



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Hipotensão Ortostática: uma nova moda ou uma preocupação?

Ana Amélia Raposo da Silva Azevedo

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Aos meus pais pelo amor, apoio e por me terem ensinado a nunca desistir.

Aos meus avós e aos meus padrinhos pelo amor e união.

Ao João pelo companheirismo e por todo o alento.

Aos meus amigos pela aprendizagem.

À minha família pelo orgulho.

Agradecimentos

Agradeço, em especial, ao meu orientador, Dr. Manuel Carvalho Rodrigues, por todo o apoio, disponibilidade e amizade, ao longo desta jornada conjunta.

Agradeço ao Dr. Miguel Castelo Branco, pela cordialidade, compreensão, disponibilidade e apoio demonstrados ao longo do meu percurso académico.

Agradeço aos meus pais, por serem os meus pilares ao longo desta caminhada, pelo amor, pela paciência e pela motivação; à minha mãe, em especial, pelo apoio, pela constante confiança depositada, esperança e amizade incondicionais. Ao meu irmão, Jorge, por me lembrar que na vida é também importante relaxar.

Agradeço a toda a minha família e amigos por todo o carinho, alegria, amizade e incentivo que sempre demonstraram e por me ajudarem a crescer como pessoa e a ultrapassar as adversidades.

Resumo

Introdução: A Hipotensão Ortostática (HO) define-se como uma redução da pressão arterial sistólica igual ou superior a 20mmHg ou uma redução da pressão diastólica igual ou superior a 10mmHg, nos 3 minutos que se seguem após a mudança da posição supina para o ortostatismo. A prevalência da HO na população varia com a idade e com o estado clínico de cada paciente. O número de medicamentos prescritos e a presença de múltiplas comorbidades são preditores de HO, sendo mais frequentemente presente em idosos frágeis com múltiplas patologias e com a polifarmácia. O quadro clínico é dominado por sintomas ortostáticos que pode ser incapacitante e afetar a qualidade de vida. A HO pode ser responsável por um número de internamentos elevados e, com o envelhecimento da população pode aumentar significativamente, podendo constituir um grande desafio para a saúde pública, uma carga significativa para os sistemas de saúde e, uma maior carga social.

Objetivos: Nesta monografia pretende-se analisar criticamente um conjunto de artigos científicos/literatura existente relativa aos mecanismos fisiopatológicos que têm vindo a ser apontados como causas de HO, suas complicações e as particularidades terapêuticas associadas a esta intercorrência. Esta análise foi orientada com o propósito de analisar os fatores de risco associados à HO; compreender a importância do grau de conhecimento da população médica no reconhecimento dos sintomas associados à HO e consequente diagnóstico atempado da HO de forma a capacitar o paciente a uma maior responsabilização pelo seu quadro, tornando-se o centro da decisão; relacionar o diagnóstico precoce com a minimização de gastos na saúde e minimização de consequências que terão impacto na qualidade de vida da população mais vulnerável; contribuir para a consciencialização de que a HO não se trata apenas de uma nova moda mas de uma condicionante da qualidade de vida nos grupos vulneráveis, constituindo uma preocupação maior principalmente nos mais idosos.

Métodos: Para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada uma vasta e extensa pesquisa utilizando as bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Up To Date*. As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, preferenciando-se artigos mais recentes, apesar de não existir restrição relativamente à data de publicação. Foram ainda utilizadas as normas de avaliação da hipertensão arterial. Os artigos selecionados foram restringidos a quatro idiomas: português, inglês, francês e espanhol.

Conclusão: A educação do paciente é importante para o tratamento precoce e eficaz da HO de forma a capacitar o paciente a ter uma maior consciencialização do seu quadro e torná-lo o centro da decisão médica. A HO não se trata apenas de uma nova moda, mas de consciencialização de que é uma condicionante na qualidade de vida nos grupos vulneráveis, constituindo uma preocupação maior principalmente nos mais idosos.

Palavras-Chave

Hipotensão Ortostática; Epidemiologia; Fisiopatologia; Prognóstico; Tratamento; Doença Cardiovascular; todas as causas de mortalidade

Abstract

Introduction: Orthostatic hypotension (OH) is defined as a reduction in systolic blood pressure equal to or greater than 20mmHg or a reduction in diastolic pressure equal to or greater than 10mmHg in the 3 minutes following the change from supine position to orthostatism. The prevalence of OH in the population varies with the age and clinical status of each patient. The number of drugs prescribed, and the presence of multiple comorbidities are predictors of HO, being more present in the elderly with several pathologies and with a polypharmacy. The clinical picture is dominated by orthostatic symptoms that can be disabling and affect the quality of life. OH, may be responsible for a high number of hospitalizations and, with the aging of the population, can increase significantly, posing a great challenge to public health systems and a greater social burden.

Objectives: In this monograph we intend to critically analyse a set of scientific articles/ existent literature regarding the pathophysiological mechanisms that have been pointed as causes of OH, its complications and the therapeutic particularities associated to this intercurrency. This analysis was oriented with the purpose of analysing the risk factors associated with OH; to understand the importance of the degree of knowledge of the medical population in the recognition of the symptoms associated with OH and consequent timely diagnosis of OH in order to enable the patient to become more responsible for his/her condition, becoming the center of the decision; to relate early diagnosis to minimizing health spending and the consequences that will impact the quality of life of the most vulnerable population; to contribute to awareness that the OH is not only a new fashion, but a conditioning factor of the quality of life in the vulnerable groups, being a major concern mainly in the elderly.

Methods: For the accomplishment of this bibliographical review a vast and extensive research was done using PubMed, ScienceDirect and Up To Date databases. The publications were selected according to the relevance of their content, preferring more recent articles, although there is no restriction regarding the date of publication. The norms for the evaluation of arterial hypertension were also used. The selected articles were restricted to four languages: Portuguese, English, French and Spanish.

Conclusions: Patient education is important for the effective and early treatment of OH to enable the patient to become more aware of his/her condition, making him the center of the medical decision. OH, is not only a new fashion, but also an awareness that it is a conditioning factor in quality of life of vulnerable groups, which are a major concern, especially among the elderly population.

Keywords

Orthostatic Hypotension; Epidemiology; Pathophysiology; Prognosis; Treatment; Cardiovascular Disease; All-cause mortality.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-Chave	v
Abstract.....	vi
Keywords	vii
Índice	viii
Lista de Tabelas.....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
Capítulo 1. Introdução	1
1.1 Objetivos	4
Capítulo 2. Materiais e Métodos.....	5
Capítulo 3. Mecanismos fisiopatológicos.....	6
3.1. Considerações gerais: fisiologia da posição ortostática	6
3.2. Mecanismo Fisiopatológico	7
Capítulo 4. Complicações	13
4.1 Associação entre idade e risco de HO	13
4.2 Associação entre HO e risco cardiovascular e mortalidade.....	14
4.3 Associação entre HO, complicações neurológicas e quedas	16
4.4 Multipatologia e polifarmácia.....	16
Capítulo 5. Conhecer para diagnosticar e tratar	19
5.1 Exame Objetivo	19
5.2 Tratamento	23
Capítulo 6. Considerações Finais e perspectivas futuras.....	27
Referências bibliográficas.....	30

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sintomas comuns com HO.....	3
Tabela 2. Vista geral de algumas causas de HO.	10
Tabela 3. Fármacos associados com a HO	11
Tabela 4. Causas comuns de HO não-neurogénica	12
Tabela 5. Como medir sinais vitais ortostáticos.....	21
Tabela 6. Opções terapêuticas na HO sintomática	26

Lista de Figuras

Figura 1. Quatro classes de pacientes com HO de acordo com a severidade dos sintomas.	2
Figura 2. Vias de feedback dos barorreflexos arterial e cardíaco.....	7
Figura 3. Etiologia da lesão autonómica crónica primária e secundária.	9
Figura 4. Algoritmo proposto para avaliação e diagnóstico de HO.....	20
Figura 5. Traçados durante um Head-up teste de Tilt realizado em dois pacientes protótipos com perda transitória da consciência..	22

Lista de Acrónimos

AVC Acidente Vascular Cerebral

AINES Anti-inflamatórios não esteroides

AMS Atrofia Multissistémica

ANA Anticorpo Antinuclear

DCL Demência de Corpos de Lewi

DM Diabetes Mellitus

DAC Doença Arterial Coronária

DCV Doença Cardiovascular

DP Doença de Parkinson

ECG Eletrocardiograma

FAP Falência Autonómica Pura

FC Frequência Cardíaca

HTA Hipertensão arterial

HO Hipotensão Ortostática

ICC Insuficiência Cardíaca Congestiva

MAPA Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Mm de Hg Milímetros de Mercúrio

PA Pressão Arterial

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

PS Posição Supina

SP Sistema nervoso autonómico parassimpático

SS Sistema nervoso autonómico simpático

TEV Tromboembolismo Venoso

Capítulo 1. Introdução

Existem determinadas situações em que a pressão arterial (PA) pode, subitamente, cair muito, com consequências sintomáticas que poderão variar de moderadas a severas. É o caso da Hipotensão Ortostática (HO) ou postural, que se define como uma redução da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 20mmHg ou uma redução da pressão diastólica (PAD) igual ou superior a 10mmHg, nos 3 minutos que se seguem após a mudança da posição supina (PS) para o ortostatismo (1) ou após uma elevação da cabeceira de pelo menos 60° no teste de Tilt (2,3).

Quando estamos deitados, o volume de sangue está distribuído igualmente por toda a rede vascular. Quando nos levantamos, grande parte do sangue passa a acumular-se nos membros inferiores, iniciando-se um mecanismo de vasoconstrição acompanhado de um aumento ligeiro da frequência cardíaca (FC), com a finalidade de permitir o adequado aporte de sangue à metade superior do corpo, contrariando a força da gravidade.

Por vezes, esta resposta pode não ocorrer de um modo eficaz, levando a uma diminuição do débito cardíaco e a uma grave hipotensão. Portanto, a capacidade homeostática de manter a PA ortostática depende de um volume sanguíneo constante e da integridade do sistema nervoso, do coração, dos vasos e da bomba muscular. (4)

A prevalência da HO na população varia com a idade e com o estado clínico de cada paciente (2,5,6), sendo aproximadamente de 6% na população em geral, mas aumenta exponencialmente com a idade, podendo variar entre 10 a 30% ou mesmo 55% em estudos realizados com populações mais idosas (5,7,8). Assim, estudos realizados com pacientes de idades superiores a 65 anos evidenciam uma prevalência da HO de aproximadamente 20% (7), podendo mesmo aumentar para $\geq 50\%$ em pacientes institucionalizados, como idosos que vivam em lares. (9) Verifica-se, ainda, uma prevalência alta, superior a 30%, nos pacientes com doença de Parkinson (DP) ou demência com corpos de Lewy (DCL), podendo preceder o diagnóstico de distúrbio neurológico em até 5 anos, nas formas mais severas. (10,11,12)

De acordo com *Verissimo R.* (13), em Portugal existem poucos estudos sobre a prevalência da HO, sendo referido que com a idade os reflexos barorreceptores vão perdendo a eficácia, surgindo assim HO, situação particularmente frequente nos idosos, a qual tendo outros fatores causais, está presente em cerca de 30 a 50% dos idosos com idade superior a 75 anos.

A idade é, então, considerada um fator de risco para a HO, tal como o tabagismo, o baixo índice de massa corporal, a hipertensão arterial (HTA) (sendo a sua prevalência maior em utentes com HTA descontrolada comparando com aqueles com HTA controlada (9), a diabetes associada a aumento de idade (20% de prevalência em diabéticos de meia-idade) (1) e, ainda, múltiplos medicamentos. (4)

O número de medicamentos prescritos e a presença de múltiplas comorbidades são preditores de HO (11,12), sendo mais frequentemente presente em idosos frágeis com múltiplas patologias e com polifarmácia. (9) Por exemplo, a hidroclotiazida foi associada a uma elevada incidência de HO (65%), seguida por lisinopril (60%), trazadona (58%), furosemida (56%) e terazosina (54%). (14)

Em grandes estudos prospetivos encontrou-se que o sexo feminino, HTA e o tabagismo também são fatores preditivos de HO. (16,17)

Pathak A et al (3) conclui que a HO pode ser um sinal assintomático ou manifestar-se de forma variada, incluindo tonturas e perda de consciência, o que faz com que frequentemente não seja reconhecida ou subdiagnosticada (18) na prática clínica, constituindo facilmente um fator negligenciado que poderá estar associado a um aumento da morbidade cardiovascular e a todas as causas de mortalidade. *Poon IO* (14) encontra manifestações da HO como vertigem, visão turva, quedas, lesões cognitivas e cefaleias. Outras manifestações menos comuns, encontradas por *Joseph A* (4), podem ser referidas como dor no pescoço e ombros, devido à hipoperfusão desta região muscular e fraqueza.

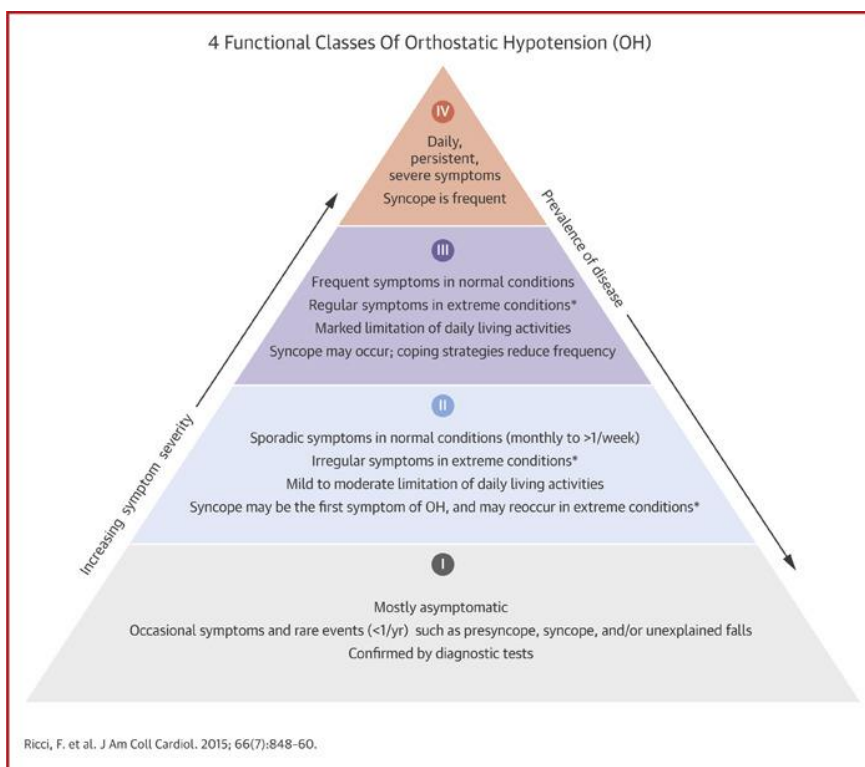


Figura 1. Quatro classes de pacientes com HO de acordo com a severidade dos sintomas. (18)

A severidade da HO é influenciada por vários fatores: como sendo mais frequente de manhã, durante períodos pós-prandiais e no verão ou no tempo mais quente. (17-21)

Tabela 1. Sintomas comuns com HO (21)

Orthostatic symptoms (worse with upright posture)
<ul style="list-style-type: none">• Lightheadedness• Presyncope and syncope• “Coat-hanger” neck and shoulder discomfort• Cognitive slowing when upright• Headache• Visual graying• Dyspnea• Angina• Tremulousness• Leg muscle weakness• Falls
General symptoms (in any posture)
<ul style="list-style-type: none">• Fatigue• Weakness• Nausea• Urinary frequency• Nocturia• Constipation (can be severe)• Loss of sweating (may be patchy)• Heat intolerance

O quadro clínico da HO é dominado por sintomas ortostáticos que podem ser incapacitantes e afetar a qualidade de vida do utente. (9)

Outros estudos revelam que a HO pode estar presente em 24 a 31 % dos pacientes avaliados no serviço de urgência para síncope (9), estando significativamente associada ao aumento da mortalidade e da morbidade (5), nomeadamente, síncope (22) e a um aumento da incidência de condições cardiovasculares: doença da artéria coronária (DAC), a acidentes vasculares cerebrais (AVC) (23) e insuficiência cardíaca, constituindo um preditor independente de mortalidade. (22,23). Também está associada a quedas (24,25) e a fraturas, representando uma importante causa de lesões funcionais e de hospitalização. (26,27).

Estudos realizados nos Estados Unidos revelaram que, em 2004, a HO foi responsável pelo internamento de cerca de 80.000 pacientes podendo, este número, aumentar significativamente com o envelhecimento da população, constituindo, assim, uma carga significativa para os sistemas de saúde e um grande desafio para a saúde pública (4), podendo constituir uma maior carga financeira e social. (14)

1.1 Objetivos

Atendendo a que a HO constitui um tema bastante relevante e pertinente no âmbito da Geriatria, quer pela sua elevada frequência na população idosa, quer pela sua importância como indicador de morbilidade e de mortalidade, (2) pretende-se, nesta monografia, analisar criticamente um conjunto de artigos científicos/literatura existente relativa aos mecanismos fisiopatológicos que têm vindo a ser apontados como causas de HO e suas complicações e, ainda, as particularidades terapêuticas associadas a esta intercorrência.

Esta análise foi orientada com o propósito de:

- Analisar os fatores de risco associados à HO.
- Compreender a importância do grau de conhecimento da população médica no reconhecimento dos sintomas associados à HO e consequente diagnóstico atempado da HO de forma a capacitar o paciente a uma maior responsabilização pelo seu quadro, tornando-se o centro da decisão.
- Relacionar o diagnóstico precoce com a minimização de gastos na saúde e minimização de consequências que terão impacto na qualidade de vida da população mais vulnerável.
- Contribuir para a consciencialização de que a HO não se trata apenas de uma nova moda, mas de uma condicionante da qualidade de vida nos grupos vulneráveis constituindo uma preocupação maior principalmente nos mais idosos.

Capítulo 2. Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada uma vasta e extensa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Up To Date*.

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, preferenciando-se artigos mais recentes, apesar de não existir restrição relativamente à data de publicação.

Utilizou-se combinações de palavras *Orthostatic Hypotension; Epidemiology; Pathophysiology; Prognosis; Treatment/ Orthostatic hypotension; cardiovascular disease; all-cause mortality*. Foram ainda utilizadas *Guidelines* de avaliação da HTA europeias.

Os artigos selecionados foram restringidos a quatro idiomas: português, inglês, francês e espanhol.

A presente revisão concentrará a sua análise nas várias dimensões associadas à problemática da HO, nomeadamente a etiopatogenia da HO (fatores de risco, causas específicas e a degeneração associada ao envelhecimento dos sistemas relacionados com a HO) e nas suas possíveis interligações, na fisiopatologia, assim como em complicações associadas a esta entidade, diagnóstico e tratamento, com o objetivo de obter uma visão holística da HO, explorando-a como uma condição geriátrica e não apenas como sintoma de uma patologia específica.

Capítulo 3. Mecanismos fisiopatológicos

3.1. Considerações gerais: fisiologia da posição ortostática

O stress ortostático é um desafio diário que ocorre com alterações de postura. Por exemplo, ao assumir uma posição ortostática a partir de uma posição supina (PS) ou de uma posição sentada, o sistema cardiovascular reage ao efeito aumentado da gravidade. Quase de imediato, com a transição de PS para a posição ortostática, ocorre um desvio gravitacional de volume, aproximadamente entre 500 a 1000 mL de sangue do tórax, redistribuindo-se para o sistema venoso abaixo do diafragma (*pooling* venoso), para as extremidades inferiores e vasculatura esplâncnica. (4,18,30) A estabilização ortostática é normalmente alcançada em aproximadamente 1 minuto ou menos. (18) Com o aumento da pressão hidrostática nestes tecidos, aproximadamente 10% do plasma intravascular desvia-se para o compartimento intersticial dentro de 10 a 30 minutos de posição ortostática estática.(4,30) Estas alterações resultam numa diminuição do retorno venoso, da pressão de enchimento do ventrículo direito, do débito cardíaco na ausência de mecanismos compensatórios, com consequente diminuição da PA. (4,31)

Com a evolução, os humanos desenvolveram mecanismos adaptativos para superar este stress gravitacional tornando-se capazes de manter a postura ereta. (4)

A posição ortostática ocorre como um resultado de uma ativa contração abdominal e dos músculos dos membros inferiores para execução de movimentos e manutenção da postura. Esta contração muscular atua para comprimir a capacitância dos vasos e aumentar a resistência vascular e da pressão sanguínea e é útil durante um certo período de tempo na manutenção da PA e no aumento do retorno venoso ao coração, ocorrendo logo a seguir uma redução da pressão sanguínea. (30) Os barorreceptores cardiopulmonares de baixa pressão respondem pela diminuição do tónus simpático, que resulta numa diminuição da resistência vascular e da PA. Este fenómeno combinado com o efeito adicional da gravidade, resulta num declínio do retorno venoso, na pós-carga e subsequentemente na PA. (30) O declínio na pressão sanguínea é imediatamente detetado por recetores de alta pressão (seio carotídeo e os do arco aórtico) e os de baixa pressão. Estes mecanorreceptores respondem a mudanças na pressão- um declínio da PA desencadeia um aumento compensatório da atividade simpática e a uma retirada da atividade parassimpática.(30)

Mattace-Raso FUS et al (28) referem que numa situação normal de ortostatismo, estes mecanorreceptores monitorizam a PA, conduzindo a uma resposta barorreflexa compensatória (via seio carotídeo) para o tronco encefálico, de forma a manter os valores de PA dentro dos limites de normalidade. Com uma resposta normal deste arco reflexo, o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam, permitindo a manutenção da PA nesta nova posição de ortostatismo. (31) *Ricci F et al* (18), referem que o sistema nervoso autonómico simpático (SS)

e o sistema nervoso autonómico parassimpático (SP) têm um papel crucial no controlo-fino da PA. O SS tem um papel fundamental na determinação do nível de PA e dos valores débito cardíaco. (18)

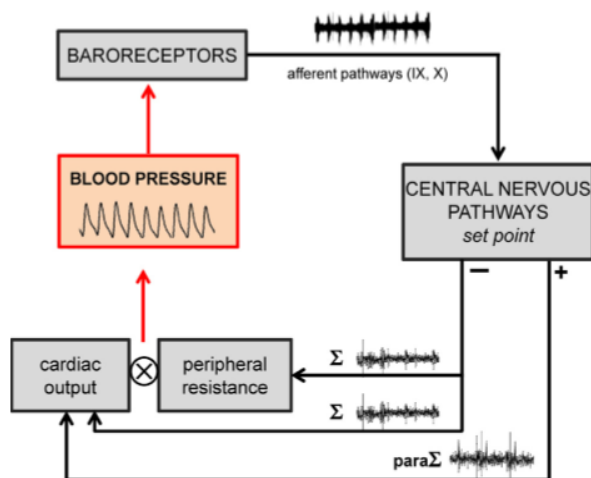


Figura 2. Vias de feedback dos barorreflexos arterial e cardíaco (4)

Apesar da existência de vasodilatação colinérgica, a contribuição global do SP na regulação do tónus vascular é praticamente negligenciável. (18) O fluxo simpático para o sistema cardiovascular é controlado por mecanismos centrais de regulação, com respostas de curto e de longo prazo. (18) A resposta a curto prazo da atividade simpática é regulada por mecanismos de feedback homeostático, como os reflexos barorreceptor e quimiorreceptor.

Outros mecanismos centrais produzem outros padrões específicos da atividade simpática em consequência de estímulos externos diferentes ou internos. (18) A longo prazo, a homeostasia cardiovascular depende de mecanismos mais complexos, incluindo alterações de resposta simpática vasomotora, controlo renal no volume extracelular, natriurese de pressão e da atividade de sistemas de retroalimentação negativa, como os sistemas caliceína-cinina e renina-angiotensina-aldosterona. (18)

3.2. Mecanismo Fisiopatológico

A HO trata-se de um sinal importante de comprometimento autonómico, causado inicialmente por um processo neurodegenerativo primário ou por uma falha funcional dos reflexos cardiovasculares compensatórios, de forma a contrabalançar a redução do retorno venoso, decorrente do *pooling* venoso que se gera nos membros inferiores e na rede de vasos esplâncnicos quando se assume a posição ortostática. Este comprometimento autonómico manifesta-se através de uma redução do débito cardíaco e do controlo dos valores de PA. (18,31)

Num indivíduo saudável a PA média é preservada devido ao aumento compensatório do tônus vascular em áreas esplâncnicas, musculocutâneas e renais. Os rápidos ajustes da PA ocorrem durante o prolongamento do desafio ortostático envolvem mecanismos neuro-humorais, como a ativação do sistema renina-angiotensina. (4,16) A falência de qualquer um destes reflexos adaptativos pode resultar numa queda da PA temporária ou persistente durante a posição ortostática, mesmo durante a fase precoce ou tardia do desafio ortostático (4,16), que por sua vez pode levar a hipoperfusão cerebral sintomática e perda de consciência, quer seja na fase inicial ou na fase tardia do desafio ortostático.(18)

De acordo com *Joseph A et al* (4), temporalmente a HO pode ser classificada em duas variantes: a inicial e a atrasada. A HO inicial é definida por uma descida da PA imediata e transitória (PAS > de 40 mm de Hg ou PAD > de 20 mm de Hg) nos primeiros 15 segundos na posição ortostática, cujo valor de PA retorna ao normal em menos de 1 minuto, podendo causar sintomas de hipoperfusão cerebral. (31) O diagnóstico requer um controlo da PA apertado (4), podendo esta ser uma causa desconhecida de síncope. (18) HO inicial tem uma distribuição bimodal relativamente às idades mais afetadas: um pico inicial coincidente com a adolescência e um pico tardio correspondente à meia-idade e à velhice. (30) Pode resultar de um atraso na adaptação do débito cardíaco ou da resistência vascular periférica com a contração muscular ativa das pernas (4), podendo ser clinicamente mais pronunciada em situações de hipovolémia, desidratação ou com medicação vasoativa. (30) Os sintomas são muitas vezes aliviados por movimentos executados de forma gradualmente lenta para a posição ortostática.(4)

A HO atrasada é uma variante da HO neurogénica (30) definida como uma ocorrência após os primeiros três minutos de posição ortostática. (4) Os pacientes com HO atrasada apresentam alterações mais brandas na função simpática, comparativamente aos indivíduos com HO neurogénica. (30) Os pacientes com esta forma clínica apresentam um decréscimo progressivo total na resistência vascular periférica concomitante à queda da PA, sem significativas alterações no débito cardíaco ou no volume de ejeção quando estão na posição ortostática. (4) Para esta variante da HO, contribuem o efeito deletério da idade nos reflexos de regulação da PA e a redução da eficiente contração do miocárdio face a uma pré-carga crescente. (31)

A etiologia da HO é multifatorial (4,18,32,33), podendo ser classificada em neurogénica ou em não-neurogénica, sendo ambas subdivididas em formas agudas e crónicas, caso a causa de lesão do sistema nervoso autónomo seja estrutural ou funcional, respetivamente. (18,33) HO neurogénica, é menos comum do que a HO não-neurogénica (16,33), e é uma manifestação decorrente de uma disfunção autonómica crónica, originada por doenças neurológicas centrais ou periféricas que conduzem a disfunção autonómica e a uma falha na correção de quedas transitórias na PA quando o paciente se levanta. (30) Tendo como consequência uma inadequada libertação de adrenalina pelo sistema vasomotor simpático. (31) Ocorre

primariamente em doenças neurodegenerativas autonómicas caracterizadas pela acumulação anormal de α -sinucleína. As sinocleínoptias incluem a DP, atrofia multissistémica (AMS), a DCL e a falência autonómica pura (FAP). Também pode surgir de alterações neurológicas secundárias a outras doenças que podem incluir as neuropatias periféricas: neuropatia diabética, amiloidose, insuficiência renal crónica avançada ou as doenças autoimunes como a doença de Sjögren. (30,31) (Figura 3)

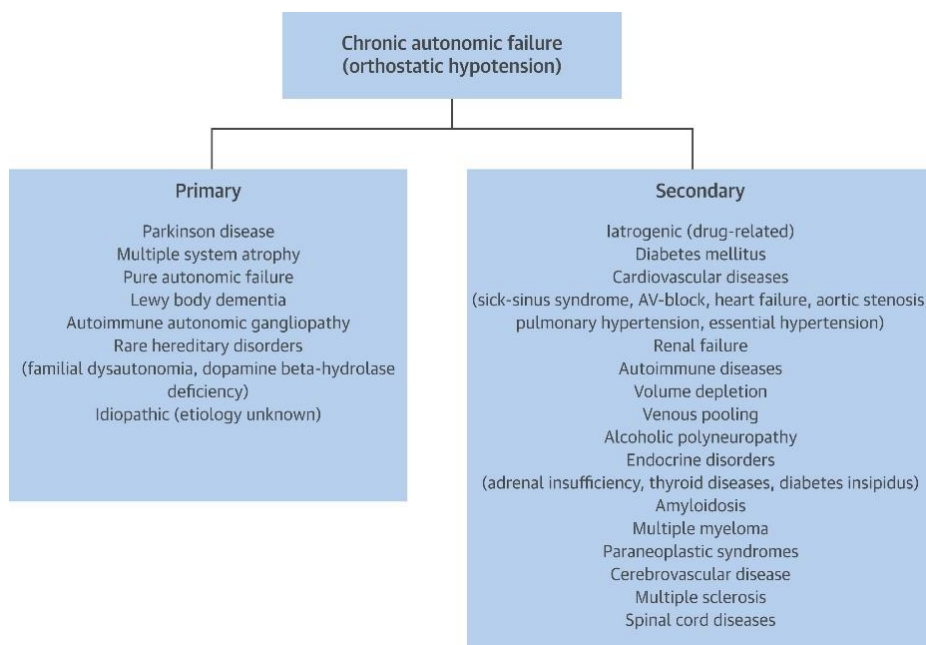


Figura 3. Etiologia da lesão autonómica crónica primária e secundária. (18)

HO não-neurogénica é causada por fatores muito bem conhecidos (16) estando abrangidos a medicação, estados clínicos que prejudicam o sistema nervoso autónomo ou o volume de sangue arterial efetivo. (30) Muitas vezes estes fatores são altamente reversíveis e podem ser os primeiros a ser considerados quando se tenta corrigir HO sintomática. (30)

Os fatores que primariamente induzem HO não-neurogénica são a hipovolémia, como situações de hemorragia e de desidratação, e o *pooling venoso*. (30) O mecanismo subjacente não está completamente entendido (16) podendo este ser responsável pelo comprometimento da vasoconstrição, sem existir uma doença primária autonómica. (31) Os fármacos causam ou exacerbam a HO através de uma variedade de mecanismos e podem mimetizar causas de HO não-neurogénica primária: hipovolémia, insuficiência cardíaca e o *pooling venoso*. (33)

Tabela 2. Vista geral de algumas causas de HO. (34)

Drugs	HIV/AIDS
Vasodilators	Paraneoplastic
Nitrates	Renal failure/posthemodialysis
Adrenoceptor blockers (especially α -adrenoceptor blockers)	Vitamin B ₁₂ or folate deficiency
Dopamine receptor agonists	Spinal cord problems
Sympatholytics	Spinal cord injury
Drugs for erectile dysfunction (eg, sildenafil)	Syringomyelia
Chemotherapeutic agents (eg, vincristine)	Transverse myelitis
Phenothiazines	Tumors
Diuretics	Tabes dorsalis
Monoamine oxidase inhibitors	Brain stem lesions/syringobulbia
Narcotics/tranquilizers/sedatives	Cerebrovascular accidents
Tricyclic antidepressants	Multiple sclerosis
Secondary nonneurogenic causes	Primary neurogenic causes
Hypovolemia	Sympathetic noradrenergic denervation
Dehydration	PD
Chronic blood loss (eg, colon cancer)	PAF
Adrenal insufficiency	Lewy body dementia
Diabetes insipidus	Familial dysautonomia (incomplete development of sympathetic noradrenergic innervation)
Diarrhea	Intact sympathetic noradrenergic innervation
Salt-losing nephropathy	MSA, in most cases
Chronic vomiting	Dopamine β -hydroxylase deficiency (intact innervation but norepinephrine deficiency)
Cardiac pump failure	Autoimmune ganglionopathy (rare; probably intact sympathetic noradrenergic innervation)
Bradycardia or heart block	
Aortic stenosis	
Tachyarrhythmia	
Myocardial infarction	
Myocarditis/pericarditis	
Venous pooling	
Prolonged recumbency or standing	
Postprandial dilation of splanchnic vessel beds	
Fever	
Heat exposure	
Severe varicosities	
Secondary neurogenic causes	
Peripheral neuropathies	
Diabetes mellitus	
Alcoholic polyneuropathy	
Amyloidosis	
Guillain-Barré syndrome	

O tratamento farmacológico que pode desencadear HO envolve a utilização de vasodilatadores, diuréticos, antidepressivos tricíclicos ou agentes quimioterápicos. (16) A terapia anti-hipertensiva é preditiva de HO (14,15), não oferecendo todos o mesmo risco de HO: beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores (ambos prescritos para a hipertensão ou hipertrofia da próstata) e diuréticos, incluindo a espironolactona, aumentam potencialmente a HO, enquanto que inibidores da angiotensina têm sido descritos como fatores protetores de HO em pacientes com hipertensão. (4,35) Os bloqueadores dos canais de cálcio e os antagonistas dos recetores de angiotensina são também os menos associados a HO

comparando com outros com fármacos que prejudicam a atividade simpática. Outras classes de fármacos como sedativos, hipnóticos, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), neurolépticos e antidepressivos são associados com HO. Entre os antidepressivos, os inibidores tricíclicos e monoamina oxidase são os mais frequentemente associados a HO, em comparação com os inibidores da recaptação de serotonina. (36)

Tabela 3. Fármacos associados com a HO (4)

Therapeutic class	Examples of drugs ^a	Indication	Mechanism for hypotension
Antihypertensive drugs			
Alpha-blockers	Prazosin (Alpress [®] , Minipress [®]) Doxazosine (Zoxan [®]) Urapidil (Eupressyl [®])	Hypertension	Vasodilation
Beta-blockers	Acebutolol (Sectral [®]) Atenolol (Tenormine [®]) Bisoprolol (Cardensiel [®])		Decreased chronotropism and inotropism
Calcium antagonists: dihydropyrimidine; non-dihydropyrimidine ^b	Amlodipine (Amlor [®]) Nicardipine (Loxen [®]) Nifedipine (Adalate [®]) Lercanidipine (Lercan [®]) Verapamil (Isoptine [®]) ^b Diltiazem (Monotildiem [®]) ^b		Vasodilation Decreased chronotropism and inotropism (non-dihydropyrimidine)
Diuretics	Hydrochlorothiazide (Esidrex [®]) Indapamide (Fudex [®]) Furosemide (Lasilix [®]) Spironolactone (Aldactone [®]) Eplerenone (Inspra [®])		Reduced intravascular volume
ACE-inhibitors/angiotensin II antagonists ^c	Perindopril (Coversyl [®]) Ramipril (Triatec [®]) Valsartan (Tareg [®]) ^c		Vasodilation Reduced sodium reabsorption
Central alpha-2 receptor agonist	Methylodopa (Aldomet [®]) Clonidine (Catapressan [®])		Reduced sympathetic tone
Peripheral vasodilators	Dihydralazine (Nepressol [®]) Minoxidil (Lonoten [®])		Vasodilation
Other drug classes			
Levodopa and dopamine- agonists	Levodopa (Modopar [®]) Ropinirole (Adartrel [®]) Bromocriptine (Parlodol [®])	Parkinson's disease	Vasodilation (renal, mesenteric and cerebral arteries)
Phenothiazines	Chlorpromazine (Largactil [®]) Cyamemazine (Tercian [®])	Acute or chronic psychotic disorder	Vasodilation (dopaminergic effect)
Phosphodiesterase 1 inhibitor	Sildenafil (Viagra [®] , Revatio [®])	Erectile dysfunction Pulmonary hypertension	Vasodilation (inhibition of cGMP degradation)
Tricyclic and monoamine oxidase inhibitors antidepressants	Amitriptyline (Laroxyl [®]) Moclobemide (Moclamine [®])	Depression	Vasodilation (anticholinergic + dopaminergic effects)
Anti-arrhythmic	Sotalol (Sotalex [®])	Ventricular and supraventricular tachycardia	Lack of chronotropic adaptation upon rising
Anticholinergics	Biperidene Chlorhydrate (Akineton [®]) Oxybutinine (Ditropan [®]) Ipratropium (Atrovent [®])	Parkinson's disease Overactive bladder Chronic obstructive Pulmonary disease	Vasodilation (M3 muscarinic receptor)
Alpha-blockers	Alfuzosine (Xatral [®]) Tamsulosine (Josir [®] , Mecir [®])	Prostatic hyperplasia	Vasodilation

^a International non-proprietary names are followed by the corresponding French trade name.

^b Indicate, amongst calcium channel blockers, those which are non-dihydropyrimidines.

^c Indicate ang2 receptors antagonists amongst RAS blockers.

Outros fatores como a redução do débito cardíaco absoluta ou relativa, como por exemplo hemorragia ou diarreia, *pooling* venoso como a cirrose, insuficiência cardíaca ionotrópica e/ou cronotrópica e o envelhecimento. (4,16,30,31,37) A presença de arritmias cardíacas, de estenose aórtica e de insuficiência cardíaca também podem ser considerados como fatores desencadeantes. (31)

Tabela 4. Causas comuns de HO não-neurogénica (30)

- Medications
 - Diuretics: thiazides, furosemide
 - Venodilators: nitrates
 - Direct vasodilators: hydralazine, amlodipine, nifedipine, α -antagonists (terazosin, tamsulosin)
 - Anti-depressants: amitriptyline, nortriptyline
- Clinical states
 - Hypovolemia: dehydration, bleeding
 - Impaired cardiac output: cardiac arrhythmias, aortic stenosis, heart failure
 - Venous pooling: fever

Tabara Y et al (38) referem que a predisposição genética para a HO não foi explorada de uma forma abrangente. *North KE et al* (39) afirmam que, resultados de pequenos estudos populacionais sugerem que o polimorfismo dos genes *GNAS1* e *GNB3* relacionados com a proteína G, que influenciam o tónus e a reatividade cardiovascular, o fator 1 promotor de insulina (*PDX1*) no cromossoma 13 que está implicado na função das células beta, e a célula percussora neural expressa contrarregulada pelo gene *like 4 (NEDD4L)* no cromossoma 18, que é um regulador essencial da retenção de sódio no nefrónio distal (40), poderão estar associados com a alteração da PAS posturais. *Fedorowski A et al* (41), encontram evidência para a associação entre HO e PA relacionada com polimorfismos num único nucleótido nos loci de *EBF1*, *CYP17A1*, *NPR3-C5orf23*, *NPPA/NPPB* e *ADM* mas, a associação global entre as variantes da PA e HO foi geralmente fraca e a direção do efeito inconsistente com achados da medição da PA em repouso. É provável que a PA em repouso e a resposta cardiovascular ortostática compartilhem de elementos genéticos limitados.

Capítulo 4. Complicações

4.1 Associação entre idade e risco de HO

Mattace-Raso FUS et al (28), concluíram que a rigidez arterial está associada com HO nos idosos. O declínio da PAS e da PAD após adquirir a posição ortostática é associado com um aumento dos níveis de rigidez. Estes resultados suportam a hipótese de que a rigidez arterial tem um papel importante na ocorrência de HO.

No estudo de *Masaki KH et al (5)*, foi demonstrado que uma diminuição da complacência arterial relacionada com o aumento da idade está relacionada com uma diminuição na sensibilidade dos barorreceptores. A ativação de barorreceptores é a primeira modulação da atividade simpática e parassimpática. A árvore arterial tem um papel fundamental nesta resposta uma vez que a deteção de alterações da PA envolve recetores localizados na parede arterial. Um vaso com parede rígida nas regiões barossensíveis pode reduzir a sensibilidade de ativação dos barorreceptores ao restringir o estiramento e o relaxamento dos mesmos. (28)

Estudos anteriores referenciam que existe uma atenuação da resposta da FC face a alterações posturais em idosos. (42,43) No estudo de *Mattace-Raso FUS et al (28)*, observou-se um aumento da FC em pacientes com diminuição da PA postural. Esta atenuação pode ser considerada como uma resposta à disfunção barorreflexa devido ao envelhecimento, ou por uma lesão da responsividade cronotópica do coração a alterações do tónus cardíaco simpático e parassimpático.

HO foi associada com DM, lesões ateroscleróticas e a utilização de medicamentos, como fármacos anti-hipertensores, estando associadas com endurecimento arterial, podendo existir associação entre estas mesmas condições. (28) Torna-se importante que se investigue mais sobre estes mecanismos fisiopatológicos. (28)

Como estes estudos foram limitados, por serem pequenos ou por serem feitos em categorias de pacientes muito específicas, a generalidade desta associação noutras populações permanece desconhecida. Com a idade, a sensibilidade de resposta barorreflexa diminui, tendo sido sugerido que o endurecimento arterial em regiões barossensíveis da artéria carótida e da aorta estão envolvidas nesta diminuição da sensibilidade barorreflexa relacionada com a idade, ao limitar o estiramento e o relaxamento dos barorreceptores em resposta a alterações da PA. Por outro lado, condições como HTA e DM que são mais prevalentes na velhice, podem também ter o mesmo contributo acima referido.(44)

O estudo de *Mattace-Raso FUS et al (44)* englobou uma amostra populacional de idosos maior, tendo sido investigada a rigidez arterial por dois métodos, através da velocidade de onda de pulso carótida-femoral e da distensibilidade da artéria carótida, se esta está associada com lesão da sensibilidade cardiovascular barorreflexa. Também foi estudada a possível associação

entre a sensibilidade cardiovagal barorreflexa e a alteração da PA postural. Neste estudo, conclui-se que a rigidez arterial se associa com a lesão da sensibilidade cardiovagal barorreflexa. Esta associação ocorre de forma independente de fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose. Concluiu-se também que a lesão da sensibilidade cardiovagal barorreflexa associa-se com uma descida da PAS e PAD, mas não com HO. (44)

Em suma, com o avançar da idade a rigidez vascular aumenta, a sensibilidade barorreflexa diminui assim como a resposta mediada pelos recetores β adrenérgicos. Como resultado, a resposta normal fisiológica ao movimento de levantar está comprometida, podendo resultar num aumento da suscetibilidade para a HO. (45-48) Como resultado, a resposta normal ao levantar está reduzida, resultando num aumento da suscetibilidade para HO. A idade está relacionada com um aumento do número de fatores de risco para a HO incluindo doença aguda (47), número de medicamentos (14,48) tipo de medicação (15,49,50), HTA (17,23,25,51,52), DM (5,8,17,23,25,29,53) tabagismo (23,25,50,52), estenose da artéria carótida/ espessamento da camada íntima-média da artéria carótida (7,25,52) e doença neurológica (8,50)(54-56)

4.2 Associação entre HO e risco cardiovascular e mortalidade

Nas últimas décadas vários estudos epidemiológicos encontraram associações significativas entre a HO e o risco de doença cardiovascular (DCV) futura.

Estudos prospetivos bem planeados e de grande coorte populacional descobriram que a HO aumenta o risco de AVC, doença arterial coronária (DAC) e mortalidade em pacientes de meia idade. (25,52,56) No estudo *Rose KM et al* (25), um estudo coorte prospetivo com um número grande de amostra com idades entre os 45-65 anos, encontrou uma forte associação entre HO e AVC, DCV e mortalidade. Pacientes com HO eram, com mais frequência, mais idosos que utilizavam medicação anti-hipertensiva e têm elevados níveis PAS e muito frequentemente com DM. A HO pode também ser expressão da DCV subjacente. (7,29,52)

Enfarte cerebral, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca (29) podem causar HO. (56) Outros autores demonstraram que HO aumenta o risco de enfarte de miocárdio e morte cardiovascular em pacientes com mais de 70 anos. Outros estudos investigaram o papel prognóstico da HO em idosos e os resultados foram contraditórios ou realizados em categorias específicas de pacientes. No estudo *de Verwoert GC et al* (29), foi investigado se a HO aumenta o risco de DCV primária e todas as causas de mortalidade nos idosos, sendo concluído que a HO aumenta ligeiramente quer o risco de DCV, quer todas as causas de morte nos idosos aparentemente saudáveis. O risco de DCV e de mortalidade é maior em jovens e pessoas muito idosas. As associações encontradas entre HO, DCV e mortalidade por todas as causas foram estatisticamente significativas sugerindo um papel independente de prognóstico da HO.

DM (57) e HTA (52) podem estar associadas com HO. HTA está associada a HO (7)(28) particularmente nos idosos e pode ser a expressão de disfunção da PA. *Fedorowski A et al* (17), sugeriram que esses pacientes com HO também apresentam um risco aumentado de DAC e insuficiência cardíaca.

Evidências crescentes têm revelado que PA baixas prolongadas da HO são um problema significativo e podem ser um fator independente para o aumento da morbidade e da mortalidade. (25,44) Uma meta-análise recente encontrou que HO aumenta o risco de todas as causas de mortalidade para 36% em indivíduos afetados. (58) No estudo de *Masaki KH et al* (5) encontrou-se que a HO é um preditor significativo e independente da mortalidade aumentando 4 vezes todas as causas de mortalidade nos homens idosos japoneses. Esta informação foi também suportada pelo estudo *Rose KM et al* (25), em que foi encontrado que a HO está associada a um aumento de 1,7 vezes o risco de todas as causas de morte.

Em estudos prospectivos a HO muitas vezes assintomática tem sido vinculada ao aumento da mortalidade e da morbidade cardiovascular. (17,25,59) Além disso, foi demonstrado que a HO pode promover o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular. (60-62) A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco bem estabelecido para a DCV incidente e da mortalidade por todas as causas (63) e foi relatado como sendo comum entre pacientes com insuficiência autônoma sintomática (64), como em pacientes com hipertensão essencial. Num estudo com pessoas com idades acima de 65 anos foi observado uma associação transversal entre a HO e o aumento da parede do ventrículo esquerdo e a diminuição da pré-carga do VE. No entanto, nestes estudos não se conseguiu avaliar se a HO precede ou coexiste com anormalidades cardíacas estruturais. Num estudo prospectivo de *Fedorowski A. et al*(17) investigou-se se a HO encontrada poderia prever alterações ecocardiográficas após aproximadamente 23 anos de acompanhamento. Concluiu-se que a HO aumenta o risco de incidência DCV e todas as causas de mortalidade na população de estudo. A presença de HO em adultos de meia idade está associada com o desenvolvimento de alterações cardíacas estruturais como hipertrofia ventricular esquerda e o declínio do volume da câmara direita, assim como o desenvolvimento de disfunção diastólica, independentemente dos fatores de risco tradicionais. Sendo assim, demonstrou-se que a presença de HO pode levar ao desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais no coração e, em particular, entre pacientes do presente estudo, previu a ocorrência de hipertrofia ventricular direita e redução da velocidade do tecido diastólico, indicando disfunção diastólica.

Alguns estudos relataram a associação entre o risco de HO e o risco de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de acordo com a faixa etária, sexo, estado de HTA e DM dos participantes. Os resultados da presente meta-análise apontaram para uma associação entre HO e o aumento do risco de ICC em participantes de meia-idade, e naqueles com HTA ou DM, mas não significativa nos idosos ou naqueles sem HTA ou DM. A presença de HO aumentou o risco de ICC em homens e mulheres, sugerindo que o sexo dos participantes não parece afetar a

associação entre HO e ICC. Os indivíduos com presença de HO estavam associados a um risco de aproximadamente 30% de incidência de ICC em comparação com aqueles sem HO no início deste estudo. Estes resultados confirmaram a hipótese de que indivíduos com HO mesmo na ausência de outras doenças cardiovasculares ou fatores de risco, estão em alto risco para o desenvolvimento de ICC no futuro. (65) Os mecanismos exatos subjacentes ao efeito preditivo significativo da HO para o desenvolvimento de ICC não são conhecidos. Além disso, neste estudo não se conseguiu concluir se a HO está causalmente relacionada com a ICC e se a HO foi ou não apenas um marcador de um risco geralmente maior para a incidência de ICC. (65) Em suma, os resultados obtidos nesta meta-análise (65) destacam o efeito preditivo da HO para a ICC futura, quer na população de baixo risco, quer na população de alto risco com conhecidos riscos de ICC. Embora os resultados não tenham sido significativos para indivíduos idosos e sem HTA ou DM, foi encontrada a presença de HO, o que aumenta o risco de ICC nesses subgrupos.

A estase venosa é um elemento da tríade de Virchow- que inclui fatores que se acredita que contribui para a trombose- e pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso (TEV). Em idosos da comunidade, com HO verifica-se um risco moderadamente aumentado de TEV. (66)

4.3 Associação entre HO, complicações neurológicas e quedas

HO pode provocar sinais e sintomas de hipoperfusão cerebral, incluindo náusea, fadiga, tonturas, visão turva e eventualmente síncope. A maioria dos pacientes com HO é assintomática ou apresenta poucos sintomas inespecíficos, sendo responsável por uma elevada taxa de casos não reconhecidos. (18)

Feldstein C et al (32) referem que pacientes com HO são particularmente vulneráveis a quedas e a complicações cardiovasculares devido à descida abrupta da PA e consequente hipoperfusão cerebral e cardíaca. *Poon IO et al e Nurmi I et al* (14,67) referem, ainda, que a HO sintomática aumenta o risco de quedas e consequentemente fratura da anca, estando associada a uma elevada taxa de hospitalizações e de mortalidade. As quedas também foram associadas a um aumento da carga financeira, sendo também uma das principais causas de diminuição da qualidade de vida, dado que os pacientes, geralmente, limitam as suas caminhadas e outras atividades, devido ao receio de terem novas quedas. (14) De acordo com *Juraschek SP et all* (68), a HO deve ser pesquisada repetidamente em pacientes com quedas relatadas, especialmente em pacientes idosos.

4.4 Multipatologia e polifarmácia

A HO é um achado físico comum entre os idosos e associado a morbidade e mortalidade significativas. A medicação tem sido implicada no desenvolvimento de HO, em particular os agentes anti-hipertensivos e, a utilização de medicação que tem o potencial para induzir HO, particularmente o uso concomitante de vários desses medicamentos.

A polifarmácia refere-se à prescrição de mais fármacos do que aqueles que o paciente realmente precisa (15), e esta ocorre frequentemente nos adultos mais velhos. A probabilidade de se dirigir ao serviço de urgência é maior, quanto maior o número de medicamentos utilizados e quanto mais velho for o paciente (69) e, maior é a probabilidade de o fator precipitante ser devida a HO. Os mais idosos por serem mais frágeis e terem presentes múltiplas doenças médicas, em particular DCV, estão mais propensos à polifarmácia.

A prevalência de HO é muito alta nos pacientes mais idosos e significativamente relacionada com o número de medicamentos usados potencialmente causadores de HO. (35) A prevalência de HO em pacientes que receberam zero, um, dois e três ou mais medicamentos potencialmente causadores de HO foi de, respetivamente, 35, 58, 60 e 65%. A hidroclorotiazida foi o fármaco associado a uma maior prevalência de HO (65%), seguido de lisinopril (60%), trazodona (58%), furosemida (56%) e terazosina (54%). Por outro lado, a HO sintomática foi associada a uma carga de doença que pode afetar negativamente as atividades da vida diária e qualidade de vida destes pacientes e estar implicado como um fator de risco para quedas. (14)

Noutro ensaio clínico (15), concluiu-se que a HO foi associada com um aumento da idade, HTA e morte. Dada a crescente preocupação em obter o controlo da PA com a utilização de pelo menos dois anti-hipertensivos, os resultados obtidos neste ensaio clínico indicam a necessidade de os médicos serem cautelosos e de monitorizar os sinais e sintomas da HO quando agentes múltiplos são usados em idosos hipertensos.

Os profissionais devem ser aconselhados para reduzir a quantidade de medicamentos potencialmente causadores de HO em idosos e avaliar melhor os pacientes em que o uso de tais medicamentos é necessário para evitar HO sintomática.(14)

Comorbilidades múltiplas são um determinante independente mais poderoso da HO do que o número total de fármacos tomados. Embora o tratamento da HTA em pessoas idosas seja eficaz na prevenção de DCV, a HO ou os seus sintomas são uma das principais razões para a suspensão de anti-hipertensivos. Recomenda-se uma prescrição criteriosa de classes específicas de anti-hipertensivos (β -bloqueadores e o uso de três ou mais anti-hipertensores) seja necessária, caso a HO e seus sintomas estejam presentes. Sendo assim, uma monitorização dos sinais e sintomas da HO criteriosa da PA deve ser feita em pacientes com HTA que são controlados com β -bloqueadores e o uso de três ou mais anti-hipertensores, independentemente das suas comorbilidades, assim como em pessoas mais idosas, pacientes com múltiplas comorbilidades, HTA não controlada e, *especialmente em idosos frágeis, os esforços para alcançar o controlo terapêutico ideal deverá ser equilibrado*, levando-se em consideração as suas comorbilidades complexas e múltiplas, que os colocam em maior risco de HO e suas consequências.

A HO assintomática é um fator de risco independente para a DCV e para a mortalidade (1) e é também, uma manifestação de doença subjacente e a sua prevalência aumenta com a idade, HTA, DM e a utilização de medicamentos anti-hipertensivos.(50) É facilmente diagnosticada e deve ser avaliada, sendo necessários apenas alguns minutos para a avaliação da PA nas posições sentada e em pé.

A verificação de HO como rotina de detecção e controlo da HTA nos cuidados de saúde primários seria um passo útil na avaliação da necessidade de tratamento anti-hipertensivo.

As diretrizes para o tratamento da HTA recomendam a avaliação da HO, sem fornecer estratégia para a orientação da mudança de estratégia quando a HO é identificada.(1)

A estratégia de suspender a terapia anti-hipertensiva quando a HO está presente pode ser razoável. Quando a HO está associada a HO noturna, mudanças no padrão de dosagem podem reduzir a PA noturna e também a HO. (70,71) A revisão da medicação e substituição da medicação anti-hipertensiva com vista a melhorar a qualidade de vida pode ter um potencial de beneficiar alguns pacientes que tenham um risco aumentado de HO assintomática.

Sendo assim, é recomendado uma avaliação de rotina para HO assintomática, uma atenção aos medicamentos que possam causar ou agravar a HO assintomática e, ainda, especial atenção no aumento de medicamentos anti-hipertensivo quando a HO assintomática for encontrada. (50)

Capítulo 5. Conhecer para diagnosticar e tratar

A avaliação inicial de pacientes com suspeita de HO inclui história clínica e exame objetivo completos que inclui a pesquisa de sinais vitais ortostáticos e avaliação da função autonómica. (30) O passo inicial na avaliação de pacientes com HO é a exclusão de causas preveníveis, que incluem a revisão de potenciais medicamentos. (72)

É importante questionar por sinais de falência autonómica, como tonturas ao levantar-se, incontinência urinária, obstipação severa, alterações de transpiração, incapacidade de comer grandes refeições (sugestivas de gastroparésias), entorpecimento e formigueiros das extremidades (sugestivo de neuropatia periférica). Problemas cognitivos com o levantar foram reportados em cerca de 50% dos pacientes com mais de 60 anos com HO.(30) Outros elementos incluem características de síndrome parkinsonismo como tremor de repouso, quedas, alucinações visuais, diminuição sensorial do cheiro ou rigidez. (30)

5.1 Exame Objetivo

O diagnóstico da HO é baseado num princípio simples: medição de uma PA persistente baixa durante o ortostatismo (18), de acordo com a sua definição (1). Recomenda-se a medição dos valores de pressão arterial (PA), ao primeiro e terceiros minutos, após adoção da posição ortostática.(1)

Muitas vezes a HO é encontrada em indivíduos assintomáticos e pode ser encontrada acidentalmente numa avaliação de rotina da PA. Tendo em conta que a prevalência da HO é fortemente dependente da idade e até um terço dos pacientes com mais de 70 anos podem tê-la, é proposto que o teste ortostático seja rotineiramente realizado nessa faixa etária, enquanto que pacientes com idade inferior a 70 anos devem provavelmente passar pelo teste ortostático somente se os sinais clínicos sugestivos de HO estiverem presentes.(18) A avaliação inicial de pacientes com suspeita de HO deve ser complementada por testes cardíacos e neurológicos de acordo com a história clínica, resultados de exame físico e um ECG.(18) Pacientes sintomáticos (classes II a IV) (Figura 1) devem ser submetidos a uma investigação mais abrangente, liderada por um especialista em disautonomia cardiovascular.(18)

Hipotensão Ortostática: uma nova moda ou uma preocupação?

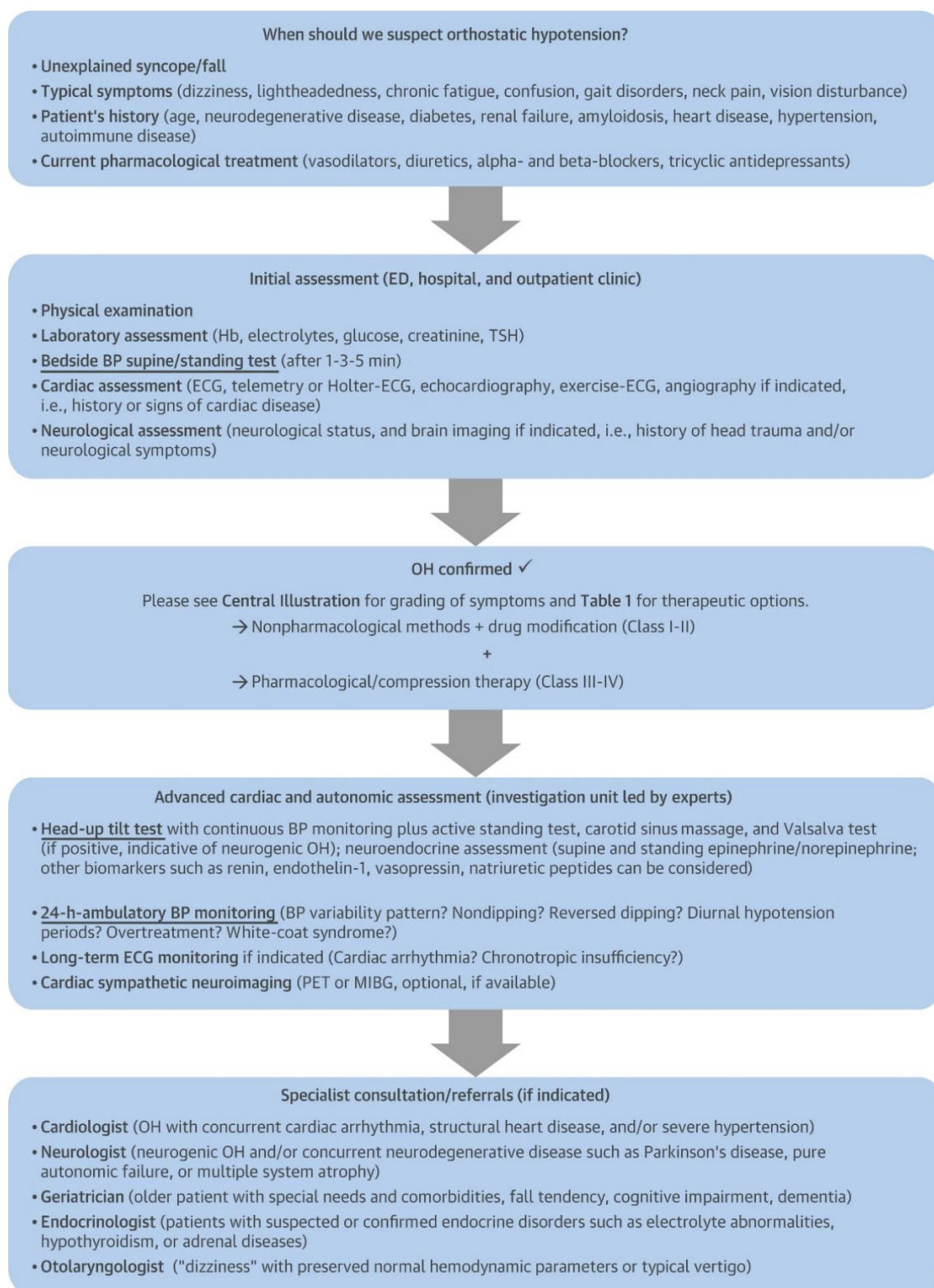


Figura 4. Algoritmo proposto para avaliação e diagnóstico de HO (18)

ECG= eletrocardiograma; ED= Serviço de Urgência; Hb= hemoglobulina; MIBG= meta-iodobenzylguanidine; PET=tomografia por emissão de positrões; TSH= hormona estimuladora da tiróide

O exame objetivo pode providenciar pistas adicionais relativamente à causa de HO. O exame deve incluir a avaliação de sinais vitais ortostáticos (Tabela 3), avaliação da pele procurando alterações simpáticas ou colinérgicas que causam secura e um exame neurológico para avaliar características parkinsonianas ou sinais de neuropatia periférica. (30)

Tabela 5. Como medir sinais vitais ortostáticos (30)

- Correct measurement of orthostatic vital signs

Obtain supine blood pressure and heart rate measurement after laying down for 1–2 min
Then stand up (do not inflate cuff immediately)
Record both the blood pressure (BP) and heart rate (HR) at minute 1
Record BP and HR at minute 3
Record BP and HR at minute 5
Record any symptoms occurring with standing and time of day.
If patients are unable to stand for the full amount of time, a sitting measurement can be taken, however, they should not return to the supine position.

Como a população diabética tipo II é o principal grupo mais comum de HO neurogénica e de neuropatia periférica, uma análise sanguínea como a medição da glicémia e da Hemoglobina A_{1c} de diagnosticar DM tipo II. Testes adicionais incluem eletroforese da proteína sérica e urinária para avaliar a paraproteinemia (normalmente causada por doenças imunoproliferativas subjacentes), pesquisa de anticorpos anti-nucleares (ANA) que servem para rastrear doenças inflamatórias e níveis de vitamina B12. Um hemograma pode ser útil para avaliar a presença de anemia que pode exacerbar os sintomas.(30)

5.1.1 Avaliação cardiovascular autonómica

A avaliação da função cardiovascular autonómica pode fornecer informação acerca da função do sistema simpático e parassimpático, sendo efetuada em centros especializados. (30) O teste de Tilt pode ajudar a caracterizar a HO por revelar o início, a duração e a magnitude da queda da PA, sendo particularmente útil se existir um HO atrasada, a qual pode não ser fácil de detetar em avaliações de cabeceira. O teste autonómico é efetuado num local calmo, com temperatura controlada. Pacientes são colocados numa avaliação continua da PA e FC. A função cardiovagal é avaliada através de análise de resposta da FC a respiração profunda. (30)

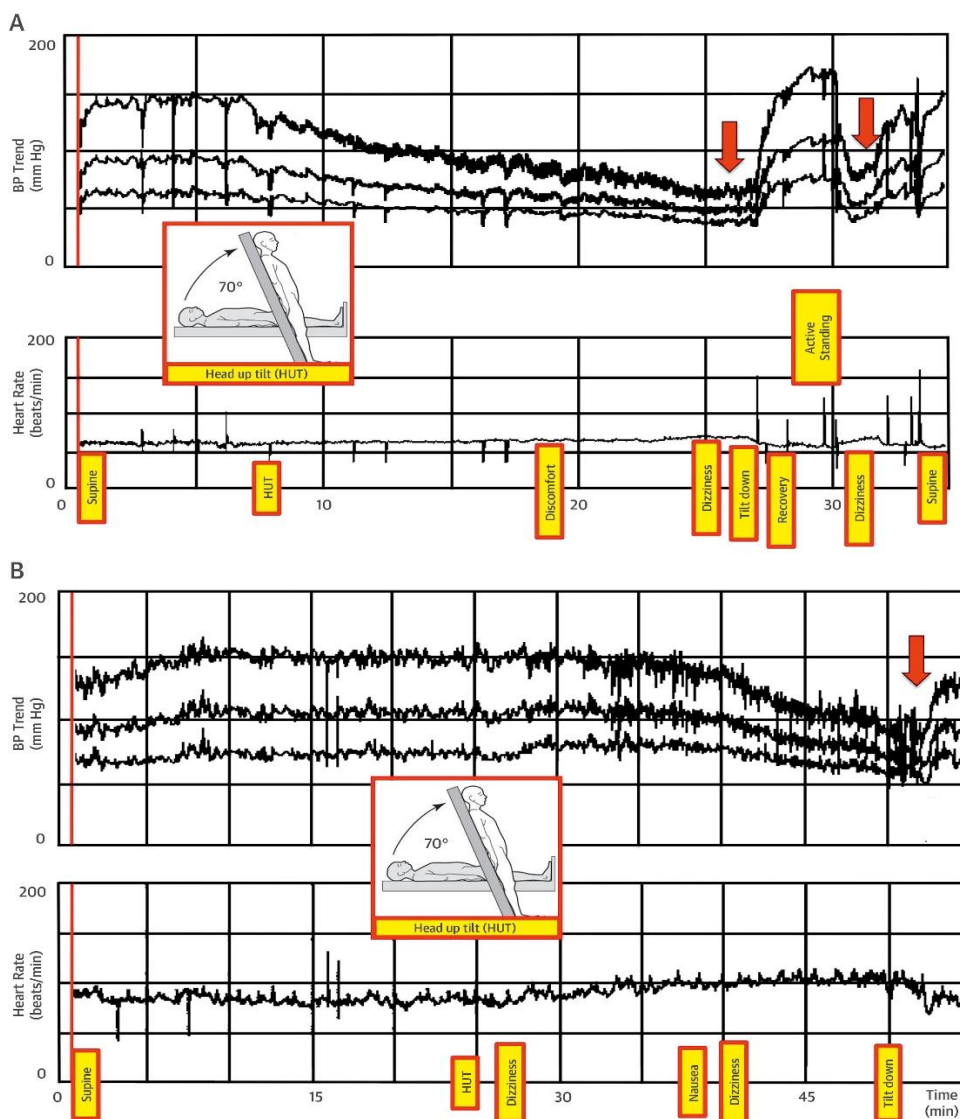


Figura 5. Traçados durante um Head-up teste de Tilt realizado em dois pacientes protótipos com perda transitória da consciência. (A) Uma mulher de 52 anos com HO clássica e síncope reflexa durante a inclinação passiva (HUT). (B) Mulher de 74 anos com HO tardia e síncope durante o HUT passivo. (18)

5.1.2.1 Considerações especiais em pacientes com HO neurogénica: Hipertensão Pós-prandial

Pacientes devem ser avaliados para sintomas de hipotensão pós-prandial e hipertensão supina que devem ser avaliados e tratados para prevenir complicações. (30) Em pacientes com disfunção autonómica, 40-80% dos pacientes terão hipotensão pós-prandial, que é comumente definida como um declínio na PAS de 20 mmHg ou PAS < 90 mmHg (com PAS > 100 mmHg pré-refeição), com um intervalo de 2h após uma refeição. Alguns pacientes descrevem episódios de desmaios sobre o seu prato de refeição. (30) Um estudo refere a composição de uma refeição pode determinar o grau de queda de PA. Refeições com maior carga de glicose são as que baixam mais significativamente a PA do que as que têm um maior conteúdo de gordura. Refeições com mais proteína foi associada a menos alterações da PA, quando comparada com refeições com mais glicose ou lípidos. (30)

5.1.2.2 Hipertensão supina

A hipertensão supina é vista em pacientes com falência autonômica periférica e central. Cerca de 60% dos pacientes com HO neurogénica têm hipertensão supina.(21) O grau de hipertensão tem correlação com a severidade da HO. A hipertensão supina deve ser avaliada durante cada visita clínica. Os pacientes são instruídos a permanecer deitados por vários minutos e, posteriormente, a PA é registada. A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) também pode ser útil. Um valor de hipertensão noturna deve ser registado. Medicamentos usados para tratar HO podem, algumas vezes, exacerbar a hipertensão supina, mas muitos pacientes com hipertensão supina terão PA supina elevadas mesmo na ausência de medicamentos. (30) É importante notar que a presença de hipertensão supina tem implicações sintomáticas e terapêuticas, como por exemplo pode limitar o escalonamento da dose de alguns agentes pressores e podem contribuir para a natriurese de pressão noturna, que pode levar à HO matinal grave. (30)

5.2 Tratamento

Intervenções não farmacológicas são o primeiro passo para o tratamento da HO. Uma seleção apropriada da medicação pode também ajudar no alívio sintomático da HO. (30)

5.2.1. Educação do paciente

A educação do paciente é fundamental para o tratamento eficaz da HO. (Tabela 6) É fundamental que os pacientes compreendam os fundamentos da fisiologia postural e os mecanismos de intolerância ortostática, assim como fatores agravantes, de forma a aprender a evitar condições que possam desencadear sintomas e síncope e ser instruído em como evitar que a PA diminua usando contramedidas físicas (73). Quando o paciente é testado com a monitorização contínua não invasiva da PA, é prático realizar uma breve sessão de treino para instruir o paciente sobre como a tensão muscular e o agachamento podem neutralizar a diminuição da PA. A eficácia das contramedidas numa situação crítica depende da implementação oportuna antes que ocorra o colapso circulatório irreversível ou ativação do reflexo vasovagal.(18)

5.2.2. Meias elásticas e cintura abdominal

Estas medidas não farmacológicas podem ser úteis quando os sintomas de intolerância ortostática são muito pronunciados (classe III e IV) (Figura 1) e a educação do paciente juntamente com o tratamento farmacológico não leva a melhoria substancial, especialmente se a diminuição da PAS para menos de 90 mm de Hg ocorre logo após levantar e/ou quando sinais de *pooling* venoso estão presentes.(18) A compressão do membro inferior e do abdómen melhora a tolerância ortostática em até 40% dos pacientes sintomáticos. A pressão de compressão recomendada é de 30 a 50mm de Hg na perna e 20 a 30 mm de Hg para o abdómen. A compressão da perna sozinha não é tão eficaz quanto a compressão do abdómen

porque o compartimento venoso dos membros inferiores é menor que o da região esplâncnica. (74,75) A principal desvantagem deste método é que roupas de contenção são inconvenientes para vestir, particularmente em pacientes idosos e durante o verão. Os efeitos hemodinâmicos exercidos pelas roupas de contenção são imediatos e facilmente reconhecidos pelo paciente e, o método pode ser aplicado somente quando necessário (ou seja, quando um desafio ortostático prolongado é esperado ou planejado).(18)

5.2.3. Tratamento Farmacológico

Apesar de as medidas não farmacológicas serem eficazes, a maioria dos pacientes com intolerância ortostática de classe III a IV (Figura 1), apresentam sintomas graves, persistentes ou muito frequentes, geralmente imediatamente após levantar, necessitam de tratamento farmacológico com medicamentos anti-hipertensivos. (Tabela 6) A eficácia dessa terapia farmacológica tem sido repetidamente questionada e, muito poucas substâncias, incluindo a droxidopa e a midodrina têm mostrado resultados positivos em estudos randomizados (76), enquanto que pequenos estudos observacionais demonstraram alguns efeitos aditivos da midodrina no tratamento por compressão (77,78).

Atualmente, a droxidopa e a midodrina são preferidas e administradas durante o dia para evitar a hipertensão noturna (supina) porque ambas as substâncias têm meia-vida favorável de aproximadamente três horas.

Foi demonstrado que a droxidopa melhora a tolerância ortostática em pacientes com HO neurogênica, tendo impacto sobre os sintomas em atividades diárias e PAS ortostática (aumento em aproximadamente 10 mm de Hg).(76) No entanto, a sua eficácia a longo prazo é discutível. O tratamento com droxidopa é geralmente iniciado na dose 100 mg três vezes por dia (ao acordar pela manhã, ao meio-dia e no final da tarde, pelo menos três horas antes de dormir; por exemplo, às 7horas, 13horas e 7horas) e deve ser titulado até que a redução dos sintomas ocorram em aumentos de 100 mg por 3 a 7 dias até uma dose máxima de 600mg três vezes por dia. Os efeitos adversos típicos incluem a dor de cabeça, tontura, náusea e hipertensão agravada e podem ocorrer em 5 a 10 % dos pacientes. Se persistentes, pode ser testado uma redução da dose porque estes são frequentemente dependentes da dose.

O tratamento com midrodina demonstrou um nível baixo a moderado de eficácia na HO, de acordo com uma meta-análise recente.(79) O fármaco tem um impacto positivo na intolerância ortostática (observada em aproximadamente 50% dos pacientes tratados) e não tem efeitos adversos graves. Em média, foi observado um aumento na PAS ortostática de 10 a 15 mm de Hg após a administração do medicamento. No entanto, algumas reações desconfortáveis (ocorrendo em aproximadamente 10 a 15% dos pacientes), como disúria ou piloereção podem ser esperadas. A midodrina deve ser administrada de acordo com o mesmo esquema que a droxidopa com uma dose inicial de 5mg, três vezes por dia.

O tratamento vasoativo pode ser complementado por um expansor de volume, preferencialmente por fludrocortisona (79), devido ao seu efeito positivo sobre o recetor α -adrenérgico. A dose inicial habitual é de 0,1 mg uma vez, diariamente e não deve exceder 0,3 mg. Os efeitos adversos típicos observados em pacientes com HO são edema generalizado ou localizado, incluindo edema pulmonar e ascite, bem como hipertensão agravada e hipocalémia. Sendo assim, a utilização de fludrocortisona em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou HTA está contraindicado. Por outro lado, a utilização de terapia farmacológica na HO está relacionada com comorbilidades cardiovasculares, uma vez que os fármacos utilizados para o tratamento de doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e HTA podem ter impacto na homeostase postural, sendo necessária para evitar o agravamento dos sintomas ortostáticos (Tabela 6).

Em geral, a monitorização ambulatorial de 24h da PA (MAPA) deve ser realizada em primeiro lugar e a administração noturna de drogas anti-hipertensivas de curta duração é preferida, mesmo se o paciente for tratado por cardiopatia isquémica ou insuficiência cardíaca. Na escolha de um medicamento específico, um efeito de pico entre as 2 e as 6 horas são importantes. As classes recomendadas são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (por exemplo enalapril, ramipril, benazepril ou moexipril), bloqueadores dos recetores de angiotensina (por exemplo candesartan, losartan, valsartan ou eprosartan) e bloqueadores de canais de cálcio diidropiridínicos (por exemplo felodipina, isradipina ou nifedipina) administrados uma vez por dia, pelo menos 3 h antes de dormir. Os episódios hipertensivos diurnos são de menor importância (80), enquanto que a hipertensão noturna deve ser tratada se a PA estiver consistentemente acima de 160/90 mm de Hg (81) em casos não complicados (ou seja HO sintomática sem lesão concomitante de órgãos-alvo) e preferencialmente inferior a 140/90 em pacientes com história de doença cerebrovascular, diabetes ou insuficiência renal. (82) Tanto a redução absoluta da PA noturna, como a restauração da redução do tempo normal de sono são cruciais e podem facilmente ser monitorizadas por MAPA. Uma reavaliação da utilização de β -bloqueadores é justificada porque esses pacientes especialmente com idades superiores a 70 anos, frequentemente apresentam sinais de incompetência cronotrópica (83). Testes adicionais (Holter, ECG de esforço) são recomendados para tomada de decisão.

Nos casos mais graves, a descontinuação do tratamento anti-hipertensivo pode ser a única solução se o paciente permanecer sintomático, apesar da modificação do tratamento.

Tabela 6. Opções terapêuticas na HO sintomática (18)

Therapeutic modality	Comments
Nonpharmacological treatment	
Education of patient <ul style="list-style-type: none"> • Acceptance and understanding of orthostatic intolerance • Avoidance of immobilization, prolonged diurnal recumbence, and physical deconditioning • Gradual rising from supine and sitting positions, especially in the morning, after meals, and after urination/defecation • Small and frequent, rather than large, meals • Avoidance of prolonged standing and high environmental temperature and humidity (volume depletion) • Physical countermeasures (e.g., leg crossing, muscle tensing, squatting) during standing and prodromal symptoms 	This therapeutic modality is crucial and often underestimated but is rarely sufficient in pronounced orthostatic intolerance (class III-IV). Patients and their families should understand the basics of orthostatic physiology and the importance of nonpharmacological methods. Training with countermeasures and beat-to-beat monitoring of BP is recommended to increase patient compliance. Educational materials such as instructional films may be helpful.
Head elevation 10-30° during sleep	Reduction of nocturia, volume depletion, and supine hypertension.
Increased salt and fluid intake, including peroral water bolus, if needed	Volume expansion. Daily dietary intake of up to 10 g of sodium per day or salt tablets (e.g., 1 g 3 times per day) and fluid intake of at least 1.5 liters per day is recommended. A careful dosage regimen in heart and kidney failure should be followed.
Elastic stockings/abdominal binding	Reduction of peripheral pooling in the lower limbs and splanchnic region. Especially recommended for elderly patients.
Pharmacological treatments	
Midodrine (2.5-10 mg 2 or 3 times per day)	Direct alpha1-adrenoreceptor agonist. One of the few pharmacological agents positively tested in placebo-controlled studies, but its efficacy has often been questioned.
Droxidopa (100-600 mg 3 times per day)	Norepinephrine precursor. Has been widely used off-label in severe OH. Recently approved by the FDA.
Pyridostigmine (30-60 mg 2 or 3 times per day)	Acetylcholinesterase inhibitor. Generally recommended for neurogenic OH only. BP increases marginally. Efficacy questioned.
Fludrocortisone (0.05-0.3 mg daily)	Mineralocorticoid. Volume expander. Increases sodium reabsorption and enhances sensitivity of alpha-adrenoreceptors. May worsen supine hypertension and hypokalemia.
Ephedrine/pseudoephedrine (25/30-50/60 mg 3 times per day)	Direct and indirect alpha1-adrenoreceptor agonist. Efficacy controversial.
Desmopressin (nasal spray, 5-40 µg daily; oral formulation, 100-800 µg daily)	Vasopressin analogue. Volume expander. Increases water reabsorption and reduces nocturia. Efficacy uncertain.
Avoidance of antihypertensive drugs: nitrates, long-acting calcium channel blockers, and diuretics	Vasodilation and volume depletion. May worsen symptoms of orthostatic intolerance.
Withdrawal, dosage reduction, or bedtime administration of antihypertensive drugs (short-acting preferred)	Reversed BP dipping is common in OH. Assessment of 24-h BP profile is recommended to tailor antihypertensive therapy.
Devices	
Pacemakers/CRT	The role of pacemakers/CRT in OH is limited. However, if chronotropic insufficiency and/or left ventricle failure worsen OH symptoms, especially in elderly patients, device therapy may be considered.
BP = blood pressure; CRT = cardiac resynchronization therapy; FDA = U.S. Food and Drug Administration; OH = orthostatic hypotension.	

Capítulo 6. Considerações Finais e perspectivas futuras

A HO é uma condição frequente na população geral com uma prevalência próxima a 6%, sendo que a sua frequência aumenta com o avançar da idade e com a presença de comorbidades. Está associada a um aumento significativo da morbidade e da mortalidade nos pacientes afetados, relacionando-se, ainda, anualmente, com um número significativo de hospitalizações.

A etiologia da HO é multifatorial (4,18,32,33), podendo ser classificada em neurogénica ou não-neurogénica, sendo cada uma delas subdividida em formas agudas ou crónicas, conforme a causa da lesão do sistema nervoso autónomo seja estrutural ou funcional, respetivamente. (18,33) HO neurogénica é menos comum do que a HO não-neurogénica (16,33), e é uma manifestação decorrente de uma disfunção autonómica crónica, originada por doenças neurológicas centrais ou periféricas que conduzem a disfunção autonómica e a uma falha na correção de quedas transitórias na PA, quando o paciente se levanta. (30) A HO não-neurogénica é causada por fatores sobejamente conhecidos (16), incluindo medicação e estados clínicos que prejudicam o sistema nervoso autónomo, ou o volume de sangue efetivo. Esses fatores são, frequentemente, reversíveis, podendo ser os primeiros a serem considerados quando se tenta corrigir a HO sintomática. Primariamente, os fatores que induzem a HO não-neurogénica são a hipovolémia e o *pooling venoso*. Os fármacos causam ou exacerbam a HO através de uma variedade de mecanismos e podem mimetizar causas de HO não-neurogénica primária: hipovolémia, insuficiência cardíaca e *pooling venoso*. A terapia anti-hipertensiva é preditiva de HO (14,15), não oferecendo todas o mesmo risco de HO: beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores e diuréticos, incluindo a espironolactona, aumentam potencialmente a HO. Por outro lado, inibidores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e os antagonistas dos recetores de angiotensina têm sido descritos como fatores protetores de HO em pacientes com hipertensão.(4,35) Outras classes de fármacos como sedativos, hipnóticos, AINES, neurolépticos e antidepressivos estão associados a HO.(36)

Vários estudos suportaram a hipótese de que a rigidez arterial tem um papel importante na ocorrência de HO, nomeadamente o estudo de *Mattace-Raso FUS et al* (28), o estudo *Masaki KH et al* (5), entre outros mencionados. A idade está relacionada com um aumento do número de fatores de risco para a HO incluindo doença aguda (47), número de medicamentos (14,48), tipo de medicação (15,49,50), HTA (17,23,25,51,52), DM (5,8,17,23,25,29,52,53,84) tabagismo (23,25,50,52), estenose da artéria carótida/ espessamento da camada íntima-média da artéria carótida (7,25,52) e doença neurológica (8,50,54,55,85).

Vários estudos epidemiológicos encontraram associações significativas entre a HO e o risco de DCV futura. A sua prevalência aumenta com a idade, HTA, DM e a utilização de medicamentos

anti-hipertensivos.(50) A HTA está associada com a HO (7,28) particularmente nos idosos e pode ser a expressão de disfunção da PA. A HO pode aumentar o risco de AVC, DAC, risco de enfarte. Aumenta, ainda, o risco de eventos cardiovasculares e de quedas. As quedas também são uma das principais causas de diminuição da qualidade de vida, pois os pacientes geralmente limitam as suas caminhadas e outras atividades devido ao receio de terem novas quedas. (14)

Os mais idosos, por serem mais frágeis e terem presentes múltiplas doenças médicas, em particular DCV, estão mais propensos à polifarmácia. A prevalência de HO é muito alta nos pacientes mais idosos e significativamente relacionada com o número de medicamentos usados potencialmente causadores de HO. A prevalência de HO em pacientes que receberam zero, um, dois e três ou mais medicamentos potencialmente causadores de HO foi de, respetivamente, 35, 58, 60 e 65%. A hidroclorotiazida foi o fármaco associado a uma maior prevalência de HO (65%), seguido de lisinopril (60%), trazodona (58%), furosemida (56%) e terazosina (54%). Por outro lado, a HO sintomática foi associada a uma carga de doença que pode afetar negativamente as atividades da vida diária e qualidade de vida destes pacientes, e, ainda, constituir um fator de risco para quedas. (14) Também foi demonstrado, num outro ensaio clínico (15), uma crescente preocupação em obter o controlo da PA através da utilização de, pelo menos, dois anti-hipertensivos, salientando-se a necessidade de os médicos serem mais cautelosos nesta prescrição e na monitorização dos sinais e sintomas da HO quando agentes múltiplos são usados em idosos hipertensos.

As diretrizes para o tratamento da HTA recomendam a avaliação da HO, sem fornecer estratégia de orientação, quando a HO é identificada.(1) A estratégia de suspender a terapia anti-hipertensiva quando a HO está presente pode ser razoável. Quando a HO está associada a HO noturna, mudanças no padrão de dosagem podem reduzir a PA noturna e também a HO.(70,71) A revisão da medicação e substituição da medicação anti-hipertensiva com vista a melhorar a qualidade de vida pode ter um potencial de beneficiar alguns pacientes que tenham um risco aumentado de HO assintomática. Sendo assim, é recomendado uma avaliação de rotina para HO assintomática, atentar aos medicamentos que possam causar ou agravar a HO assintomática e, especialmente, ao aumento de medicamentos anti-hipertensivos, quando a HO assintomática for encontrada. (50)

É muito importante identificar a etiologia subjacente da HO de forma precoce para escolher a terapêutica apropriada a cada paciente. (30) A avaliação inicial inclui história clínica e exame objetivo completos, que inclui a pesquisa de sinais vitais ortostáticos e avaliação da função autonómica. (30) Recomenda-se a medição dos valores de PA, ao primeiro e terceiros minutos, após adoção da posição ortostática.(1)

O passo inicial na avaliação da HO é a exclusão de causas preveníveis, que incluem a revisão de potenciais medicamentos. (72) A educação do paciente é também importante para o tratamento precoce eficaz da HO, de forma a que se auto-consciencialize do seu quadro,

tornando-o o centro da decisão. Para isso, é fundamental que o paciente compreenda os fundamentos da fisiologia postural e os mecanismos de intolerância ortostática, assim como fatores agravantes, de forma a evitar condições que passam desencadear sintomas como, por exemplo, síncope. Por outro lado, um diagnóstico precoce terá impacto na qualidade de vida da população mais vulnerável, minimizando, ainda, os gastos na saúde.

A abordagem da HO sintomática engloba métodos não farmacológicos e farmacológicos, tendo muitas vezes resultados insatisfatórios, tornando-se importante que estudos futuros se concentrem em testar novas terapias, mais eficazes, e na avaliação do impacto de estratégias destinadas a prevenir ou tratar a HO em doenças cardiovasculares.

Com esta monografia pretende-se chamar a atenção de que a HO pode manifestar-se de forma variada, incluindo, de forma assintomática, dificultando o seu diagnóstico. Consequentemente, a HO é frequentemente não reconhecida ou subdiagnosticada na prática clínica, constituindo um importante fator negligenciado, na medida em que poderá estar associado a um aumento da morbidade cardiovascular e a outras causas de mortalidade.

Por outro lado, a HO está cada vez mais presente na população uma vez que a sua prevalência aumenta com idade. A população está cada vez mais envelhecida, consequência do aumento da esperança média de vida. Este envelhecimento da sociedade traduz-se num aumento da fragilidade, o que predispõe a um aumento de doenças cardiovascular e HO.

Acresce que, pacientes com multipatologia que, geralmente, estão polimedicados, têm um maior risco de fragilidade, o que implica, por parte dos clínicos, uma maior atenção quanto à terapia utilizada.

Pelo exposto, não se pode entender a HO como uma nova moda, devendo todos consciencializarem-se de que constitui uma condicionante na qualidade de vida dos grupos vulneráveis, principalmente nos mais idosos, para os quais torna-se uma preocupação maior.

Referências bibliográficas

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Soc Cardiol*. 2018;39:3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5
3. Pathak A, Elghozi J-L, Fortrat J-O, Senard J-M, Hanon O. Prise en Charge De L'Hypotension Orthostatique [Internet]. Société Française d'Hypertension Artérielle Société Française de Gériatrie et Gériatrie European Federation of Autonomic Societies. 2014. p. 1-4. Available from: http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Consensus_d_experts_decembre_2014_SFHTA.pdf
4. Joseph A, Wanono R, Flamant M, Vidal-Petiot E. Orthostatic hypotension: A review. *Néphrologie et Thérapeutique*. 2017 Apr;13:S55-67. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.003
5. 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. *Am Hear Assoc* [Internet]. 1998 [cited 2018 Aug 12];98:2290-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orthostatic+Hypotension+Predicts+Mortality+in+Elderly+Men%3A+The+Honolulu+Heart+Program>
6. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic Hypotension-Related Hospitalizations in the United States. *Am J Med*. 2007;120(11):975-80. doi:10.1016/j.amjmed.2007.05.009
7. Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, Kittner SJ, LaBaw F, Tell GS. Orthostatic Hypotension in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Am Hear Assoc* [Internet]. 1992 [cited 2018 Aug 12];19:508-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1592445>.
8. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18(SUPPL 1):8-13. doi:10.1007/s10286-007-1001-3
9. Biaggioni I. New Developments in the Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(11):1-8. doi:10.1007/s11886-014-0542-z
10. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1470-1. doi:10.1136/jnnp.2003.029413

11. Velseboer DC, Haan RJ de, Wieling W, Goldstein DS, Biea RMA de. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Park Relat Disord*. 2011;17(10):724-9. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.04.016
12. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2013;28(5):597-604. doi:10.1002/mds.25445
13. Veríssimo R, Barbosa B TVM. Particularidades Clínicas Do Doente Idoso. In: *Geriatrics Fundamental Saber e Praticar*. 1ª ed. Lisboa: LIDEL; 2014. p. 132.
14. Poon IO, Braun U, Lexicomp. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:173-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00629.x
15. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing*. 2010;39(1):51-6. doi:10.1093/ageing/afp192
16. Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: A hidden danger. *J Intern Med*. 2013;273(4):322-35. doi:10.1111/joim.12021
17. 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 Malmö Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp329
18. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084
19. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, Kelley-Gagnon M, Lipsitz LA. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, elderly population. *Jama* [Internet]. 1997 [cited 2018 Aug 16];277(16):1299-304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patterns+of+orthostatic+blood+pressure+change+and+their+clinical+correlates+in+a+frail%2C+elderly+population>
20. Weiss A, Beloosesky Y, Grinblat J, Grossman E. Seasonal changes in orthostatic hypotension among elderly admitted patients. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2006 [cited 2018 Aug 12];18(1):20-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seasonal+changes+in+orthostatic+hypotension+among+elderly+admitted+patients>

21. Nwazue VC, Raj SR. Confounders of Vasovagal Syncope: Orthostatic Hypotension. *Cardiol Clin*. 2013;31(1):1-21. doi:10.1016/j.ccl.2012.09.003
22. Kapoor WN. Syncope in older persons. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1994 [cited 2018 Aug 23];42(4):426-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8144829>.
23. Eigenbrodt ML, Rose KM, Couper DJ, Arnett DK, Smith R, Jones D. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1996. *Stroke* [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 26];31:2307-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022055>
24. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2014;100(5):406-13. doi:10.1136/heartjnl-2013-304121
25. Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006;114(7):630-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.598722
26. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med* [Internet]. 2000 [cited 2018 Aug 20];108(2):106-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11126303>.
27. Jonsson P V., Lipsitz LA, Kelley M, Koestner J. Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly: a potential risk for recurrent falls. *Arch Intern Med* [Internet]. 1990 [cited 2018 Aug 20];150(7):1518-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2114834>.
28. Mattace-Raso FUS, Van Der Cammen TJM, Knetsch AM, Van Den Meiracker AH, Schalekamp MADH, Hofman A, et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006;24(2):339-44. doi:10.1097/01.hjh.0000202816.25706.64
29. Verwoert GC, Mattace-Raso FUS, Hofman A, Heeringa J, Stricker BHC, Breteler MMB, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1816-20. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x
30. Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(11):1263-76. doi:10.1586/14779072.2015.1095090

31. In Sinn D, Gibbons CH. Pathophysiology and Treatment of Orthostatic Hypotension in Parkinsonian Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2016;18(6):1-13. doi:10.1007/s11940-016-0410-9
32. Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(1):27-39. doi:10.1016/j.jash.2011.08.008
33. Low P. Neurogenic Orthostatic Hypotension: Pathophysiology and Diagnosis. *Am J Manag Care* [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 17];21(13):S248-57. Available from: https://www.ajmc.com/journals/supplement/2015/ace0034_oct15_noh/ace0034_oct15_noh_low
34. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic Orthostatic Hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation.* 2009;119(1):139-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887
35. Zia A, Kamaruzzaman SB, Myint PK, Tan MP. The association of antihypertensives with postural blood pressure and falls among seniors residing in the community: a case-control study. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(10):1069-76. doi:10.1111/eci.12508
36. Mets TF. Drug-Induced Orthostatic Hypotension in Older Patients. *Drugs and Aging* [Internet]. 1995 [cited 2018 Aug 15];6(3):219-28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-199506030-00005>
37. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):529-38. doi:10.1007/s10741-016-9541-z
38. Tabara Y, Kohara K, Miki T. Polymorphisms of genes encoding components of the sympathetic nervous system but not the renin-angiotensin system as risk factors for orthostatic hypotension. *J Hypertens* [Internet]. 2002 [cited 2017 Aug 12];20(4):651-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Polymorphisms+of+genes+encoding+components+of+the+sympathetic+nervous+system+but+not+the+renin+angiotensin+system+as+risk+factors+for+orthostatic+hypotension>
39. North KE, Rose KM, Borecki IB, Oberman A, Hunt SC, Miller MB, Blangero J, Almary L, Pankow JS. Evidence for a Gene on Chromosome 13 Influencing Postural Systolic Blood Pressure Change and Body Mass Index. *Hypertension.* 2004;43(4):780-4. doi:10.1161/01.HYP.0000118921.66329.da

40. Pankow JS, Dunn DM, Hunt SC, Leppert MF, Miller MB, Rao DC, Heiss G, Oberman A, Lalouel JM, Weiss RB. Further evidence of a quantitative trait locus on chromosome 18 influencing postural change in systolic blood pressure: the hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. *Am J Hypertens*. 2005;18(5):672-8. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.12.004
41. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, Liu C, Verwoert GC, Boerwinkle E, Couper D, Rice KM, Rotter J, Mattace-Raso F, Uitterlinder A, Hofman A, Almgren P, Sjögren M, Hedblad B, Larson MG, Newton-Cheh C, Wang TJ, Rose KM, Patsy BM, Levy D, Witteman J, Melander O. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2331-41. doi:10.1093/eurheartj/ehs058
42. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2011;281(1):284-9. doi:10.1152/ajpheart.2001.281.1.H284
43. Laitinen T, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E, Hartikainen J. Age dependency of cardiovascular autonomic responses to head-up tilt in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 2004;96(6):2333-40. doi:10.1152/jappphysiol.00444.2003
44. Mattace-Raso FUS, Meiracker AH van den, Bos WJ, Cammen TJM van der, Westerhof BE, Elias-Smale S, Reneman RS, Hoeks APG, Hofman A, Witteman JCM. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: The Rotterdam Study. *J Hypertens* 2007. 2007;25(7):1421-6. doi:10.1097/HJH.0b013e32811d6a07
45. Filippone JD, Bisognano JD. Baroreflex stimulation in the treatment of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(5):403-8. doi:10.1097/MNH.0b013e3282f01e4b
46. Lipsitz L. Orthostatic Hypotension in the elderly: Diagnosis and Treatment. *N Engl J Med*. 1989;321(14):952-7. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023
47. Gorelik O, Fishlev G, Litvinov V, Almozino-Sarafian D, Alon I, Shteinshnaider M, Chachashvily S, Modai D, Cohen N. First morning standing up may be risky in acutely ill older in patients. *Blood Press*. 2005;14(3):139-43. doi:10.1080/08037050510008968
48. Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, Sulkava R, Hartikainen S. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older. *J Hum Hypertens*. 2009;23(1):33-9. doi:10.1038/jhh.2008.81

49. Ihab Hajjar. Postural Blood Pressure Changes and Orthostatic Hypotension in the Elderly Patient: Impact of Antihypertensive Medications. *Drugs and Aging*. 2005;22(1):55-68. doi:10.2165/00002512-200522010-00004
50. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: Implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2011;24(2):135-44. doi:10.1038/ajh.2010.146
51. WU J-S, YANG Y-C, LU F-H, WU C-H, CHANG C-J. Population-Based Study on the Prevalence and Correlates of Orthostatic Hypotension/Hypertension and Orthostatic Dizziness. *Hypertens Res*. 2008;31(5):897-904. doi:10.1291/hypres.31.897
52. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett DK, Light KC, Rosamond W, Sharrett AR, Szklo M. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Hypertens [Internet]*. 2000 [cited 2017 Aug 14];13(6):571-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912737>.
53. Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH, Wang RH, Chang CJ. Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):69-74. doi:10.2337/dc08-1389
54. Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*. 2008;18(supplement 1):2-7. doi:10.1007/s10286-007-1004-0
55. Matinolli M, Korpelainen JT, Korpelainen R, Sotaniemi KA, Myllylä V V. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(5):745-51. doi:10.1002/mds.22457
56. Raiha I, Luutonen S, Piha J SA. Prevalence, Predisposing Factors, and Prognostic Importance of Postural Hypotension. *Arch Intern Med [Internet]*. 1995 [cited 2017 Aug 13];155(9):930-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7726701>.
57. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care [Internet]*. 2003 [cited 2017 Aug 13];26(5):1553-79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716821>
58. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, Frimat L, Gautier S, Weryha G, Boivin JM. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(8):1562-71. doi:10.1097/HJH.0000000000000235

59. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, DiNicola M, Zimarino M, DeCaterina R. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1609-17. doi:10.1093/eurheartj/ehv093
60. Fedorowski A, Engström G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: The Malmö Preventive Project. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1209-15. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188151
61. Jones CD, Loehr L, Franceschini N, Rose KM. Orthostatic Hypotension as a Risk Factor for Incident Heart Failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. 2012;59(5):913-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188151
62. Agarwal SK, Alonso A, Whelton SP, Soliman EZ, Rose KM, Chamberlain AM, Simpson Jr RJ, Coresh J, Heiss G. Orthostatic Change in Blood Pressure and incidence of Atrial Fibrillation: Results from a Bi-ethnic Population Based Study. *PLoS One*. 2013;8(11):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0079030
63. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141(3):334-41. doi: 10.1067/mhj.2001.113218
64. Maule S, Milan A, Grosso T, Veglio F. Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Autonomic Failure. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1049-54. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.02.016
65. Xin W, Lin Z, Li X. Orthostatic Hypotension and the Risk of Congestive Heart Failure: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*. 2013;8(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0063169
66. Bell EJ, Agarwal SK, Cushman M, Heckbert SR, Lutsey PL, Folsom AR. Orthostatic Hypotension and Risk of Venous Thromboembolism in 2 Cohort Studies. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):634-40. doi:10.1093/ajh/hpv151
67. Nurmi I, Lüthje P. Incidence and costs of falls and fall injuries among elderly in institutional care. *Scand J Prim Health Care [Internet]*. 2002 [cited 2017 Aug 13];20(2):118-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12184711>
68. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER, Windham BG, Pompeii L, Griswold ME, Kucharska-Newton A, Selvin E. Orthostatic Hypotension in Middle-Age and Risk of Falls. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):188-95. doi:10.1093/ajh/hpw108

69. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, Cabrera A, Fernandez-Llimos F, Martinez-Martinez F, Jiménez J, Zarzuelo A. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(5):387-93. doi:10.1007/s00228-006-0116-0
70. Vij R, Peixoto AJ. Management of nocturnal hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):607-18. doi:10.1586/erc.09.42
71. Ejaz AA, Kazory A, Heinig ME. 24-Hour Blood Pressure Monitoring in the Evaluation of Supine Hypertension and Orthostatic Hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2007 [cited 2017Aug10];9(12):952-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046101>
72. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(4):317-24. doi:10.1016/j.jash.2013.04.006
73. Biaggioni I, Zygmunt D, Haile V, Robertson D. Pressor effect of inhaled ergotamine in orthostatic hypotension. *Am J Cardiol* [Internet]. 1990 [cited 2017] Aug 2017;65(1):89-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2104735>
74. Low P a. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(5):298-306. doi:10.3949/ccjm.77a.09118
75. Protheroe CL, Dikareva A, Menon C, Claydon VE. Are compression stockings an effective treatment for orthostatic presyncope? *PLoS One*. 2011;6(12):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0028193
76. Keating GM. Droxidopa: A review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs*. 2015;75(2):197-206. doi:10.1007/s40265-014-0342-1
77. Hurst GC, Somerville KT, Alloway RR, Gaber AO, Stratta RJ. Preliminary experience with midodrine in kidney/pancreas transplant patients with orthostatic hypotension. *Clin Transplant*. 2000;14(1):42-7. doi:10.1034/j.1399-0012.2000.140108.x
78. Hohler AD, Amariei DE, Katz DI, Depiero TJ, Allen VB, Boyle S, Phenix HA, DeAngelis TA, Geibel CD, Smith KM, Saint-Hilaire M, Ellis T. Treating orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical Parkinsonism improves function. *J Parkinsons Dis*. 2012;2(3):235-40. doi:10.3233/JPD-2012-012101
79. Izcovich A, Malla CG, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology*. 2014;83(13):1170-7. doi:10.1212/WNL.0000000000000815

80. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1165-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.04.043
81. Fedorowski A. Cohort study: Aiming too high or too low? Searching for the appropriate therapeutic thresholds in hypertension is not over yet. *Evid Based Med.* 2015;20(1):27. doi: 10.1136/ebmed-2014-110104
82. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Smolensky MH, Portaluppi F, Fernández JR. Sleep-time ambulatory blood pressure as a novel therapeutic target for cardiovascular risk reduction. *J Hum Hypertens.* 2014;28(10):567-74. doi: 10.1038/jhh.2014.1
83. Sahul ZH, Trusty JM, Erickson M, Low PA, Shen WK. Pacing does not improve hypotension in patients with severe orthostatic hypotension: A prospective randomized cross-over pilot study. *Clin Auton Res.* 2004;14(4):255-8. doi:10.1007/s10286-004-0202.
84. Hirai FE, Moss SE, Klein BEK, Klein R. Postural Blood Pressure Changes and Associated Factors in Long-Term Type 1 Diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Int J Oncol.* 2009;23(2):83-8. doi:10.1016/j.jdiacomp.2008.01.002.
85. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: Prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005;15(2):76-82. doi:10.1007/s10286-005-0253-z.