controle leniente.

Por outro lado, o *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP), no qual foram avaliados 4.376 hipertensos idosos com média de idade de 72 anos e distribuídos em dois grupos de tratamento (grupo tratado com medicação e o grupo que recebeu placebo), demonstrou a importância do limite mínimo da PAD. Após cinco anos do estudo, a média da PA foi de 143/68 mmHg no grupo tratado e de 155/72 mmHg no grupo-placebo. Quando comparados os grupos, a redução foi significativa na incidência de AVC, independentemente do gênero e da faixa etária (5,5% no grupo tratado *versus* 8,2% no grupo-placebo, com  $p=0,003$ ). Contudo, ficou evidenciado que níveis mais baixos na PAD (entre 55 e 70 mmHg), exibidos pelo grupo tratado, estiveram relacionados a eventos por DAC, com aumento de risco próximo de duas vezes naqueles pacientes. Assim, os resultados relacionados ao controle da PAD foram discrepantes quando considerados os eventos cerebrovasculares e cardiovasculares<sup>41</sup>.

Achados semelhantes já haviam sido publicados por Stewart<sup>42</sup> e por Cruikshank<sup>43</sup>, nas décadas de 1970 e 1980, porém com populações menores. Diante desses resultados, os

autores chamam a atenção para o fato de que a redução excessiva da PA pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares, com efeitos semelhantes àqueles correlacionados à HAS sem controle adequado. Dessa maneira, afirmaram que a relação entre os níveis pressóricos e o risco de eventos cardiovasculares assume forma característica de curva em “J”. Nos extremos dessa curva, estão os valores mais baixos e os mais elevados da PAD, correlacionados a maior chance de eventos. No centro da mesma, estão os níveis normais da PAD, correlacionados a menor chance de eventos<sup>44</sup>. Na população estudada, seis pacientes apresentavam DAC, sendo dois no grupo-controle e quatro do grupo-caso. E a PAD mínima foi de 60 mmHg, sem o efeito de menor perfusão coronariana e, também, sem efeito sobre a FC.

Além dos níveis pressóricos, o uso de medicações anti-hipertensivas tem sido correlacionado à HO. Em estudo que incluiu 189 pacientes com idade de 75 anos ou mais, Poon e Braun<sup>5</sup> demonstraram que a prevalência de HO foi de 35, 58, 60 e 65% em pacientes que utilizaram zero, um, dois, três ou mais medicamentos potencialmente causadores, respectivamente.

Ao acompanhar coorte composta de 3.775 mulheres idosas com média de idade de 69 anos e avaliar o número de fármacos anti-hipertensivos utilizados e a chance de ocorrência de HO, Kamaruzzaman e colaboradores<sup>45</sup> demonstraram correlação direta entre ambos. Verificaram que pacientes em uso de três ou mais medicações anti-hipertensivas tinham 2,2 vezes mais chance de cursar com HO, quando comparados aos que não utilizaram alguma medicação anti-hipertensiva. No presente estudo, 40% dos pacientes estavam em uso de tiazídico de forma isolada ou em associação com outras medicações anti-hipertensivas. Em relação às classes de anti-hipertensivos, como anteriormente comentado, houve diferença apenas quanto aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, cuja utilização foi significativamente mais expressiva no grupo dos pacientes portadores de HO. Assim, poder-se-ia supor correlação direta entre ambos. Contudo, estudo em idosos hipertensos, nos quais se comparou o enalapril com a nifedipina, observou eficácia semelhante de ambos no controle da pressão arterial supina, além de demonstrar redução da ocorrência de HO no grupo de pacientes que utilizou o enalapril e agravamento daquele fenômeno no grupo que utilizou a nifedipina<sup>46</sup>. No presente estudo, conforme previamente apresentado, a anlodipina foi o antagonista de cálcio mais utilizado e a nifedipina foi

utilizada por apenas um paciente do grupo-controle. Assim, não houve interferência desse fármaco nos resultados observados.

Em relação ao diabetes, que pode representar um importante preditor para a ocorrência de HO, estudo prévio no qual foram incluídos 563 pacientes com média de idade de 75 anos demonstrou que a prevalência de HO foi de 28% (intervalo de confiança – IC - 95%: 24 a 33%) e 18% (IC 95%: 13 a 23%) nos participantes com e sem diabetes tipo 2, respectivamente<sup>30</sup>. Na população do presente estudo, a frequência de DM foi de 17,1%, sem diferença entre os grupos. Dessa forma, essa variável não influenciou nos resultados.

Conforme visto anteriormente, as manifestações clínicas da HO, que podem levar a quedas, fraturas, declínio funcional, pré-síncope e síncope, resultam em importante comprometimento funcional na população idosa. Ooi e colaboradores<sup>47</sup> documentaram que entre os indivíduos com HO e histórico de quedas anteriores, o risco de novas quedas foi duas vezes mais alto. Kario e colaboradores<sup>48</sup> concluíram que mulheres idosas com histórico de quedas e com baixos níveis de PAS devem estar mais atentas à prevenção de quedas e acidentes correlacionados. Na coorte de Framingham<sup>9</sup>, 9,4% dos casos de síncope estavam correlacionados à HO. Já estudo europeu realizado em serviços de emergência<sup>10</sup>, demonstrou que até 24% dos casos de síncope poderiam estar relacionados a HO. Na presente investigação, os achados relacionados aos sintomas como tontura, pré-síncope e síncope são concordantes com aqueles da literatura. Houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ) entre os grupos, sendo que os sintomas foram mais frequentes nos pacientes com HO, ou seja, no grupo-caso.

Em relação ao risco de doença cardiovascular, além da maior prevalência de comorbidades e de fatores de risco observados em idosos, estudos correlacionaram a presença de fragilidade como uma condição clínica associada ao aumento do risco nessa população. Estudo com 1622 idosos, realizado na Inglaterra, demonstrou que a fragilidade esteve associada ao aumento dos fatores de risco na naquela população, o que elevou a chance de angina e de infarto agudo do miocárdio em aproximadamente três vezes, quando comparados os idosos frágeis aos não frágeis<sup>49</sup>.

No presente estudo, os idosos não foram avaliados quanto àquela condição clínica. Entretanto, seus fatores de risco para DAC foram avaliados de forma conjunta, a partir dos



escores de risco de Framingham<sup>22</sup> e de PROCAM<sup>23</sup>. Conforme os resultados, os pacientes apresentavam risco intermediário de DAC, não havendo diferença entre os grupos, quando avaliados os valores médios dos escores. Ressalta-se que há um limite máximo de 75 anos para a pontuação em relação à idade, tanto para o escore de risco de Framingham, quanto para o escore PROCAM.

Como há alteração da regulação autonômica da FC e da PA nos idosos, foi realizada a avaliação do SNA por meio da análise espectral, neste estudo. Em condições saudáveis, a mudança da posição supina para a ortostática causa aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática. Assim, ocorrem modificações correspondentes nos componentes LF e HF, que levam ao aumento da relação LF/HF<sup>24</sup>. Quando comparados os componentes da VFC de toda a população do presente estudo, nas posições supina e ortostática, houve redução do componente HF na posição ortostática e aumento dos valores relacionados à relação LF/HF na mesma posição, comportamento considerado adequado. Porém, em relação ao componente LF, não houve aumento com a mudança da posição, como seria esperado.

Quando comparadas as médias dos valores para os componentes LF e HF na posição supina àqueles descritos na diretriz de VFC<sup>25</sup>, verificou-se que na população estudada esses componentes apresentaram valores menores, configurando diminuição da VFC com a idade. Os valores médios da população do estudo e os valores considerados como referência pela diretriz são de 534,8 e de 1170 ms<sup>2</sup>, para o LF, e de 620,5 e 975 ms<sup>2</sup>, para o HF, respectivamente.

Em relação ao gênero, mulheres de meia-idade apresentam dominância da regulação parassimpática no controle da FC, enquanto, nos homens, há dominância simpática<sup>14</sup>. Com o avançar da idade, há modulação na VFC, com comportamento tipo curva em “U” do componente HF. Há diminuição progressiva iniciada, em média, a partir dos 50 anos, e aumento a partir dos 100 anos<sup>15</sup>. Desta forma, após os 50 anos, há diminuição da diferença entre os gêneros, com predomínio da regulação simpática.

Com o objetivo de evitar vieses relacionados à idade e ao gênero, foram pareados os grupos com base nessas variáveis no presente estudo. Quando comparados os grupos caso e controle na posição supina, houve diferença significativa do componente LF, que foi

menor (331,1 *versus* 647,6 ms<sup>2</sup>, com p=0,014) no grupo-caso. Segundo Rahman e colaboradores<sup>26</sup>, o componente LF reflete a função do barorreflexo independentemente da inervação simpática cardíaca. Assim, o achado do presente estudo leva à hipótese de que a diferença entre a resposta esperada e a observada, quanto a esse componente da VFC, possa estar relacionada à disfunção do barorreflexo, a qual predispõe à ocorrência de HO.

Em relação à posição ortostática, novamente foi observado comportamento anormal do componente LF, já que houve redução dos seus valores. Contudo, não houve diferença entre os grupos. Quanto à relação LF/HF, em ambos os grupos ocorreu aumento relacionado à queda proporcionalmente maior do componente HF.

Barantke e colaboradores<sup>19</sup> identificaram contínuo declínio no barorreflexo e nos componentes da VFC, ao estudarem o comportamento do SNA em 362 voluntários com idade entre 10 e 88 anos. Concluíram que a atenuação da resposta do barorreflexo estava diretamente relacionada ao aumento da idade. Dados semelhantes foram recentemente publicados por Voss e colaboradores<sup>50</sup>. Ao avaliarem a VFC de uma coorte composta de 1.906 indivíduos saudáveis, divididos entre cinco grupos selecionados por décadas de vida (25-34 anos; 35-44 anos; 45-54 anos; 55-64 anos; 65-74 anos), observaram redução progressiva e significativa dos componentes LF e HF e aumento progressivo e significativo da relação LF/HF. Essa redução foi mais acentuada quando comparados os pacientes do grupo 1 (25-34 anos) aos do grupo 5 (65-74 anos). Por isso, para evitar esse viés da idade, os grupos caso e controle do presente estudo foram pareados, também, por idade.

Para avaliação do componente LF, Gulli e colaboradores<sup>51</sup> estudaram 79 pacientes com história de síncope e 26 do grupo-controle, os quais foram submetidos ao teste de tolerância ortostática. A oscilação do componente LF foi significativamente maior nos pacientes com tolerância normal quando comparados àqueles com baixa tolerância ortostática, com sensibilidade de 80% e especificidade de 82%. Assim, inferiram que a análise do componente LF pode ser um instrumento útil no diagnóstico de intolerância ortostática. Cabe ressaltar que a população estudada foi composta de pacientes com média de idade de 37 anos.

Portanto, apesar de haver vários estudos sobre a prevalência<sup>3-5,9,10</sup> e o prognóstico<sup>11,12</sup> da HO em idosos e de algumas pesquisas sobre o SNA<sup>19,26,52</sup>, não há estudos específicos sobre

a análise espectral e comparando os idosos com e sem HO, com características semelhantes às do presente trabalho.

### **3.7 CONCLUSÕES**

Na população estudada, houve menor valor médio 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.

### **3.8 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 quanto à VFC. O uso de pletismografia digital para aquisição dos níveis pressóricos na posição ortostática poderia permitir a detecção precoce de HO.

### 3.9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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), Moya A, *et al.* Guidelines for diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30(21):2631-2671.
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt E, *et al.* Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21:69-72.
3. Asensio EL, Aguilera AC, Corral MAC, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension in a series of elderly Mexican institutionalized patients. *Cardiol J.* 2011; 18(3):282-288.
4. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Griffin MR, *et al.* Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med.* 2007; 120:975-980.
5. Poon O, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther,* 2005; 30:173-178.
6. Nwazue VC, Raj SR. Confunders of vasovagal syncope: orthostatic hypotension. *Cardiol Clin.* 2013 Feb; 31(1):89-100.
7. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic ortostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009; 119(1):139-146.
8. 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.
9. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chem MH, *et al.* Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347:878-885.
10. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slama S, *et al.* Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002; 20:497-501.
11. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation.* 1998; 98:2290-2295.
12. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart.* 2014; 100(5):406-413.
13. Heitterachi E, Lord SR, Meyerkort P, McCloskey I, Fitzpatrick R. Blood pressure changes on upright tilting predict falls in older people. *Age ageing.* 2002; 31:181-186.

14. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, *et al.* Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999; 277:H2233-H2239.
15. De Meersman RE, Stein PK. Vagal modulation and aging. *Biol Psychol.* 2007; 74(2):165-173.
16. Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population *J Hypertens.* 2000; 18(11):1629-1633.
17. 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):M273-280.
18. Youde J, Panerai RB, Gilles C, Potter JF. Continuous cardiac baroreceptor measurement during tilt in healthy elderly subjects. *Clin Auton Res.* 2002; 12(5):379-384.
19. 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 Electrocardiol.* 2008; 19(12):1296-1303.
20. Shibao C, Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Hypertension.* 2010; 56(6):1042-1044.
21. WHO (2002) Active Ageing – A Policy Framework. A Contribution of the World Health Organization to the second United Nations World Assembly on Aging. Madrid, Spain, April, 2002.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger, *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97:1837-1847.
23. 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):310-315.
24. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84(2):482-492.
25. 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):1043-1065.
26. 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):133-141.
27. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, *et al.* Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2006; 114:630-636.

28. 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; 19:508-519.
29. Verwoet G, Mattace-Raso F, Hofman A, heeringa J, *et al.* Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: The Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56:1816-1820.
30. Van Hateren KJ, Kleefstra N, Blanker MH, Ubink-Veltmaat LJ, Groenier KH, Houweling ST, *et al.* Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract*. 2012; 62(603):696-702.
31. Convertino VA. Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response. *Front Physiol*. 2014; 5:236.
32. Mar PL, Shibao CA, Garland EM, Black BK, Biaggioni I, Diedrich A, *et al.* Neurogenic hyperadrenergic orthostatic hypotension: A newly-recognized variant of orthostatic hypotension in older adults with elevated norepinephrine. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 129(2):107-116.
33. Semelka M, Gera J, Usman S. Sick sinus syndrome: a review. *Am Fam Physician*. 2015; 87(10):691-696.
34. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 106(12):1819-25.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1):1-51.
36. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, *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):383-389.
37. James PA, Oparil S, Carter LB, Cushman WC, *et al.* 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5):507-520.
38. Wright JT Jr., Fine LJ, Lackland DT, Ogedegbe G, Himmelfarb DCR. Evidence supporting a systolic blood pressure goal of less than 150 mmHg in patients aged 60 years or older: the minority view. *Ann Intern Med*. 2014; 160:499-503.
39. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine, CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee Panel Recommendation for Blood Pressure Targets Revisited: Results from the INVEST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:784-793.
40. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887-1898.

41. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991; 265:3255-3264.
42. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. *Lancet*. 1979; 1:861-5.
43. Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet*. 1987; 1:581-584.
44. Messerli FH, Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:1827-1834.
45. 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; 39:51-56.
46. Slavachevsky I, Rachmani R, Levi Z, Brosh D, Lidar M, Ravid M. Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(7):807-810.
47. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med*. 2000; 108:106-111.
48. Kario K, Tobin JN, Wilfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, *et al*. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:246-252.
49. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT *et al*. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 2015; 101:616-622.
50. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-Term heart rate variability: influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE*. 2015 10(3):e0118308. doi:10.1371/journal.pone.0118308.
51. Gulli G, Cooper VL, Claydon V, Hainsworth R. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 105:119-126.
52. Silva RMFL, Dias FLC, Moraes EN, Caramelli P. Análise do sistema nervoso autônomo em idosos de acordo com a presença de intolerância ortostática e demência: um estudo pareado. *Relampa*. 2013; 26(1):17-23.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, o número de idosos dobrou nos últimos 20 anos, sendo que em 2011 a população idosa somava 23,5 milhões de brasileiros e representava 12,1% da população. Projeções indicam que em 2025 serão 64 milhões de idosos e que, em 2050, um em cada três brasileiros será idoso. Cenário semelhante é observado ao se analisar a população mundial. Em 2012, 810 milhões de pessoas apresentavam 60 anos ou mais, constituindo 11,5% da população global. Estima-se que em menos de dez anos esse número alcance 1 bilhão e que, em 2050, ultrapasse 2 bilhões de pessoas, representando 22% da população global<sup>1</sup>.

Cerca de um terço dos idosos apresenta, pelo menos, uma queda por ano, resultando em fraturas, trauma craniano, internação, perda de sua autonomia e morte. Entre as causas de quedas em idosos, há o quadro de hipotensão ortostática (HO). Como já revisado anteriormente, esse é um quadro que pode e deve ser diagnosticado pelo método clínico. Apesar de que sua apresentação possa ser assintomática, a HO tem sido associada a déficit cognitivo, eventos cardiovasculares e mortalidade. Por isso, seu diagnóstico é de suma importância e é recomendado pelas diretrizes de HAS e de abordagem de síncope. Como sua detecção pela mensuração dos níveis pressóricos pode não ser reprodutível, principalmente nos pacientes assintomáticos, a associação com HO de variáveis clínicas de fácil obtenção, como a FC e a VFC, e ainda na posição supina, pode ser útil para a abordagem racional daqueles pacientes. Além da contribuição para a fisiopatologia da HO por meio da análise espectral da VFC, o presente estudo também permitiu detectar a FC na posição supina como preditor de HO. E este tema sobre níveis pressóricos em idosos é um tema atual e com implicações meritórias, em face da publicação recente do JCN 8 (*Eighth Joint National Committee*) e dos temas conhecidos sobre a labilidade pressórica no idoso. Estudos com maior número de pacientes, com grupos de idosos hipertensos, idosos com doença arterial coronariana, e estudos comparando o diagnóstico de HO pelo método clínico e por meio do teste de inclinação são necessários para um conhecimento pormenorizado, abordando vários aspectos e ângulos daquela condição.

1- Secretaria De Direitos Humanos Secretaria Nacional De Promoção Defesa Dos Direitos Humanos. Disponível <http://www.sdh.gov.br/assuntos/pessoa-idosa/dados-estatisticos> (acessado em 12 de maio de 2015).



**ANEXO I – Parecer de aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

**Projeto: CAAE – 01933812.0.0000.5149**

**Interessado(a): Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina- UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de maio de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral em idosos: estudo pareado entre pacientes sem e com hipotensão ortostática" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO II – Termo de consentimento livre e esclarecido para o paciente

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Você está sendo convidado a participar voluntariamente da pesquisa: «Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral em idosos: estudo pareado entre pacientes sem e com hipotensão ortostática», que será desenvolvida pelas professoras Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Maira Tonidandel Barbosa, do departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, e pelo médico cardiologista Carlos Eduardo de Souza Miranda. Os objetivos deste estudo são verificar as alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca de pacientes idosos. Esta avaliação clínica faz parte da investigação rotineira de pacientes idosos e o monitoramento pelo Holter poderá esclarecer melhor uma possível queda da pressão arterial, a qual pode acontecer quando o paciente idoso fica de pé.

Você será submetido à avaliação por um cardiologista e à realização do eletrocardiograma convencional, exames que fazem parte da consulta. O eletrocardiograma é realizado por meio de eletrodos colocados no tórax, punhos e tornozelos para registro da atividade elétrica do coração e tem a duração de um minuto. Outro exame ao qual você será submetido é o monitoramento eletrocardiográfico durante 15 minutos na posição deitada e 10 minutos na posição de pé. Este exame será feito por um aparelho digital por meio do sistema chamado Holter.

Estes exames não trazem nenhum risco para você. Em alguns pacientes do sexo masculino, pode ser necessária a depilação dos pêlos de algumas áreas do tórax para que seja fixado o eletrodo sem causar interferência durante o monitoramento.

A pesquisa consistirá também da coleta de dados em seu registro (prontuário) de atendimento no Hospital. Seu aceite, ou não, não irá mudar em nada seu tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG ou no ambulatório de Pós-graduação em geriatria da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. O seu nome não será divulgado em nenhum momento. Os resultados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos. A sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também nenhum ganho financeiro para participar. Você poderá sair do estudo, a qualquer momento, se assim o desejar, sem que ocorra qualquer prejuízo no seu tratamento. Após o término da pesquisa, os dados coletados serão armazenados e ficarão sob a responsabilidade dos pesquisadores que assumem o compromisso de preservar seu anonimato e utilizá-los apenas para fins científicos. Caso queira, você também poderá solicitar quaisquer informações adicionais e a qualquer tempo aos pesquisadores responsáveis.

Eu, \_\_\_\_\_, declaro que li as informações do TCLE acima, esclareci minhas dúvidas, aceitei participar do estudo e o assino livremente.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador ou do responsável solicitação da autorização:

\_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

#### Telefones e Endereços para Contato:

- Professores Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva e Maira Tonidandel Barbosa, e do médico cardiologista Carlos Eduardo de Souza Miranda:

Fone: 3409-9746.

- Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG:

Fone: 3409-4592 Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), Sala 2005 – 2º andar – Pampulha BH/MG.

## ANEXO III – Ficha clínica

FICHA CLÍNICA DATA DA INCLUSÃO:...../...../.....

PROJETO DE PESQUISA: Estudo da variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral em idosos: estudo pareado entre pacientes sem e com hipotensão ortostática.

1 – Paciente:-----RG:-----

2- Idade:-----DN---/---/-----3- Cor:-----4- Sexo:-----

5- Endereço:-----

-----Telefone:-----

6- Sintomas: ( ) Tontura ( ) Quedas ( ) Pré-síncope ( ) Síncope; Descrição e evolução-----

-----

-----

-----

7 – Fatores de risco para doença arterial coronariana  
( ) HAS ( ) Tabagismo ( ) Dislipidemia ( ) DM ( ) HF

8 – Comorbidades:-----

-----

-----

Hábitos de vida: Tabagismo-----

Etilismo-----

9 - Drogas sob uso-----

-----

-----

10 – Sinais vitais e dados antropométricos:

a) PA ↔ -----mmHg ↑-----mmHg e na posição sentada MSD-----mmHg e MSE -----mmHg

b) FC: ↔-----bpm ↑-----bpm; FR: -----irpm

c) Altura:-----m. Peso:-----kg. IMC: -----kg/m<sup>2</sup>

1

d) Circunferência da cintura:-----cm

11 - Dados alterados do exame físico:-----  
-----  
-----

12 - ECG convencional: Ritmo:-----FC:-----bpm. PRi:-----ms. SÂQRS:-----

Duração QRS:-----ms. Distúrbio de condução IV:-----

Intervalo QT:-----ms. Outros:-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

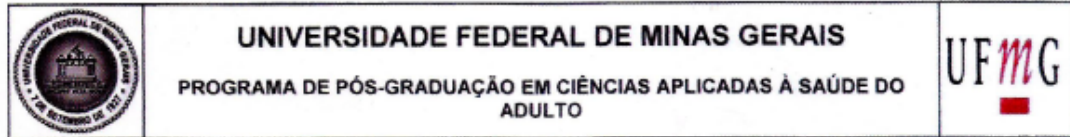
12- Outros exames complementares: LDL-colesterol:-----; HDL:-----;  
colesterol total:-----;triglicérides:-----; Glicemia de jejum:-----;  
Hemoglobina glicada:-----; Outros:-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

13- Escores de risco cardiovascular: Framingham:-----; SCORE:-----;  
PROCAM:-----

14 - Análise Espectral:

Posição	LF	HF	LF/HF	Extrassistolia (quantificação e caracterização)
Supina Horário: -----				
Ortostática Horário: -----				

## ANEXO IV – Ata da defesa



**ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO  
CARLOS EDUARDO DE SOUZA MIRANDA**


Realizou-se, no dia 26 de junho de 2015, às 09:00 horas, Sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA POR MEIO DA ANÁLISE ESPECTRAL EM IDOSOS: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES SEM E COM HIPOTENSÃO POSTURAL**, apresentada por **CARLOS EDUARDO DE SOUZA MIRANDA**, número de registro 2013654507, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof<sup>ª</sup>. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva - Orientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Maira Tonidandel Barbosa - Coorientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Maria da Consolação Vieira Moreira (UFMG), Dr. Henrique Horta Veloso (FIOCRUZ).


A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 26 de junho de 2015.

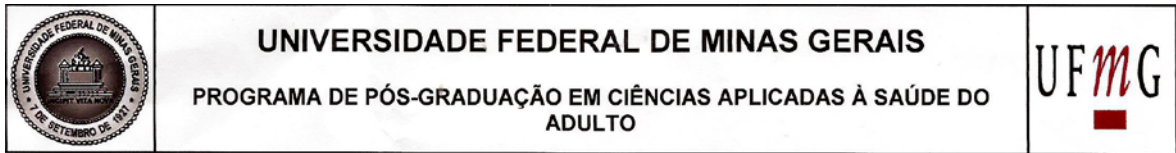
  
 Prof<sup>ª</sup>. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva ( Doutora )

  
 Prof<sup>ª</sup>. Maira Tonidandel Barbosa ( Doutora )

  
 Prof<sup>ª</sup>. Maria da Consolação Vieira Moreira ( Doutora )

  
 Prof<sup>ª</sup>. Henrique Horta Veloso ( Doutor )

## ANEXO IV – Folha de aprovação



### FOLHA DE APROVAÇÃO

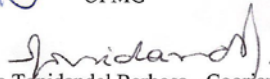
**ESTUDO DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA POR MEIO DA ANÁLISE ESPECTRAL EM IDOSOS: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES SEM E COM HIPOTENSÃO POSTURAL**

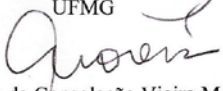
**CARLOS EDUARDO DE SOUZA MIRANDA**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 26 de junho de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
 Profª. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva - Orientadora  
 UFMG

  
 Profª. Maira Tonidandel Barbosa - Coorientadora  
 UFMG

  
 Profª. Maria da Consolação Vieira Moreira  
 UFMG

  
 Dr. Henrique Norta Veloso  
 FIOCRUZ

Belo Horizonte, 26 de junho de 2015.