



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipotensão Ortostática - Condição agravante do risco cardiovascular global?

Daniel Marques Bernardino

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, Dezembro de 2017

Hipotensão Ortostática - Condição agravante do risco cardiovascular global?

"If I have seen further, it is by standing on the shoulders of giants"

Issac Newton

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, pela disponibilidade na orientação desta dissertação e por ser uma referência para mim como pessoa e como profissional.

À Tuna-MU's por todas as amizades e bons momentos que me proporcionou.

À Maria, pelo apoio incondicional na realização deste trabalho.

À minha família por me acompanharem com orgulho ao longo desta jornada.

Resumo

Introdução: A Hipotensão Ortostática é uma síndrome caracterizada por sinais e sintomas comuns a várias doenças, definida como uma diminuição da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou da pressão arterial diastólica de pelo menos 10 mmHg nos três minutos seguintes à transição da posição supina para a posição ortostática.

Objetivos: Averiguar se a presença de Hipotensão Ortostática apresenta repercussões a nível cardiovascular. Como objetivos específicos, pretende-se estabelecer a relação entre o desenvolvimento de Hipotensão Ortostática e o risco cardiovascular, bem como a mortalidade global.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com pesquisa através da MedLine (via PubMed) com os termos “*orthostatic hypotension*”, “*cardiovascular risk*”, “*mortality*” tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes.

Resultados: Dos 17 estudos incluídos, verificamos que a maioria atribui uma forte associação entre a presença de Hipotensão Ortostática e o agravamento do risco cardiovascular, nomeadamente através do desenvolvimento de Acidente Vascular Cerebral, Acidente Isquémico Transitório e Insuficiência Cardíaca. Relativamente à mortalidade, a presença de Hipotensão Ortostática é preditiva nos adultos jovens, embora exista alguma controvérsia.

Discussão/Conclusão: A prevalência de Hipotensão Ortostática encontra-se entre 4.1% e 54%, sendo que os dados relativamente a Portugal revelam uma prevalência em idosos de 38.6%. São vários os estudos que apontam para a existência de uma forte associação entre a presença de Hipotensão Ortostática e a ocorrência de Acidente Vascular Cerebral ou Acidente Isquémico Transitório, Hipertensão Arterial, Enfarte Agudo do Miocárdio, Doença Arterial Periférica, Hipertrofia Ventricular Esquerda, Doença Coronária e Insuficiência Cardíaca. Relativamente à mortalidade, foi encontrada uma relação entre a presença de Hipotensão Ortostática e a mortalidade de causa cardíaca e mortalidade por todas as causas para adultos jovens. Assim, concluímos que a HO é um fator preditor independente do desenvolvimento de doenças cardiovascular e do aumento da mortalidade. Desta forma, torna-se imperativo a realização de uma avaliação da HO em doentes de risco, permitindo o reconhecimento de todos os casos.

Palavras-chave

Hipotensão ortostática, risco cardiovascular, mortalidade

Abstract

Introduction: Orthostatic Hypotension is a syndrome characterized by signs and symptoms common to many diseases. It is defined by the lowering of the systolic pressure of at least 20 mmHg or at least 10 mmHg of the diastolic pressure in the three minutes following the transition from supine to orthostatic position.

Objectives: Investigate if the presence of Orthostatic Hypotension has cardiovascular repercussions. Specifically, it aims to establish a relationship between the development of Orthostatic Hypotension and the cardiovascular risk, as well as all cause mortality.

Methods: A review of the literature was done through the MedLine platform (via PubMed) with the words “orthostatic hypotension”, “cardiovascular risk”, “mortality”, of which we collected the most recent papers.

Results: From the seventeen papers included in this review, we verified that most of the studies establishes a strong association between the presence of Orthostatic Hypotension and the worsening of cardiovascular risk, namely through the development of Stroke, Transient Ischemic Attack and Heart Failure. The presence of Orthostatic Hypotension is predictive of all cause mortality in younger adults, although there is some controversy.

Discussion/Conclusions: The prevalence of Orthostatic Hypotension ranges from 4,1% to 54%, while data from Portugal reveals a prevalence of 38,6% in the elderly. Many studies indicate a strong association between the presence of Orthostatic Hypotension and the occurrence of Stroke or Transient Ischemic Attack, Hypertension, Myocardial Infarction, Peripheral Heart Disease, Left Ventricular Hypertrophy, Coronary Heart Disease and Heart Failure. A relationship was found between the presence of Orthostatic Hypotension and cardiac mortality and all-cause mortality for younger adults. Thus, we conclude that Orthostatic Hypotension is an independent predictor for the development of cardiovascular disease and increased mortality, becoming mandatory to assess Orthostatic Hypotension in all high risk patients.

Keywords

Orthostatic Hypotension, cardiovascular risk, mortality

Índice

Dedicatória	iii.
Agradecimentos	iv.
Resumo	v.
Abstract	vi.
Índice	vii.
Lista de Figuras	viii.
Lista de tabelas	ix.
Lista de acrónimos	x.
I. Introdução	1.
II. Metodologia	8.
III. Desenvolvimento	8.
a) Resultados	8.
b) Discussão	15.
IV. Conclusões Finais	18.
V. Bibliografia	19.

Lista de Figuras

Figura 1 - Resumo da fisiopatologia da Hipotensão Ortostática	2
Figura 2 - Causas de Hipotensão Ortostática	4

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação dos sintomas da Hipotensão Ortostática	5
Tabela 2 - Tratamento Farmacológico e Não-Farmacológico da Hipotensão Ortostática	7

Lista de Acrónimos

HO	Hipotensão Ortostática
PA	Pressão Arterial
FC	Frequência Cardíaca
FAP	Falência Autonómica Pura
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
MAPA	Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
HTA	Hipertensão Arterial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
HOD	Hipotensão Ortostática Diastólica
HDL	Colesterol <i>High Density Protein</i>
HOS	Hipotensão Ortostática Sistólica
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
HR	<i>Hazard Ratio</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
AIT	Acidente Isquémico Transitório
OR	<i>Odds Ratio</i>

Hipotensão Ortostática - Condição agravante do risco cardiovascular global?

Introdução

A Hipotensão Ortostática (HO) é uma síndrome que representa um conjunto de sinais e sintomas que definem as manifestações clínicas de uma ou várias doenças, independentemente da sua etiologia. A HO é definida como uma diminuição da pressão arterial sistólica de pelo menos 20 mmHg ou da pressão arterial diastólica de pelo menos 10 mmHg nos 3 minutos que se seguem após a mudança da posição supina para a posição ortostática (1), ou após uma elevação da cabeceira de pelo menos 60° após decúbito dorsal. É de extrema importância distinguir HO de Intolerância Ortostática, uma vez que os sintomas são sobreponíveis, mas diferenciam-se pelos valores de pressão arterial referidos anteriormente.

Na transição para a ortostasia, existem uma série de mecanismos primários responsáveis pela normal distribuição do fluxo sanguíneo, nomeadamente: a função cardíaca, a compensação neurovascular, a libertação seletiva de neurotransmissores e hormonas e a regulação do fluxo sanguíneo cerebral (2).

Assumindo uma posição ereta na sequência de uma posição supina, o sistema cardiovascular terá que reagir ao aumento dos efeitos da gravidade. Assim, entre 500 a 1000 mL de sangue deslocam-se rapidamente do tórax para os membros inferiores e para a circulação esplénica (3). Adicionalmente, o aumento da pressão hidrostática nestes tecidos, redistribui o volume do plasma para o interstício, em aproximadamente 10% do seu volume (4) (5). Este mecanismo resulta numa rápida diminuição do retorno venoso, e subsequentemente numa diminuição da pré-carga ventricular, do fluxo sanguíneo e Pressão Arterial (PA) média (6). Para contrariar esta ação, a ativação da bomba muscular esquelética força o sangue dos membros inferiores para o coração, aumentando assim a pressão do retorno venoso (5). Os ajustes neuro vasculares são iniciados pelos reflexo dos barorreceptores arteriais (incluindo os recetores de alta pressão, o seio carotídeo e a membrana íntima do arco aórtico, os recetores de baixa pressão, as cavidades cardíacas e os pulmões) (6). Estes barorreceptores respondem a mudanças de pressão, sendo que uma diminuição da pressão estimula a atividade simpática e inibe a parassimpática. O resultado é uma vasoconstrição sistémica periférica e um aumento do batimento cardíaco. Clinicamente pode observar-se um aumento de 10-20 batimentos por minuto na Frequência Cardíaca (FC), um aumento de 5 mmHg na pressão arterial diastólica e ligeiras alterações na pressão arterial sistólica (8).

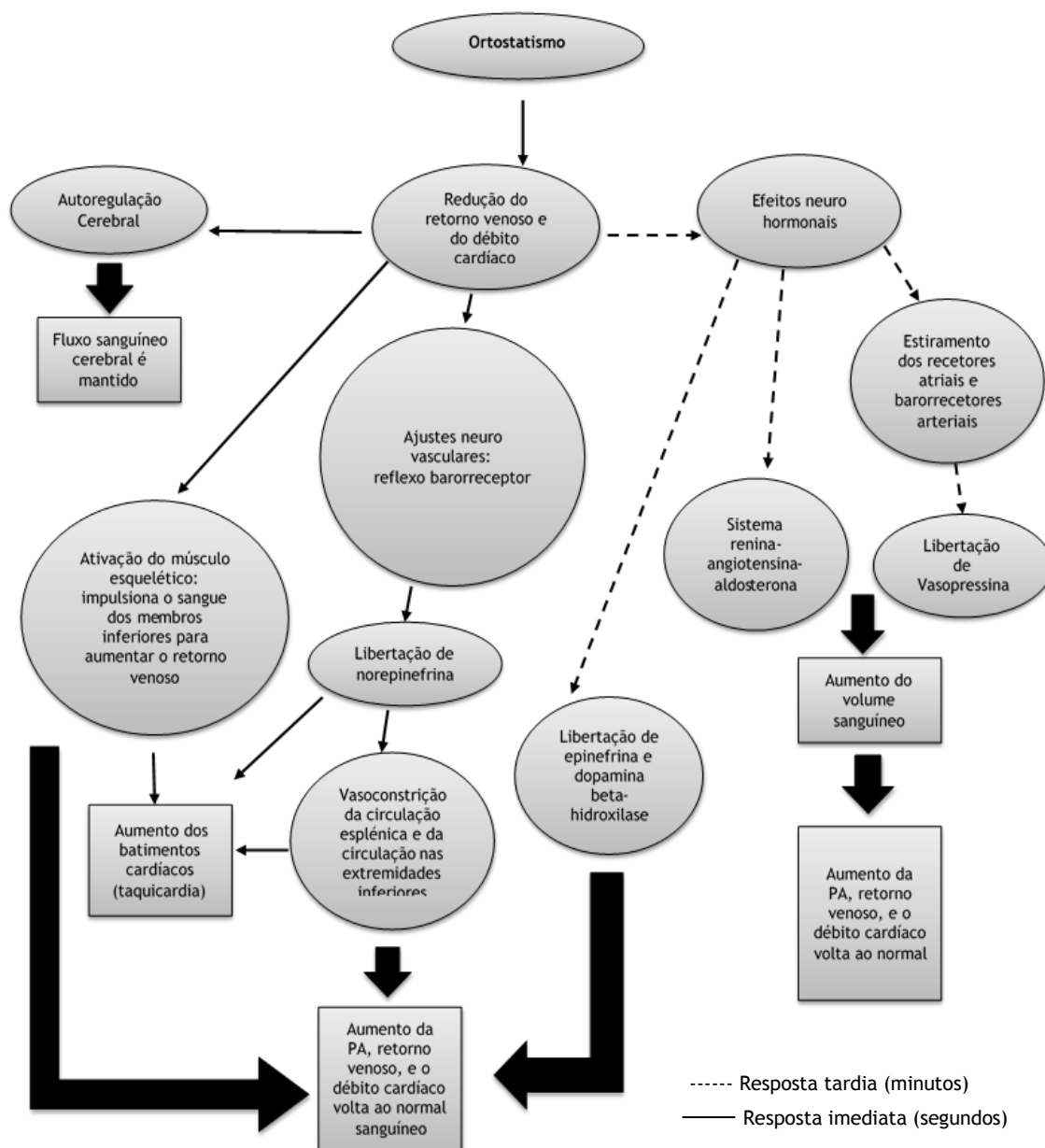


Figura 1 - Resumo da fisiopatologia da hipotensão ortostática, adaptado de Perlmutter (49)

Ao longo do tempo, e dependendo do grau de depleção do volume sanguíneo, existe também uma ativação neuro hormonal através do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da liberação de vasopressina, que irá ajudar a manter a PA. É de notar que quanto maior for o grau de depleção do volume, maior será o grau de ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, assim como a liberação de vasopressina (Figura 1) (8).

A síndrome HO apresenta uma multiplicidade de fatores causais que se apresentam na forma aguda ou crónica, subdividindo-se em neurogénica ou não neurogénica (Figura 2) (9). Há uma variedade de condições médicas, tanto de origem neurogénica como não neurogénica, com várias etiologias e patofisiologias associadas que têm demonstrado um aumento do risco de desenvolver HO clínica e subclínica (10). Alguns fármacos prescritos, como os antidepressivos,

α 1-bloqueantes (é de notar que, por exemplo, o labetalol também é anti-hipertensor e também tem efeito alfa 1) anti-parkinsonianos e anti-hipertensores, como os diuréticos, simpatolíticos e vasodilatadores, podem induzir ou exacerbar a HO (11).

As neuropatias autonómicas podem contribuir para a HO através da modulação nervosa autonómica na manutenção das pressões arteriais na ortostasia. Estas condições podem resultar de doenças autonómicas primárias ou secundárias a doenças sistémicas, como a neuropatia diabética ou doenças paraneoplásicas, como o carcinomas de pequenas células dos pulmões, gamopatias monoclonais, doença de cadeias leves ou amiloidose (12). As formas primárias de disfunção autonómica são doenças raras neurodegenerativas associadas a lesões celulares, que podem envolver proteínas de inclusão ricas em α -sinucleína. Os dois tipos principais desta doença são definidos pela origem das lesões celulares na Atrofia Sistémica Múltipla. Por um lado, se as inclusões proteicas residirem no citoplasma das células da glia no sistema nigroestriado, produzem características de parkinsonismo (13). Por outro lado, se as inclusões se encontram nas fibras periféricas pós ganglionares nos corpos de Lewy, podem originar falência autonómica pura (FAP) (14). A característica clínica primária da FAP é a HO e sintomas de hipoperfusão cerebral, que afetam rapidamente os doentes na posição ortostática. Estes doentes também têm uma ausência de barorreflexos arteriais, fazendo com que não exista um aumento da FC em resposta ao ortostatismo (15) (16).

Nos doentes que apresentem início de falência autonómica aguda ou subaguda, devem ser considerados outros diagnósticos, incluindo gangliopatias autonómas autoimunes e síndromes paraneoplásicas. Nas gangliopatias autonómas autoimunes, a neuropatia autoimune é caracterizada pelos anticorpos dirigidos aos recetores de nicotina e acetilcolina nos gânglios autónomos, resultando na HO e disfunção autonómica severa (17). Curiosamente, alguns estudos recentes identificaram autoanticorpos para os recetores vasculares β 2-adrenérgicos e M3-muscarínicos nos doentes com HO sintomática, sugerindo que a HO idiopática poderá ter um componente imune em alguns doentes. Além disso, estes estudos forneceram evidências preliminares para o papel destes anticorpos na vasodilatação. Estas descobertas providenciam um novo alvo para o tratamento da HO, contudo, são necessários mais estudos para determinar o papel preciso e específico destes autoanticorpos (18) (19).

Agudas	Medicação	Antidepressivos Tricíclicos, α 1-bloqueantes, antiparkinsonicos, antihipertensivos
	Depleção de volume intravascular	Desidratação, vômito, diarreia, hemorragia
	Cardiovascular	Enfarte Agudo do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca
	Endócrino	Insuficiência Adrenal, hipoadosteronismo
Crônicas	Alterações fisiológicas relacionadas com a idade	Diminuição da sensibilidade do baroreflexo e da função parassimpática
		Disfunção da vasoconstricção dos recetores α 1-adrenergico
		Diminuição da compliance cardíaca e venosa
		Diminuição da percepção da sede e incapacidade de conservar água e sal
	Neuropatias Autonómicas	FAP
	Distúrbios Primários	Atrofia Sistémica Multipla
Doença de Parkinson, Demência dos corpos de <i>Lewy</i>		
Distúrbios Secundários	Diabetes <i>Mellitus</i> (tipo 1 e tipo 2)	
	Síndromes paraneoplásicos (amiloidose, carcino de pequenas células dos pulmões)	
	Gangliopatia autonómica autoimune	

Figura 2 - Causas de HO (12)

Existe evidência que indivíduos relativamente altos e esguios, ou aqueles que sofrem de anorexia nervosa podem apresentar distúrbios posturais. Para além disso, a HO é frequentemente observada na gravidez ou após vários eventos isolados como atividade física vigorosa, repouso na cama prolongado, gastrectomia e consumo de canabinóides. Por último, a HO está associada ao envelhecimento, em parte porque o sistema nervoso autónomo torna-se cada vez menos funcional (2).

A avaliação inicial dos doentes com suspeita de HO realiza-se através da recolha da história clínica, onde se devem procurar sinais de falência autonómica, como tonturas durante o ortostatismo, incontinência urinária, obstipação grave, hipohidrose, incapacidade de ingerir uma refeição copiosa (sugerindo gastroparesia) ou dormência e formigamento das extremidades (sugerindo neuropatia periférica). Habitualmente, os sintomas pioram durante a manhã, ao levantar, com temperaturas elevadas e durante a atividade física. Contudo, em doentes idosos podem existir sintomas atípicos como confusão ou fadiga (20). Os sintomas podem ser classificados em 4 graus, para uma melhor avaliação e monitorização do progresso (21).

Tabela 1 - Classificação de sintomas da HO, traduzido e adaptado de Low PA (21)

	Sintomas Ortostáticos	Tempo ortostasia (minutos)	Atividades de vida diárias	Pressão Sanguínea
Grau I	Infrequente, inconsistentes, ou só com stress ortostático	~ 15	Sem restrições	Pode ser ou não normal
Grau II	Frequente (maior ou igual que 1 vez por semana); comum com stress ortostático	~ 5	Algumas limitações	Algumas alterações (HO; 50% redução da pressão de pulso, oscilações excessivas da PA)
Grau III	Em maior parte das situações; desmascarado regularmente por stress ortostático	~ 1	Limitações marcadas	HO presente 50% do tempo
Grau IV	Sintomas constantemente presentes	< 1	Incapacidade severa; síncope/pré síncope nas tentativas de ortostatismo	HO consistentemente presente

A Diabetes *Mellitus* (DM) tipo II é a causa mais comum de HO e neuropatia periférica, pelo que esta deve ser investigada. Para além dos procedimentos habituais para o diagnóstico de DM, pode incluir-se um proteinograma eletroforético e urinário, para avaliar a presença de um possível distúrbio imunoproliferativo, pesquisa de Anticorpos Antinucleares (ANA) para avaliar doenças auto-imunes, e os níveis de vitamina B12. A realização do hemograma também será muito útil para descartar a presença de anemia. Os níveis de catecolaminas, principalmente noradrenalina também podem ser avaliados e devem ser obtidos na posição ortostática e supina. Na ausência de uma descarga adrenal aguda, os níveis plasmáticos de noradrenalina também podem ser usados para avaliar a atividade neuro simpática (22).

Através da Monitorização Ambulatória da PA (MAPA), é possível diagnosticar a HO. Os doentes realizam registos relativamente aos sintomas e à sua postura durante os mesmos. Contudo, a principal aplicação da MAPA na HO é a avaliação da hipertensão noturna, hipertensão supina, e hipotensão pós prandial (23).

A excreção de sódio na urina de 24 horas ajuda a determinar se o doente está devidamente hidratado e se ingere quantidade suficiente de sódio. Um volume urinário de 1500 a 2500 ml em 24 horas indica uma ingestão adequada de fluídos, e uma excreção de sódio superior a 170 mol/24 horas, indica uma ingestão adequada deste mineral (24),

O método mais simples para diagnosticar HO é a medição da PA e da FC na posição supina, sentado e em pé, e aos 3 e 5 minutos após se encontrar em ortostatismo. A PA deve ser medida com o braço estendido horizontalmente (para diminuir os efeitos hidrostáticos que se podem produzir quando o braço está numa posição pendente junto ao tronco) (7). Embora a avaliação aos 5 minutos após o ortostatismo não seja totalmente necessária para fazer o diagnóstico de HO, pode fornecer informação se a PA desce com o tempo ou mantém um *plateau* (25). Apesar desta técnica ser amplamente usada (por consumir menos tempo) a sua precisão diagnóstica não é válida, apresentando uma sensibilidade de 15,5% e uma especificidade de 89,9% (26).

O teste *Tilt* é outra forma de avaliar a presença de HO. É feito após o doente se encontrar em posição supina, durante pelo menos 20 minutos, registando-se a PA basal e a FC. Posteriormente, a mesa é rapidamente elevada entre 60° a 80°. Embora existam vários protocolos para este teste, deve ser seguido um procedimento *standard*. Alguns testes podem usar medicação estimulante, como a nitroglicerina ou o isoproterenol, de modo a aumentar a probabilidade de um teste positivo. Contudo, frequentemente, estes fármacos não são necessários e podem produzir interações com a medicação do doente (27).

O tratamento desta síndrome deverá ser feito seguindo uma abordagem por passos com o seu início através de intervenções não farmacológicas, como o evitamento de fármacos hipotensores ou de dietas com baixo teor de sal. Se estas medidas não forem suficientes, devem ser instituídas medidas farmacológicas.

Existem 4 objetivos que estão interligados no tratamento da HO. O primeiro prende-se com a melhoria da PA ortostática sem uma excessiva hipertensão supina; o segundo tem em vista a melhoria do tempo de ortostatismo; o terceiro relaciona-se com os sintomas ortostáticos; o quarto pretende melhorar a capacidade do doente realizar atividades ortostáticas no seu dia-a-dia. Ao melhorar os valores da PA em ortostatismo, diminuindo os sintomas, permite ao doente realizar as suas atividades diárias, sem provocar ou piorar uma hipertensão de decúbito (21).

As medidas farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento de HO encontram-se na Tabela 3.

A presente dissertação tem como objetivo averiguar se a HO tem repercussões a nível cardiovascular, apresentando-se como um fator preditivo de risco de doenças cardiovascular e aumento da mortalidade. A validação de tal relação permitirá desenvolver um protocolo para o diagnóstico desta patologia, refletindo-se numa intervenção precoce e diferenciada.

Tabela 2 - Tratamento Farmacológico e Não Farmacológico da HO (24)(28)(29)(30)

Tratamento	
Não farmacológico	Farmacológico
Ensinar o doente a reconhecer sintomas e saber quando estes se agravam	Midodrina (agonista alfa1 adrenérgico)
Evitar fatores agravantes (fármacos, desidratação, repouso prolongado na cama, mudanças bruscas de posição, temperaturas elevadas)	Fludrocortisona (expansor do volume plasmático)
Dormir com a cabeceira elevada a 30°	Droxidopa (precursor da norepinefrina)
Aumentar o consumo de água e sal, incluindo o tratamento com água em bolús	Piridostigmina (inibidor da colinesterase)
Uso de cintas abdominais ou meias elásticas, impedindo a acumulação do sangue nos membros inferiores e na circulação esplénica, aumentando o retorno venoso	Atomoxetina (diminui a recaptção de norepinefrina na fenda sináptica)
Manobras que aumentam a tensão arterial, como cruzar as pernas, contrair os grupos musculares dos membros inferiores, flexão anterior do tronco, entre outros	

Metodologia

Para a realização deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisa através do motor de busca da *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os termos “*orthostatic hypotension*”; “*cardiovascular risk*” e “*mortality*”.

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo no final obtido uma amostra final de 17 artigos.

Foi feita restrição de idioma para a língua inglesa e portuguesa. Não houve restrição de datas das publicações, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes.

A pesquisa foi completada com consulta de documentos de entidades científicas, como por exemplo da *American Heart Association* (<http://www.heart.org>), “*The Framingham Heart Study*”, *European Society of Cardiology*, e da OMS (<http://www.who.int>).

Desenvolvimento

Resultados

O estudo de Cohen et al, procurou determinar a duração de ortostatismo necessária para detetar a maior parte dos casos de HO no serviço de urgência e correlacionar a mesma com sintomas, maior taxa de admissões hospitalares e sobrevivência. Foram avaliados 814 doentes, com média de idades de $56,6 \pm 19,9$ anos, onde 25,3% foram diagnosticados com HO, sendo a maior prevalência entre os 60 e 75 anos ($p < 0,01$). Doentes com HO tinham uma Hipertensão Arterial (HTA) sistólica e diastólica ($p < 0,01$) superior aos que não tinham HO. As doenças com maior associação a esta patologia foram a HTA (53,5%) e a doença cardíaca isquémica (40,1%). Para além disso, doentes com HO obtiveram um maior número de admissões hospitalares (50,9% vs 22,9%, $p < 0,0001$). A mortalidade nos doentes com HO não obteve significância estatística, mas é significativa para o subgrupo com mais de 75 anos ($p = 0,04$) (31).

Eigenbrodt et al, avaliaram 11707 pessoas da comunidade com risco de aterosclerose, sem antecedentes de Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou doença cardíaca, com idades compreendidas entre 54 e 64 anos. No *follow-up* incluíram-se apenas os doentes que sofreram AVCs isquémico, trombótico ou cardioembólico, em que 4,6% foram posteriormente diagnosticados com HO. Estes eram significativamente mais velhos, com menor nível de escolaridade e maior probabilidade de vir a desenvolver DM e HTA. Os doentes com Hipotensão Ortostática Diastólica (HOD) apresentavam um maior índice de massa corporal, níveis séricos de HDL (Colesterol *High Density Protein*) menores, enquanto que em indivíduos com as mesmas características isto não se verificava na Hipotensão Ortostática Sistólica (HOS). Por outro lado, havia mais indivíduos de raça negra, fumadores e Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) entre os doentes com HOS, quando comparados com doentes sem HO, mas estas características não se observaram em doentes com HOD. Analisou-se a associação entre a HO e AVC ao longo de 7,9 anos *de follow-up*, concluindo-se que a HO foi preditiva da ocorrência de AVC, mesmo depois do ajuste de vários fatores de risco (HR (*hazard ratio*): 2.0; 95% CI (*Confidence Interval*): 1.2 - 3.2) (32).

Magnusson et al, avaliaram 974 doentes com idade média de 67 anos por ecocardiografia ao longo de um período de *follow-up* médio de 23 ± 4 anos. Do total de doentes avaliados, 4,1% foram diagnosticados com HO, os quais eram mais velhos, com maior probabilidade de serem mulheres (HO positiva 50 % mulheres vs. HO negativa 28% mulheres, $P = 0.003$), PA elevada (HO positiva 133 ± 16 mm Hg PA sistólica vs. HO negativa 124 ± 13 mm Hg PA sistólica, $P \leq 0.001$) e mais frequentemente a realizar terapêutica anti-hipertensora (HO positiva 15.0% vs. HO negativa 4.6%, $p = 0.003$). Durante este período, os doentes com HO apresentaram maior risco de desenvolver HVE (HR: 1.97; 95% CI: 1.01-3.84; $p = 0.047$), diminuição do volume da cavidade cardíaca direita (HR: 1.74, 95% CI: 1.19-2.57; $p = 0.005$) e redução precoce da velocidade tecidual diastólica na parede septal (HR: 1.47, 95% CI: 1.01-2.14; $p = 0.045$). Não se verificaram

associações significativas entre a HO e volumes atriais, volume ventrículo esquerdo e da função sistólica do ventrículo esquerdo (33).

Fedorowski et al realizaram um estudo prospetivo, em que participaram 32795 doentes, divididos em 3 grupos de acordo com a faixa etária (<42 anos, 42-48 anos e > 48 anos). Do total de doentes incluídos, 6,2% foram diagnosticados com HO, verificando-se uma maior prevalência nas mulheres, em doentes mais velhos, hipertensos, diabéticos e fumadores. Durante o período de seguimento, 20,7% dos indivíduos morreram, 11,5% sofreram eventos coronários e 6,5% sofreram de AVC (86,4% isquémico, 12,6% hemorrágico, 1,0% inespecífico). Os doentes com HO demonstraram um maior risco de eventos coronários (HR: 1.58, 95% CI: 1.41-1.77, $p < 0.001$) e de AVC (HR: 1.59, 95% CI: 1.36-1.85, $p < 0.001$) e maior mortalidade (HR: 1.59, 95% CI: 1.47-1.71, $p < 0.001$). O risco de mortalidade era 2 vez maior em doentes com HO com idade inferior a 42 anos, e inversamente, a incidência de eventos coronários no mesmo grupo não demonstrou associação significativa com a HO. É de notar que a HOD tem maior associação com eventos coronários quando comparada com a HOS (HR: 1.20, 95% CI: 1.14-1.26, $p < 0.001$ vs 1.17, 95% CI: 1.13-1.21, $p < 0.001$) (34).

Fedorowski et al analisaram a incidência de Insuficiência cardíaca (IC) em doentes com HO numa amostra de 32669 pessoas, onde 6.1% foram diagnosticados com HO. Durante o seguimento de em média $24,2 \pm 6.5$ anos, dos doentes com HO, 6.5% foram hospitalizadas por IC, dos quais 4.6% sem Enfarte Agudo do Miocárdio. Os doentes com HO apresentavam um risco significativamente aumentado de desenvolver IC (HR: 1.55, 95% CI: 1.29-1.86). Este Risco foi atenuado, embora tenha continuado aumentado, em todas as causas e causas não isquémicas de IC (HR: 1.22, 95% CI: 1.01-1.46, $p=0,04$ e HR: 1.31, 95% CI: 1.05-1.63, $p = 0,02$ respetivamente). A associação entre HO e IC foi mais pronunciada em indivíduos jovens (<45 anos) quando comparada com indivíduos mais velhos (HR: 2.05, 95% CI: 1.31-3.22 vs. HR: 1.12, 95% CI: 0.92-1.38, respetivamente, $p < 0.001$) (35).

Rose et al avaliaram 13152 indivíduos com idade média de 54 anos durante um período de seguimento de 13 anos, durante o qual 5% foram diagnosticados com HO. Comparando indivíduos com HO e sem HO, após 13 anos, a mortalidade era de 32% vs 12%. Depois de ajustados os fatores de risco como idade, raça e género, o risco era de 2,4 vezes superior de morrer. Ajustando para os fatores de risco e comportamentos associados com HO, como a prevalência de cancro, doença cardíaca coronária, AVC e DM, os doentes tinham um risco aumentado de morte em 1,7 vezes. A associação de HO com a mortalidade foi maior em adultos mais jovens (45-49 anos) quando comparada com idosos (60-64 anos) (HR: 3.69, 95% IC: 2.10 - 6.49 vs. HR: 1.61, 95% CI: 1.27 - 2.03). A HO está associada a um risco de 4 vezes maior de mortalidade por doenças cardiovasculares (HR: 4.33, 95% CI: 3.49-5.36), 2 vezes de cancro (HR: 1.92, 95% CI: 1.41-2.60), e 3 vezes de morrer sem ser de cancro (HR: 3.44, 95% CI: 2.68-4.43). Após os fatores de risco serem ajustados, a mortalidade foi atenuada para um risco de 2 vezes maior, 1,14, e 2,12 respetivamente (36).

Fedoroski et al realizaram um estudo prospectivo com objetivo de estabelecer a relação entre HO, mortalidade e eventos cardiovasculares como Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e AVC em 8788 doentes hipertensos (média de PA 161/99 mmHg) com idades compreendidas entre os 25 e os 66 anos, sem história de EAM ou AVC. Dos avaliados 10,1% tinham critérios de HOS, 3,3% para HOD e 12,1% para HO. Durante o seguimento de 72 ± 17 meses, a HO aumentou o risco da mortalidade, de eventos cardiovasculares *major*, AVC mas não de EAM. Depois de um ajuste completo, HO e HOS só estão independentemente associadas a um maior risco de AVC (HR: 1.48, 95% CI: 1.07-2.05, $p = 0.019$, e HR: 1.53, 95% CI: 1.08-2.15, $p = 0.015$, respetivamente), enquanto que a mortalidade, EAM ou AVC tenderam para a mesma direção (HR: 1.21, 95% CI 0.98-1.51, $P=0.075$, e HR: 1.24, 95% CI 0.99-1.55, $P = 0.066$, respetivamente). Por outro lado, HOD está associada a um aumento de 2 vezes do risco de EAM (HR: 2.04, 95% CI: 1.20-3.46, $p = 0.008$). Foi ajustada a presença ou não de tratamento anti-hipertensor, que não alterou os resultados, embora o tratamento anti-hipertensor prévio esteja associado a um risco de 1,33 vezes maior de EAM (37).

Jones et al avaliaram 12363 adultos sem diagnóstico de IC. Do total dos doentes que desenvolveram IC posteriormente, 7% apresentavam HO no momento de avaliação inicial. Durante o período de seguimento de 17,5 anos, após o ajuste de várias variáveis, a HO está associada a um aumento de 1,54 no risco de desenvolver IC (HR: 1.54, 95% CI: 1.30-1.82). Esta associação era mais forte nos indivíduos mais jovens (< 55 anos) (HR: 1.90, 95% CI: 1.41-2.55). Contudo a exclusão de doentes com HTA, atenuou esta associação (HR: 1.34, 95% CI: 1.00-1.80). Sem o ajuste das multivariáveis, a associação entre a HO e o risco de ter IC era 3 vezes superior (38).

Fan et al estudaram um grupo de 4711 indivíduos hipertensos, dividindo-os em 2 grupos (grupo controlo e grupo a realizar terapêutica anti-hipertensora) e 826 indivíduos normotensos, com idades entre os 40 e 75 anos. A prevalência de HO era maior no grupo dos hipertensos quando comparada com os normotensos (25% vs 16%, $p < 0.01$), no entanto não se verificou uma diferença significativa entre os grupos (HO: 22.7% nos tratados e 22.8% não tratados vs 14.6% nos normotensivos, $p < 0.001$). Depois de ajustar fatores como idade, sexo, IMC, PA e outros fatores de risco convencionais, a HO foi associada a um risco de desenvolver doença arterial periférica (OR (*Odds Ratio*): 1.49, 95% CI: 1.15-1.89, $p < 0.01$), risco de desenvolver HVE (OR 1.48, 95% CI: 1.12-1.93, $P < 0.001$), doença arterial coronária (OR 1.71, 95% CI: 1.12-2.61, $P < 0.01$) e de AVC (OR: 1.76, 95% CI: 1.27-2.26, $p < 0.01$) (39).

Freud et al avaliaram 571 utentes de um centro geriátrico com idade média de 83.7 ± 6.1 anos. Foi diagnosticada HO em 32.1% dos utentes, sendo a HOS era mais prevalente que HOD (25.3% vs 15.6%) . Durante o período de *follow up* (média 4.2 ± 2.6 anos), 37.1% dos utentes morreram. Nos utentes diagnosticados com HO, quando comparados com os que não apresentavam a patologia, a taxa de mortalidade bruta de 9.6/100 pessoas-ano vs 8.5/100 pessoas-ano. Os doentes com HOS apresentaram maior mortalidade (30.2% vs 22.3%), no entanto não houve evidência estatística representativa da associação entre HOS e a mortalidade (40).

Kario et al avaliaram uma população de 241 idosos (≥ 60 anos) hipertensos divididos em 3 grupos (normotensos, Hipertensão Ortostática, HO). Durante o teste de *Tilt*, em comparação com o grupo controle, a PAS era significativamente mais alta no grupo com HO (20%, $p < 0.001$). O aumento da PA noturna era mais comum nos doentes com HO quando comparados com os normotensos (26% vs. 9.4%, $p = 0.016$). O Acidente Isquémico Transitório (AIT) era mais comum nos doentes com HO (2.7/pessoa, $p = 0.04$) do que no grupo normotenso (1.4/pessoa, $p < 0.001$). A associação entre as variações da PA no ortostatismo e o AIT manteve-se após o controle das variáveis (41).

Lagro et al realizaram um estudo retrospectivo de coorte com 313 doentes, com idade média de 78.7 ± 8.0 anos. Foram diagnosticados 54% dos doentes com HO. Verificou-se que o risco de mortalidade era maior em doentes com HO (HR: 1.97, 95% CI: 1.11-3.47, $p = 0.02$). Depois do ajuste para idade, sexo, IMC, comorbilidades, medicação e PA de base, a associação entre HO e a mortalidade não era significativa ($p = 0.30$). Após estes ajustes, conclui-se que HO com diminuição severa da PAD (≥ 20 mmHg) é um fator preditor independente da mortalidade, demonstrando assim um risco 2.5 vezes superior (HR: 2.50, 95% CI: 1.20-5.22, $p = 0.01$) (42).

Masaki et al avaliaram a HO num estudo de coorte com 3533 homens, com idades entre os 71 e os 93 anos, tendo em conta os 4 anos subsequentes da mortalidade. A prevalência de HO nesta amostra era de 6.9%, aumentando com a idade. Durante o período de seguimento, houve um total de 473 mortes, dos quais 54 indivíduos tinham HO. O risco relativo (RR) para todas as causas de mortalidade está associado com a HO após o ajuste de várias variáveis (idade, tabagismo, DM, índice massa corporal, atividade física, fármacos anti-hipertensores, hematócrito, consumo de álcool, doença coronária, AVC e cancro) (RR=1.64, 95% CI 1.19-2.26). O risco de mortalidade era maior para doentes com HOS (RR= 1.80, 95% CI 1.17-2.75, $p < 0.001$). A presença de HO encontra-se associada a indicadores de fragilidade, FEV1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo): (1.95 vs 2.06 L/s, $p = 0.001$), força da preensão palmar diminuída (28.25 vs 30.03 kg, $p = 0.0001$) e velocidade de marcha diminuída (4.79 vs 4.31 segundos, $p = 0.005$) (43).

Yatsuya et al avaliaram uma coorte de 12817 indivíduos entre os 45 e 64 anos, numa média de 18.7 anos de seguimento, em que foram registadas todas as hospitalizações e as altas com diagnóstico AVC isquémico lacunar ou não lacunar, trombótico ou cardioembólico. Ocorreram 782 AVCs, dos quais 680 isquémicos (153 lacunares, 383 não lacunar trombótico e 144 cardioembólicos). A diminuição da HOS encontra-se associada a um risco superior (após ajuste das variáveis) de AVC não lacunar trombótico (HR: 2.02, 95% CI: 1.43 - 2.84, $p = 0.003$) e de AVC cardioembólico (HR 1.85, 95% CI: 1.01-3.39, $p = 0.01$). Com a diminuição da HOD, o risco manteve-se, embora com muito menor grau (44).

Weiss et al avaliaram um grupo de 471 pessoas com idade média de 81.5 anos, num período de *follow-up* médio de 3.47 ± 1.87 anos. Do total de idosos avaliados, 34.2% apresentaram HO pelo menos duas vezes durante o seguimento. Com a idade ajustada, a taxa de mortalidade de idosos

com HO e sem HO era 13.4 e 15.7 por 100 pessoas/ano, respetivamente. A mortalidade dos doentes com HO é menor em relação aos doentes sem HO (45).

Fagard et al incluíram 374 doentes, com idade média de 70.2 ± 8.5 anos, num estudo com um período de seguimento de 11 anos. Os doentes com HOS, após o ajuste das várias variáveis, tinham um risco mortalidade por eventos cardiovasculares 2.69 vezes superior (HR: 2.69, 95% CI: 1.50-4.83, $p < 0.001$). Neste estudo, a HOS foi um fator preditivo independente para eventos cardiovasculares, com um risco 2.38 superior ($p < 0.01$) (46).

Lin et al avaliaram um total de 1174 pessoas com mais de 65 anos de idade através do exame físico com o preenchimento de um questionário. Todos os casos foram seguidos por um período médio de 315.8 dias. Nesta coorte, as taxas de angina e EAM no grupo com HO era significativamente maior em relação aos doentes sem HO (7.5% vs 3.7%: 4.8% vs 0.5%, $P < 0.05$). Depois de ajustado para a idade, PA, FC e histórico de eventos cerebrovasculares por regressão logística, também se observou diferenças estatísticas entre HO e a angina (HR: 2.122, 95% CI: 1.184-3.80, $p = 0.011$) e HO e EAM (HR: 8.995, 95% CI: 2.909 - 27.819, $p < 0.001$) (47).

Tabela 4 - Resumo dos artigos incluídos na dissertação

<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>N</i>	<i>Principais conclusões</i>
<i>Cohen 2006 (31)</i>	Israel	814	HO é mais prevalente em doentes entre os 60-75 anos, com um aumento na HTA sistólica e diastólica, doença cardíaca isquêmica, maior número de admissões hospitalares e de mortalidade em doentes com mais de 75 anos
<i>Eigenbrodt 2000 (32)</i>	EUA	11707	HO é preditiva de AVC. HOS e HOD têm um risco semelhante de desenvolver AVC
<i>Magnusson 2016 (33)</i>	Suécia	974	Os doentes com HO estão associados a um maior risco de desenvolver alterações estruturais cardíacas como HVE e diminuição do volume das cavidades direitas, bem como o desenvolvimento de disfunção diastólica
<i>Fedorowski 2010 (34)</i>	Suécia	33346	A presença de HO aumenta a mortalidade e o risco de eventos coronários, independentemente dos fatores de risco tradicionais
<i>Fedorowski 2010 (35)</i>	Suécia	32669	A presença de HO em adultos jovens (<45 anos) prediz a longo prazo o aumento da incidência de IC, independentemente dos fatores de risco convencionais
<i>Rose 2006 (36)</i>	EUA	674	A HO aumenta a mortalidade principalmente devido a doenças cardiovasculares em adultos jovens (45-49 anos)
<i>Fedorowski 2014 (37)</i>	Suécia	8788	A HO tem um papel duplo nos eventos cardiovasculares entre os doentes hipertensos. A HOS está associada a um risco de 1,53 vezes maior de AVC, enquanto que HOD está associada a um risco de 2,05 vezes maior de EAM
<i>Jones 2012 (38)</i>	EUA	12363	A HO está fortemente associada à IC, após a exclusão dos vários fatores de risco tradicionais
<i>Fan 2010 (39)</i>	China	5537	A HO está associada a um maior risco cardiovascular em doentes hipertensos
<i>Freud 2015 (40)</i>	Israel	571	Numa população de idosos, HO não foi um fator de risco independente de mortalidade
<i>Kario 2002 (41)</i>	Japão	241	Os idosos com HO têm um risco elevado de desenvolver doença cerebrovascular hipertensiva
<i>Lagro 2012 (42)</i>	Holanda	313	A HO juntamente com a diminuição de pelo menos 20 mmHg da PA diastólica, são um fator independente do risco de mortalidade
<i>Masaki 1998 (43)</i>	Hawai	3522	A HO pode ser considerada um marcador de fragilidade e é um fator preditor independente de mortalidade
<i>Yatsuya 2011 (44)</i>	EUA	12817	A HOD e a HOS estão associadas a um risco maior de AVCs, nomeadamente não lacunar trombótico e cardioembólico.
<i>Weiss 2006 (45)</i>	Israel	471	A HO é relativamente comum nos idosos, no entanto não tem efeito na mortalidade de causa específica ou em todas as causas de mortalidade
<i>Fagard 2010 (46)</i>	Bélgica	374	A HO é um forte preditor de eventos cardiovasculares em doentes idosos
<i>Lin 2011 (47)</i>	China	1174	A HO aumenta a mortalidade por causa cardiovascular e é um preditor robusto para angina e EAM em idosos

Discussão

Com base na revisão da literatura que focava a relação entre HO e o risco cardiovascular global, podemos constatar que existe uma grande amplitude na prevalência desta síndrome. Em Portugal, os últimos dados revelam a prevalência de uma população geriátrica de 38.6% (48). Esta grande amplitude deve-se à heterogeneidade populacional dos vários estudos analisados.

Podemos concluir que nos indivíduos diagnosticados com HO existe um maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Vários estudos apontam para a existência de uma forte associação entre doentes com HO e a ocorrência de AVC ou AIT, podendo o risco ser duas vezes maior, mesmo depois do ajuste para os fatores de risco tradicionais como tabagismo, álcool, fibrinogénio elevado, baixo HDL, pouca prática de exercício físico, HVE e contagem de células brancas elevadas, em que doentes não apresentavam histórico de doença cardíaca (32). No entanto, noutros estudos, o risco diminui significativamente após o ajuste das variáveis, facto que poderá ser explicado pela baixa incidência em adultos jovens que irá diminuir a população estatística (34). Num estudo em doentes hipertensos, a HO (39), e ambas HO e HOS (37) encontram-se independentemente associadas com AVC, concluindo-se que a variação na HO sistólica tem um maior impacto na circulação cerebral. Em idosos (> 60 anos) hipertensos é frequente o histórico de doença cerebrovascular assintomática (AIT, multienfartes cerebrais), no entanto a HO elevou o risco de desenvolvimento de doenças cerebrovasculares quando comparado com doentes sem HO (41). Num estudo em que HOS diminuía mais que 20 mmHg, existia um aumento de duas vezes do risco de AVC não lacunar trombótico e cardioembólico, independentemente de outras variáveis. Este risco mantinha-se na HOD mas em muito menor grau (44).

Relativamente às doenças cardíacas, a síndrome HO apresenta diversas associações. Num estudo realizado num serviço de urgência, demonstrou-se que a presença de HO estava associada a doenças como hipertensão, doença isquémica cardíaca (31), tratamento anti-hipertensivo, FC elevada, varizes, diabetes e doença de Parkinson (34). Os doentes com HO, independentemente dos fatores de risco cardíacos tradicionais, têm maior risco de desenvolver alterações cardíacas estruturais como HVE, diminuição do volume das cavidades cardíacas direita, e alterações da condução cardíaca do sincronismo inter e intraventricular com consequente redução da onda elétrica, indicando, então, disfunção cardíaca diastólica (33). Num estudo, quanto maior é a queda na HOD, maior é a incidência de eventos coronários (34). Neste mesmo grupo etário mas em doentes hipertensos, HOD está independentemente associada a um aumento de 2 vezes do risco de EAM (37). Os doentes hipertensos com HO também estão predispostos ao desenvolvimento de doença arterial periférica, HVE e doença coronária (39). Os indivíduos com HO têm um risco aumentado de vir a desenvolver IC de todas as causas, independentemente de outros fatores de risco. Esta associação era mais pronunciada em adultos jovens (\leq 45 anos) e também naqueles que tinham IC não isquémica. Este efeito é também verificado noutro estudo mas para indivíduos com idade inferior a 55 anos (35). A HTA atenua esta associação, o que poderá ser devido à perda estatística de números (38). Num

estudo realizado na China, o grupo de indivíduos com HO apresentou uma percentagem maior de EAM e angina, quando comparados com os indivíduos sem HO (47).

Contudo, o risco aumentado de desenvolvimento IC parece estar aumentado em doentes de média idade (< 45 anos) e naqueles com HTA ou DM, mas não era significativo em doentes idosos ou sem HTA ou DM. Significa, portanto, que existe um efeito preditivo da HO numa futura IC, em ambas as populações de baixo e alto risco, com fatores de risco já conhecidos. Estes factos confirmam a hipótese de que a presença de HO é um fator de risco independente para o desenvolvimento de IC. Embora alguns estudos provem que a presença de HO é independentemente relacionada com a hipertrofia ventricular esquerda (39) (41), o mecanismo exato do efeito preditivo da HO no desenvolvimento de IC ainda não é conhecido.

Relativamente à mortalidade, vários estudos apontam que existe associação entre a HO e a mortalidade cardíaca e por todas as causas (31) (34) (36) (37) (40) (42) (43) (45) (46). O risco de mortalidade era duas vezes maior em adultos jovens com HO (\leq 42 anos), independentemente dos fatores de risco tradicionais (34). A HO está associada a um aumento de duas vezes no risco de morte por doença cardiovascular, após o ajuste das várias variáveis em adultos com uma idade média de 54 anos (36). A HO com diminuição da PAD de pelo menos 20 mmHg é um potente preditor independente da mortalidade em doentes idosos (42). Num estudo realizado numa população idosa, a HO está associada aos indicadores de fragilidade e é preditor independente de mortalidade (43).

As causas de morte não são influenciadas por fatores de risco cardiovasculares convencionais, pela duração do *follow-up* ou pelo género. A associação entre HO e o risco de mortalidade por todas as causas era maior para indivíduos com idade inferior a 65 anos, facto que se pode explicar pela presença de HO nos indivíduos mais jovens ser um sinal de doença mais grave, como por exemplo doença neurodegenerativa, enquanto que nos doentes idosos, as várias comorbilidades enfraquecem a magnitude do efeito, provocando, de certo modo, um efeito de diluição (32) (35). Por outro lado, outros estudos chegaram à conclusão que HO não é um fator de risco independente na mortalidade (40) (42). Desta forma conclui-se que, na população idosa, a presença de HO é mais provável ser um marcador de fragilidade, do que de mortalidade. (40).

No que se refere à HO ser um fator preditivo de morte ou do desenvolvimento de doenças cardíacas, alguns mecanismos podem ser explicativos. A idade avançada, a presença de diabetes, hipertensão, Parkinson, doenças arteriais estão todas associadas tanto com a HO como no aumento da mortalidade, e todas partilham a capacidade de potenciar ou prejudicar os sistemas autónomos que regulam a homeostasia da PA.

Para além disso, as alterações da PA associadas com HO podem provocar isquemia intermitente e um aumento da pré-carga, conduzindo ao dano permanente de órgãos alvo, como HVE. Entre os doentes com hipertensão e com HOS isolada, existe uma forte associação com o aumento da

incidência de AVC, enquanto que o aumento isolado da HOD parece ser mais determinante na circulação coronária (37).

Assim, esta análise suporta a hipótese de que a HO é um independente preditor da mortalidade e aumenta a incidência de doenças cardio e cerebrovasculares. Desta forma, uma avaliação da HO em estudos futuros em doentes de alto risco deve ser encorajada.

.

Conclusões Finais

A síndrome HO é, como descrito anteriormente, um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares e para mortalidade em adultos jovens. Esta associação ainda não foi completamente provada em idosos, devido à presença das pluripatologias que os caracterizam. A HO também pode ser uma manifestação de uma doença de base, sendo que a sua prevalência aumenta com a idade, hipertensão, o uso de medicação anti-hipertensora. A HO é facilmente determinada e deve ser avaliada na prática clínica, pois são necessários só alguns minutos para avaliar a HO num doente. Quando HO é diagnosticada, o tempo de aconselhamento e da tomada de decisão é muito menor, pelo que se pode atuar numa fase mais precoce da doença, podendo fazer toda a diferença.

Assim, o esforço para detetar HO não afeta qualquer orçamento hospitalar, pois não será necessário investimento em equipamentos. O único orçamento investido seria o tempo de consulta, que seriam uns minutos a mais. Contudo, para este efeito, deviam ser realizados estudos para este âmbito, no sentido de que modo seria custo-efetivo a avaliação da HO nas consultas. Na prática clínica corrente, a frequência da avaliação da HO é desconhecida, mas é provavelmente escassa quando não há sintomas.

As *guidelines* para o tratamento da hipertensão recomendam a avaliação de HO, sem aconselhamento na estratégia de tratamento quando esta é identificada. A substituição de medicação hipertensiva, prestando mais atenção para o estilo de vida, pode melhorar em muitos doentes o potencial risco de vir a desenvolver HO.

Atendendo a que o diagnóstico desta situação é fácil, rápido e não dispendioso, torna-se imperativo o reconhecimento de todos os casos, tendo em vista a redução da morbilidade e a mortalidade associada, já que o tratamento de muitos deles é possível apenas com medidas não farmacológicas.

Bibliografia

1. Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, Jankovic J, Koller WC, Low PA, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 1996;6(2):125-6.
2. Perlmutter LC, Sarda G, Casavant V, Mosnaim AD. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension. *Am J Ther* [Internet]. 2013;20:279-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656967>
3. Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(2):253-68.
4. Raj SR, Biaggioni I, Yamhure PC, Black BK, Paranjape SY, Byrne DW, et al. Renin-aldosterone paradox and perturbed blood volume regulation underlying postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111(13):1574-82.
5. Jacob G, Ertl AC, Shannon JR, Furlan R, Robertson RM, Robertson D. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects. *J Appl Physiol* [Internet]. 1998;84(3):914-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9480952> Cnevernote:///view/469804855/s16/f37f35ed-86cb-4240-95d9-c6baec89682e/f37f35ed-86cb-4240-95d9-c6baec89682e/
6. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60.
7. Kanjwal K, George A, Figueredo VM, Grubb BP. Orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Med* [Internet]. 2015;16(2):75-81. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01244665-201502000-00001>
8. Grubb BP, Kosinski D. DYSAUTONOMIC AND REFLEX SYNCOPE SYNDROMES. *Cardiol Clin* [Internet]. 1997;15(2):257-68. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733865105703349>
9. Sclater A, Alagiakrishnan K. Orthostatic hypotension. A primary care primer for assessment and treatment. *Geriatrics* [Internet]. 2004 Aug;59(8):22-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15332413>
10. 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(2):173-8.
11. 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*. 2009;39(1):51-6.
12. Arnold AC, Shibao C. Current concepts in orthostatic hypotension management. *Curr*

- Hypertens Rep. 2013;15(4):304-12.
13. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 2002;200(1-2):1-10.
 14. Kaufmann H, Hague K, Perl D. Accumulation of alpha-synuclein in autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology [Internet].* 2001 Apr 10;56(7):980-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294945>
 15. Smit AAJ, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol.* 1999;519(1):1-10.
 16. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): Validation of a novel symptom assessment scale. *Clin Auton Res.* 2012;22(2):79-90.
 17. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci Basic Clin [Internet].* 2009;146(1-2):3-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autneu.2008.09.005>
 18. Li H, Kem DC, Reim S, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Zillner C, et al. Agonistic autoantibodies as vasodilators in orthostatic hypotension: A new mechanism. *Hypertension.* 2012;59(2 SUPPL. 1):402-8.
 19. Yu X, Stavrakis S, Hill MA, Huang S, Reim S, Li H, et al. Autoantibody activation of beta-adrenergic and muscarinic receptors contributes to an “autoimmune” orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens [Internet].* 2012;6(1):40-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2011.10.003>
 20. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension - pathophysiology, assessment, treatment, and the paradox of supine hypertension - a review. *Intern Med J [Internet].* 2016; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13171>
 21. Low PA, Singer W. Management of neurogenic orthostatic hypotension: an update. *Lancet Neurol [Internet].* 2008 May;7(5):451-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2628163>
 22. Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Expert Review of Cardiovascular Therapy Orthostatic hypotension: managing a difficult problem Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther Early online [Internet].* 2015;9072(October):1-14. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierk20>
 23. Voichanski S, Grossman C, Leibowitz A, Peleg E, Koren-Morag N, Sharabi Y, et al. Orthostatic hypotension is associated with nocturnal change in systolic blood pressure. *Am J Hypertens [Internet].* 2012;25(2):159-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012209>
 24. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *J Clin*

- Neurol. 2015;11(3):220-6.
25. Gehrking JA, Hines SM, Benrud-Larson LM, Opher-Gehrking TL, Low PA. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? *Clin Auton Res*. 2005;15(2):71-5.
 26. Cooke J, Carew S, O'Connor M, Costelloe A, Sheehy T, Lyons D. Sitting and standing blood pressure measurements are not accurate for the diagnosis of orthostatic hypotension. *QJM* [Internet]. 2009 May;102(5):335-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273552>
 27. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* [Internet]. 1995 Jul 1;92(1):54-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7788917>
 28. Smeenk HE, Koster MJ, Faaij R a, de Geer DB, Hamaker ME. Compression therapy in patients with orthostatic hypotension: a systematic review. *Neth J Med* [Internet]. 2014;72(2):80-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659590>
 29. Biaggioni I. New developments in the management of neurogenic orthostatic hypotension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(11):542.
 30. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2015;13(8):875-91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4509799&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 31. Cohen E, Grossman E, Sapoznikov B, Sulkes J, Kagan I, Garty M. Assessment of orthostatic hypotension in the emergency room. *Blood Press* [Internet]. 2006;15(5):263-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380843>
 32. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Stroke. *Stroke*. 2000;31:2307-13.
 33. Magnusson M, Holm H, Bachus E, Nilsson P, Leosdottir M, Melander O, et al. Orthostatic Hypotension and Cardiac Changes After Long-Term Follow-Up. *Am J Hypertens* [Internet]. 2016 Jul;29(7):847-52. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1093/ajh/hpv187>
 34. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Jan 1;31(1):85-91. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp329>
 35. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens* [Internet].

- 2010 Nov;23(11):1209-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.150>
36. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* [Internet]. 2006 Aug 15;114(7):630-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894039>
 37. Fedorowski A, Wahlstrand B, Hedner T, Melander O. Systolic and diastolic component of orthostatic hypotension and cardiovascular events in hypertensive patients: the Captopril Prevention Project. *J Hypertens* [Internet]. 2014 Jan;32(1):75-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24061546>
 38. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, Rosamond WD, Chang PP, Shahar E, et al. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* [Internet]. 2012 May 1;59(5):913-8. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188151>
 39. Fan X-H, Wang Y, Sun K, Zhang W, Wang H, Wu H, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens* [Internet]. 2010;23(8):829-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414196>
 40. Freud T, Punchik B, Press Y, Yan P. Orthostatic Hypotension and Mortality in Elderly Frail Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(24):e977. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4616537&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 41. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002;40(1):133-41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01923-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01923-X)
 42. Lagro J, Laurensen NCW, Schalk BWM, Schoon Y, Claassen JAHR, Olde Rikkert MGM. Diastolic blood pressure drop after standing as a clinical sign for increased mortality in older falls clinic patients. *J Hypertens* [Internet]. 2012;30(6):1195-202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473020>
 43. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* [Internet]. 1998 Nov 24;98(21):2290-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826316>
 44. Yatsuya H, Folsom AR, Alonso A, Gottesman RF, Rose KM, ARIC Study Investigators. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC

study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2011 Feb;57(2):167-73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772347>

45. Weiss A, Beloosesky Y, Kornowski R, Yalov A, Grinblat J, Grossman E. Influence of orthostatic hypotension on mortality among patients discharged from an acute geriatric ward. *J Gen Intern Med.* 2006;21(6):602-6.
46. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension.* 2010;56(1):56-61.
47. Lin Z-Q, Xie Z-Q, Wu Z-Q, Feng G-F, Pan C-M, Wang Y-L, et al. Correlation between orthostatic hypotension and cardiovascular risks in elderly population. *Natl Med J China.* 2011;91(China RF-20 LG-Chinese PT-Journal: Article DD-20121231):2530-3.
48. Matos C, Ducla-Soares JL, Vaz-Luís I. Prevalência da hipotensão ortostática numa população geriátrica hospitalar e internada em lares. 2002;10.
49. Perlmutter LC, Sarda G, Casavant V, O'Hara K, Hindes M, Knott PT, et al. A review of orthostatic blood pressure regulation and its association with mood and cognition. Vol. 22, *Clinical Autonomic Research.* 2012. p. 99-107.