

HIPERTENSÃO E HIPOTENSÃO EM IDOSOS: O USO DA MAPA NA INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

HYPERTENSION AND HYPOTENSION IN THE ELDERLY: THE USE OF ABPM IN INDIVIDUALIZING TREATMENT

Tamer El Andere,^{1,2} Oswaldo Passarelli Júnior,³ Márcio Gonçalves de Sousa⁴

RESUMO

Os idosos são pacientes de maior predisposição à variações da pressão arterial, sendo o principal grupo de risco para hipotensão e consequências clínicas da mesma. Com metas cada vez mais baixas de pressão arterial sendo debatidas quanto ao controle da hipertensão arterial sistêmica, associadas à alterações fisiológicas da pressão arterial e à polifarmácia que envolve esta faixa etária, uma preocupação ocorre no sentido de detecção da hipotensão nesses pacientes. Este artigo faz uma revisão da literatura quanto ao uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas em idosos e na detecção de hipotensão.

Descritores: Hipertensão Arterial Sistêmica; Hipotensão; Idoso; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

ABSTRACT

Elderly people are the patients most predisposed to blood pressure variations, being the group at most risk of presenting hypotension and the clinical consequences of it. With the increasing debate of more strict goals being proposed for the control of systemic hypertension, associated with physiological changes that occur and the more frequent use of multiple medications in this age group, there is an increasing concern on the detection of hypotension in these patients. This article is a review about the use of the Ambulatory Monitoring of Blood Pressure in 24 hours in elderly people and for the detection of hypotension.

KeyWords: Hypertension, Hypotension, Aged, Blood Pressure Monitoring, Ambulatory.

INTRODUÇÃO

Os idosos são a faixa etária de maior crescimento demográfico no mundo. Cada vez mais discussões e estudos estão sendo voltados para a população muito idosa, que era de exclusão em estudos mais antigos. Com a senescência ocorrem alterações fisiológicas, que associadas às múltiplas comorbidades frequentemente encontradas, tornam o idoso suscetível a alterações e variações na pressão arterial.¹ De fato, a idade é considerada importante fator de risco tanto para hipertensão, quanto para hipotensão, sendo que ambos desses fenômenos clínicos possuem correlação direta com risco e eventos cardiovasculares.¹⁻³

A detecção de hipotensão, principalmente a hipotensão ortostática, nesse subgrupo de pacientes tem importância prognóstica e correlação direta com eventos cardiovasculares,^{1,2} aumento de mortalidade e morbidade (quedas),²

que são fatores de risco independentes para mortalidade. Em contrapartida, metas pressóricas mais estritas vem sendo debatidas para este subgrupo de pacientes, gerando preocupação quanto a ocorrência de hipotensão nos mesmos.³

É neste cenário que a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas ganha espaço e apresenta informações de importante correlação prognóstica. Já é um instrumento importante na área da hipertensão arterial, sendo método bem estabelecido para a detecção da hipertensão do avental branco em pacientes com hipertensão de consultório, mas sem lesão de órgão alvo (LOA), no diagnóstico da hipertensão limítrofe sem LOA e na avaliação de hipertensão resistente. Pode ser usado ainda na avaliação de hipertensão episódica, na identificação de hipertensão do sono e na avaliação da eficácia antihipertensiva e manejo da mesma. Entretanto, a MAPA vem sendo utilizada para a detecção de

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto do Coração – HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

3. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Seção de Hipertensão Arterial. São Paulo, SP, Brasil.

4. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia. São Paulo, SP, Brasil.

hipotensão, conseguindo fazer uma correlação entre sintomatologia e pressão arterial em tempo real, sendo o idoso a principal população estudada neste cenário.⁴

A MAPA apresenta diversas vantagens sobre a medida casual de consultório, principalmente no idoso, havendo atenuação do efeito do avental branco, eliminação do viés de registro, obtenção de valores que mais se aproximam aos da PA habitual, possibilidade de avaliação do comportamento da PA durante a vigília e no sono, na avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva ao longo das 24 horas e maior relação quanto à morbidade e mortalidade cardiovascular.^{5,6} A mesma é, portanto, de extrema valia no diagnóstico e seguimento de pacientes idosos hipertensos, mas cabe ressaltar também o seu valor para a detecção de hipotensão em idosos.⁵

DISCUSSÃO

Vivemos atualmente em um cenário em que as metas para controle pressórico vem sendo cada vez mais debatidas. A população muito idosa, que antes era população de exclusão em estudos mais antigos, hoje é alvo de debates e ensaios clínicos para compreender as metas, os benefícios e os riscos do controle pressórico nesta população. De fato, a primeira recomendação da Diretriz Americana ACC/AHA de 2017 é sobre a meta pressórica na população idosa. Neste, era colocado com grau de recomendação I a introdução de terapia farmacológica a partir de pressão arterial diastólica >90mmHg e pressão arterial sistólica >150mmHg, objetivando uma pressão arterial diastólica <90mmHg e uma pressão arterial sistólica <150mmHg. Esta recomendação por parte da *American Heart Association* e *American College of Cardiology* se baseava em alguns grandes ensaios clínicos voltados para a população idosa, são eles os seguintes: SHEP, Syst-Eur, JATOS, VALISH, CARDIO-SIS e HYVET.⁵

Os primeiros trabalhos ainda avaliavam se havia benefício em se tratar a hipertensão arterial nessa população de pacientes. O SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) Trial foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que avaliou 4736 pacientes acima de 60 anos portadores de hipertensão sistólica isolada (definida como pressão arterial sistólica de 169-219 mmHg e pressão arterial diastólica menor que 90mmHg). O grupo intervenção recebeu clortalidona ou uma associação de clortalidona + atenolol versus placebo no grupo controle. O desfecho primário era a ocorrência de acidente vascular encefálico fatal e não fatal e o desfecho secundário era a ocorrência de eventos cardiovasculares e infarto agudo do miocárdio não fatal. Houve diminuição de 36% na incidência de acidentes vasculares encefálicos ao longo dos cinco anos de estudo (RR=0,64 p= 0,0003), 32% em eventos cardiovasculares maiores e 27% na ocorrência de infarto agudo do miocárdio. Em uma nova publicação do grupo em 2011, foi apresentado o seguimento após 22 anos do início da randomização, o grupo intervenção, composto por 2365 pacientes teve um aumento de 105 dias de ganho em expectativa de vida em relação ao grupo controle. Cada mês de tratamento foi portanto associado a um ganho de aproximadamente um dia de vida. O grupo de tratamento ativo teve menos morte por causas cardiovasculares (RR= 0,89; 95% CI, 0,80-0,99; P= 0.03),

mas sem diferença estatística em morte por qualquer causa (RR = 0,97; 95% CI 0,90 - 1,04; P= 0,42). O SHEP mostrou que existe um legado ("legacy effect") de benefício a longo prazo no controle pressórico na população idosa.⁵

O Syst-Eur (*The Systolic Hypertension in Europe*) Trial foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que avaliou 4695 pacientes acima de 60 anos também portadores de hipertensão arterial sistólica isolada, os quais eram randomizados para intervenção com nitrendipina com a possibilidade de associação de enalapril e hidroclorotiazida, para a avaliação de um desfecho primário composto por acidente vascular encefálico fatal e não fatal. Após dois anos de seguimento, houve uma redução de 42% na ocorrência de ambos os desfechos (p = 0.003). Houve ainda diminuição significativa na ocorrência em outros desfechos secundários analisados, como eventos cardíacos fatais e não fatais, incluindo morte súbita, os quais diminuíram em 26% (p =0.03). Este estudo ainda demonstrou que a pressão arterial sistólica medida convencionalmente nos idosos apresenta uma variação 20mmHg maior em relação à média diurna na monitorização ambulatorial da pressão arterial, gerando uma superestimação de casos de hipertensão arterial sistólica isolada e tratamento excessivo subsequente.⁶

O JATOS (*Japanese Trial do Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients*) Trial, envolveu a randomização de 4418 pacientes hipertensos entre 65-85 anos com uma pressão arterial sistólica acima de 160mmHg, sem antecedente pessoal de doença aterosclerótica manifesta, a receberem efonedipina (um bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico de ação prolongada), podendo-se associar livremente outros antihipertensivos após otimização da droga estudada para serem atingidas as metas de cada grupo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um para controle pressórico estrito (pressão arterial sistólica < 140mmHg) e outro para controle pressórico padrão (pressão arterial sistólica < 160mmHg). O desfecho primário avaliado foi a incidência combinada de doenças cerebrovasculares, cardíacas, vasculares e disfunção renal. Os desfechos secundários avaliados foram morte por qualquer causa e eventos adversos secundários à terapêutica utilizada. Para a surpresa dos investigadores, não houve diferença estatística entre os dois grupos quanto ao desfecho primário avaliado (p = 0,78; 95% CI 0,77 - 1,42) nem quanto aos desfechos secundários (morte: P= 0.22, efeitos adversos: P=0,99), porém foi demonstrada uma tendência que o controle mais estrito teria vantagem principalmente nos pacientes abaixo de 75 anos em relação aos acima de 75 anos, indicando que possivelmente o *endpoint* primário não foi alcançado devido ao fator não-modificável que é a idade. Entretanto, os investigadores ressaltaram que o número de eventos cardiovasculares foi significativamente menor do que em outros estudos (86 eventos no grupo de 2212 pacientes randomizados para controle estrito e 86 nos 2206 pacientes randomizados para controle padrão), possivelmente devido ao o fato de que houve a implementação de programas integrados para a educação dos pacientes em ambos os grupos, além de visitas mais frequentes do que em outros estudos. Combinado a isso, o Japão apresenta uma baixa incidência de acidentes vasculares encefálicos em relação a outros países, o que é refletido no fato de ser o país de maior expectativa de vida no mundo no momento da publicação do estudo.⁷

O VALISH (*Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study*) Trial, foi um estudo prospectivo, randomizado, também conduzido no Japão, em que 3260 pacientes portadores de hipertensão sistólica isolada (pressão arterial sistólica entre 160-199mmHg) e pressão arterial diastólica <90mmHg) foram randomizados em dois grupos, representados por controle pressórico estrito (pressão arterial sistólica < 140mmHg) versus controle pressórico moderada (pressão arterial sistólica >140mmHg e <150mmHg), através do uso de valsartana. O desfecho primário avaliado foi uma composição de eventos cardiovasculares, que envolviam morte súbita, acidente vascular encefálico fatal e não fatal, infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal, morte secundária a insuficiência cardíaca, morte por outra causa cardiovascular, hospitalização não programada devido a doença cardiovascular e disfunção renal. Os desfechos secundários avaliados foram cada um dos componentes do desfecho primário, mortalidade total e a ocorrência de angina instável. Um total de 1627 pacientes foram randomizados para o grupo de controle estrito e 1633 pacientes para o grupo de controle moderado da pressão arterial e foram seguidos por um período de três anos. Não houve diferença estatística quanto ao desfecho primário avaliado [$P = 0,894$; $RR = 1,04$ (0,56 -1,93)] nem quanto aos desfechos secundários avaliados. A diferença média de pressão arterial sistólica entre os dois grupos foi de 5,6mmHg e 1,7mmHg quanto à diastólica, o que possivelmente explica o resultado não significativo do estudo, tendo em vista que a redução no risco cardiovascular está diretamente relacionado a magnitude do decréscimo da pressão arterial com o tratamento instituído. Por outro lado, não houve diferença entre efeitos adversos com a adoção de uma pressão arterial sistólica mais estrita, levando os investigadores a concluir que mais estudos deveriam ser realizados para avaliar metas pressóricas mais estritas nesta população.⁸

O CARDIO-SIS Trial (*Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension: an open-label randomized trial*), foi um estudo randomizado, multicêntrico, prospectivo, realizado na Itália, que envolveu 1111 pacientes, média de idade de 67 anos, não diabéticos com pressão arterial sistólica acima de 150mmHg para para uma meta de controle pressórico <140mmHg (controle padrão; $n=553$) ou <130mmHg (controle estrito; $n= 558$). O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de sinais de hipertrofia de ventrículo esquerdo ao eletrocardiograma e os desfechos secundários foram eventos cardiovasculares (definido pelo aglomerado de morte, ocorrência de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, angina e revascularização do miocárdio), a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos, morte por qualquer causa, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal. Após dois anos de estudo, houve diferença estatística quanto ao desfecho primário ($RR = 0,67$; $95\% \text{ CI} = 0,49-0,92$) e quanto à ocorrência de eventos cardiovasculares ($RR = 0,53$; $95\% \text{ CI} = 0,30-0,94$) a favor do grupo intensivo. Efeitos colaterais não foram significativos entre os dois grupos. Os autores concluem dizendo que os achados do estudo sugerem que um limiar mais baixo para controle pressórico é recomendado no paciente não-diabético portador de hipertensão.⁹

Por fim, o HYVET (*Hypertension in the Very Elder Trial*)

Trial foi um estudo multicêntrico, intercontinental, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que envolveu a randomização de 3845 pacientes, acima de 80 anos de idade, com pressão arterial sistólica sustentada acima de 160mmHg para receber o diurético indapamida ou placebo, podendo haver a associação do inibidor da enzima convertora de angiotensina perindopril ou placebo, para uma meta pressórica de 150x80mmHg. O endpoint primário avaliado foi a ocorrência de acidentes vasculares encefálicos fatais e não fatais. Os desfechos secundários avaliados foram morte por qualquer causa, morte por causas cardiovasculares, morte por causas cardíacas e morte por acidente vascular encefálico. Os pacientes foram acompanhados por uma média de 1.8 anos. Quanto ao desfecho primário, houve uma redução de 30% na ocorrência de acidentes vasculares encefálicos ($RR = 0,70$; $95\% \text{ CI} = 0,49-1,01$; $p=0,06$). Apesar de não ter significância estatística, houve diminuição significativamente estatística na ocorrência de morte por acidente vascular encefálico ($RR = 0,61$; $95\% \text{ CI} = 0,38-0,99$; $p = 0,046$), morte por qualquer causa ($RR = 0,79$; $95\% \text{ CI} = 0,65- 0,95$; $p = 0,02$), eventos cardiovasculares ($RR = 0,66$; $95\% \text{ CI} = 0,53- 0,82$; $p = <0,001$) e importante redução na ocorrência de insuficiência cardíaca ($RR = 0,36$; $95\% \text{ CI} = 0,22- 0,58$; $p = <0,001$). Os autores concluíram que existia benefício em se tratar os idosos acima de 80 anos, com o objetivo de uma pressão arterial sistólica <150x80mmHg, havendo associação com uma diminuição no risco de morte por acidente vascular encefálico, morte por qualquer causa e na ocorrência de insuficiência cardíaca. O fato do desfecho primário não ter tido diferença estatística, porém sugerir benefício, corrobora a hipótese de que o tratamento da pressão arterial tem benefício na redução de eventos cardiovasculares, porém a idade nesta faixa etária se torna fator de risco isolado de maior importância. Não houve diferença estatística entre efeitos adversos e os autores ainda sugerem que metas pressóricas mais baixas fossem posteriormente avaliadas.¹⁰

Outros estudos importantes também pautaram a evidência no tratamento da hipertensão entre os idosos. Staessen et al., em uma metanálise publicada no *Lancet* em 2000, avaliou oito estudos previamente publicados, com um pool total de 15693 pacientes acima de 60 anos de idade, com pressão arterial sistólica acima de 160mmHg e pressão arterial diastólica menor que 95mmHg. O mesmo concluiu que o tratamento ativo nestes pacientes reduziu a mortalidade total em 13% ($p=0,02$), mortalidade cardiovascular em 18%, complicações cardiovasculares em 26%, acidente vascular encefálico em 30% e eventos coronarianos em 23%. O NNT em cinco anos foi menor em homens em relação a mulheres (18 vs 38), idade acima de 70 anos (19 vs 39) e em pacientes com complicações cardiovasculares prévias (16 vs 37).¹¹

O ACCORD Trial envolvendo 4733 pacientes hipertensos, portadores de diabetes do tipo II controlados, os quais foram randomizados em dois grupos: tratamento intensivo, o qual objetivava uma pressão arterial sistólica <120mmHg e o tratamento padrão, objetivando uma pressão arterial sistólica <140mmHg. Foram excluídos os idosos acima de 79 anos. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, definidos por uma composição de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular

encefálico não fatal ou morte de etiologia cardiovascular. Os desfechos secundários avaliados incluíram cada um dos itens compondo o desfecho primário, além de revascularização do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico fatal e não fatal e morte por qualquer causa. Não houve diferença estatística quanto ao desfecho primário (RR= 0,88; 95% CI = 0,73-1,06; P= 0,20). Quanto aos desfechos secundários, houve apenas diferença estatística na incidência de acidente vascular encefálico (RR= 0,59; 95% CI= 0,39- 0,89; P= 0,01) e na incidência de acidente vascular encefálico não fatal (RR= 0,63; 95%CI= 0,41- 0,96; P= 0,03). Quanto à avaliação de efeitos adversos, o grupo de tratamento intensivo apresentou uma maior quantidade de efeitos adversos significativos relacionados aos agentes hipotensores utilizados (3% vs 1,27%; p= <0,001) e maior incidência de hipotensão (0,7% vs 0,04%; p= <0,001). Entretanto, não houve diferença estatística entre relatos de tontura ao levantar (p= 0,36). Houve ainda maior incidência de bradicardia e arritmias (0,5% vs 0,13%; p= 0,02) e hipercalemia (0,4% vs 0,04%; p=0,01) no grupo de tratamento intensivo. Os observadores concluíram que, a despeito de uma diferença sustentada de pressão arterial sistólica entre ambos os grupos, não houve diferença estatística quanto ao desfecho primário e a maioria dos desfechos secundários avaliados. Entretanto, ressaltam que houve uma incidência 50% menor de eventos cardiovasculares observados no grupo de tratamento padrão do que o esperado, possivelmente devido ao uso de estatinas em ambos os grupos e do redirecionamento de pacientes dislipêmicos para o braço de tratamento lipídico do estudo (ACCORD Lipid Trial). Assim, os pacientes em ambos os grupos eram pacientes de menor risco cardiovascular.¹²

Neste cenário foi publicado o SPRINT trial. Este foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado, multicêntrico, publicado em novembro de 2015, onde foi estudada uma população de 9361 hipertensos, acima de 50 anos, sem diabetes mellitus, de alto risco cardiovascular, sendo que um dos critérios deste era a idade > 75 anos. De fato, foi o critério mais utilizado no estudo para a definição de alto risco cardiovascular, representando 28,2% dos pacientes randomizados para ambos os grupos. A idade média do estudo já se enquadra na faixa etária dos idosos, 67,9 em ambos os grupos. Nos pacientes acima de 75 anos, a idade média foi de 79,8 no grupo intensivo e 79,9 no grupo de tratamento padrão. No mesmo, foi comprovado que existe benefício em um controle de pressão arterial sistólica < 120mmHg sobre uma meta de pressão arterial sistólica <140mmHg, havendo uma diminuição de 25% (RR= 0,75; 95% CI 0,64- 0,89; P<0,001) na ocorrência do desfecho primário, composto pelos seguintes: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. O desfecho secundário do estudo era justamente a avaliação de cada um dos itens que compunham o desfecho primário, além de morte por todas as causas. Não se observou diferença estatística na ocorrência de infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda ou acidente vascular encefálico, porém houve diminuição significativa na ocorrência de insuficiência cardíaca (RR= 0,62; 95% CI= 0,45- 0,84; p= 0,002), morte por causas cardiovasculares (RR= 0,57; 95% CI= 0,38- 0,85;

P= 0,005), morte por qualquer causa (RR= 0,73; 95% CI = 0,60- 0,90; P= 0,003) e no desfecho primário de morte (RR= 0,78; 95% CI= 0,67- 0,90; P <0,001). Os efeitos adversos monitorados no estudo foram hipotensão, síncope, quedas lesivas, alterações eletrolíticas e bradicardia. Houve aumento estatisticamente significativo na ocorrência de hipotensão (RR= 1,67; P=0,001), síncope (RR= 1,33; P=0,05) e distúrbios hidroeletrólíticos (RR= 1,35; P= 0,02), sendo eles representados por uma incidência significativamente maior de hiponatremia, hipernatremia e hipocalcemia. Quanto à quedas lesivas, importante fatos na população idosa, não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos (RR= 0,95; P = 0,71). Curiosamente, houve uma maior incidência de hipotensão ortostática, avaliada por medida casual da pressão arterial sentada e após um minuto de adoção de posição ortostática no grupo controle do que no grupo de tratamento intensivo (RR= 0,88; p<0,01), sem diferença estatística quanto a sintomas de tontura durante os episódios (RR= 0,85; P=0,35).⁶

O resultado do SPRINT é um marco de forte evidência para uma estratégia mais agressiva na diminuição da pressão arterial sistólica, principalmente em idosos com hipertensão. Entretanto, alguns pontos devem ser ressaltados: primeiramente, os observadores do estudo reforçam o fato de que nos Estados Unidos a meta de 140x90mmHg é atingida em apenas 50% da população de hipertensos. No estudo, a média da pressão arterial sistólica no grupo intensivo foi ligeiramente acima de 120mmHg, significando que pelo menos 50% dos pacientes estavam acima da meta desejada. Além disso, no grupo intensivo foi necessária, em média, a associação de um antihipertensivo adicional. Esses dados reforçam a dificuldade de se atingir essa meta pressórica mais intensiva, representando um desafio para médicos e pacientes. Em paralelo a isso, essa meta está associada a um aumento na ocorrência de efeitos adversos secundários ao tratamento, devendo-se assim individualizar a meta para cada paciente, pesando-se sempre o risco e o benefício.⁶

Frente a essas informações, a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial recomenda o início de terapia farmacológica anti-hipertensiva em idosos a partir de níveis de PAS ≥ 140mmHg, desde que tolerada e avaliando-se as condições gerais do indivíduo (Grau de Recomendação IIb; Nível de Evidência B). Nos pacientes com idade ≥ 80 anos, a diretriz recomenda o início de terapia farmacológica apenas para PAS ≥ 160mmHg. A mesma ressalta a ausência de estudos direcionados à esta população com PAS basal entre 140 e 159mmHg, mas também reforça que o benefício no indivíduo idoso deve ser semelhante ao encontrado na população geral.¹³

A diretriz da *American Heart Association* e *American College of Cardiology* de novembro de 2017, a qual adotou níveis pressóricos e limiares para início de tratamento anti-hipertensivos mais estritos, demonstrou a mesma tendência da população idosa em relação à população geral. O consenso indica o início de tratamento para hipertensão objetivando uma PAS < 130mmHg em pacientes ≥ 65 anos de idade não institucionalizados que apresentam uma PAS média ≥130mmHg (Grau de Recomendação I; Nível de Evidência A). Para os idosos que apresentam hipertensão arterial sistêmica associada a múltiplas comorbidades,

expectativa de vida limitada, com base em julgamento clínico e preferência do paciente, a decisão referente a intensidade de diminuição da pressão arterial e escolha de medicamento anti-hipertensivo deve ser tomada de maneira conjunta para a avaliação do risco/benefício.¹⁴

A HIPOTENSÃO ARTERIAL NO IDOSO

Em meio a este cenário atual de metas pressóricas cada vez mais baixas sendo utilizadas e demonstrando benefício na população idosa, existe o outro polo, também altamente prevalente na população idosa; a hipotensão arterial. Esta é representada principalmente pela hipotensão ortostática, condição comum nos idosos em decorrência de disfunção autônoma e de mecanismos regulatórios e contrarregulatórios da pressão arterial.^{1,3,16}

A hipotensão ortostática é definida por uma queda da pressão arterial sistólica >20mmHg ou da pressão arterial diastólica >10mmHg dentro dos primeiros três minutos após adoção de posição ortostática ou por meio de avaliação via *tilt test*.¹ A prevalência de hipotensão ortostática aumenta com a idade, girando em torno de 16,2% em pacientes acima de 65 anos ainda funcionalmente ativos. Em pacientes institucionalizados ou em hospitais geriátricos, ocorre aumento dramático na prevalência, afetando 54% e 68% dos pacientes respectivamente. Isso se deve ao maior uso de medicações (alfa-bloqueadores, diuréticos, antidepressivos tricíclicos), presença de doenças sistêmicas envolvendo nervos autonômicos periféricos (diabetes mellitus, amiloidose), além da maior prevalência de doenças neurodegenerativas (Doença de Parkinson, falência autonômica).¹ Além disso, a ocorrência de hipotensão ortostática está associada à sintomas de pré-síncope e síncope propriamente ditas, sendo que estas interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes.^{2,16} Inclusive em pacientes que não referem sintomas, a hipotensão ortostática é um fator de risco independente para quedas, eventos cardiovasculares, mortalidade por qualquer causa, morbidade e mortalidade por acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana e doença renal crônica. Esses dados apontam a necessidade de se identificar e tratar a hipotensão ortostática, principalmente em se tratando da população idosa.

A hipotensão ortostática pode resultar de qualquer doença ou condição que produza uma deficiência na resposta hemodinâmica esperada, isso inclui volume intravascular insuficiente para garantir um enchimento ventricular adequado, disfunção ventricular e a insuficiência da musculatura esquelética em bombear o retorno venoso ao coração. O protótipo para a associação desses fatores é paciente idoso, que é mais suscetível à desidratação e à hipovolemia, possui risco independente para a ocorrência de miocardiopatias (hipertensiva, isquêmica, valvar, amiloidótica, dentre outras) e que exibem altas taxas de sarcopenia.

Os idosos são particularmente suscetíveis à hipotensão ortostática devido a alterações inerentes a idades, que envolvem uma diminuição na sensibilidade de barorreceptores, um aumento no tônus parassimpático, alteração na vasoconstrição alfa-adrenérgica e reduções na complacência venosa e relaxamento cardíaco. A presença por vezes associada destes fatores impedem o idoso de ter uma resposta

compensatória adequada para a alteração volêmica ocorrida durante adoção da posição ortostática.¹ Além disso, os idosos tem uma redução na percepção da sede e uma diminuição na capacidade de reter sal e água em períodos de restrição, os quais geram um aumento no risco de desidratação e decréscimo no volume sanguíneo, predispondo-os novamente à hipotensão ortostática.

A hipotensão ortostática é vista atualmente como um marcador de doença cardiovascular, conforme demonstrado por Rutan et al., em artigo publicado no *Hypertension* de 1992, tem relação direta com hipertensão sistólica isolada, infarto agudo do miocárdio, estenose carotídea e acidentes vasculares isquêmicos transitórios (AITs). Não foi comprovada maior prevalência de hipotensão ortostática nestes, porém a ocorrência de AIT na presença de hipotensão ortostática deve alertar para doença aterosclerótica de grandes vasos hemodinamicamente significativa. Está relacionada também a um aumento no risco de morte por qualquer causa, morte por causas cardiovasculares, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, eventos cardiovasculares. A hipotensão ortostática também coexiste com um padrão patológico da pressão arterial no sono avaliado na monitorização ambulatorial da pressão arterial, o *dipping* reverso, representado não só pela ausência do descenso fisiológico da pressão arterial, mas também com a elevação paradoxal durante o sono. Na vigência deste padrão, há uma prevalência duas a três vezes maior de hipotensão arterial.

Ambos os fenômenos são marcadores de doença cardiovascular e podem ser parte da mesma síndrome disautônoma e cardiovascular, onde uma menor pressão arterial em posição ortostática ao longo do dia pode contribuir para uma menor média das pressões arteriais diurnas em relação às do sono no MAPA.² Entretanto, em estudo prospectivo, unicêntrico, de Fagard et al., foi demonstrado que a hipotensão ortostática sistólica é um melhor marcador de eventos cardiovasculares do que o descenso reverso, após um seguimento de 11 anos de 374 pacientes >60 anos de idade, avaliados através de MAPA de 24 horas (RR= 2,69; 95% CI 1,50- 4,83; p<0,001 vs RR = 0,82; 95%CI 0,4 - 1,65).¹⁵

Por esses motivos, a hipotensão ortostática deve ser rotineiramente avaliada em pacientes idosos, através dos seguintes:

1. Sintomas: Tontura, escurecimento visual, fadiga, cefaleia, alteração cognitiva e dor em ombros e nuca que aliviam ao deitar.

2. Pressão arterial: Em posição supina e novamente 1 e 3 minutos de posição ortostática.

Os sintomas de hipotensão ortostática frequentemente ocorrem mais pela manhã, sugerindo que existe variação conforme o período do dia. A hipotensão ortostática é mais pronunciada imediatamente após adoção de posição ortostática, entretanto, existem pacientes que apresentam hipotensão ortostática atrasada. Esta ocorre após três minutos de adoção de posição ortostática, possivelmente representando falência simpática leve ou inicial. São nesses dois últimos contextos em que a monitorização ambulatorial da pressão arterial tem seu valor, sendo arma diagnóstica principalmente quando ocorre registro adequado de sintomatologia, postura adotada no momento

das mesmas e associação com a medida da pressão arterial.

Outro evento importante que ocorre em pacientes que possuem disfunção autonômica é a hipotensão pós prandial, definida como uma queda da pressão arterial sistólica >20mmHg dentro de duas horas após uma refeição. O decréscimo pressórico habitualmente se inicia 15 minutos após a ingestão alimentar, com pico entre 30 e 60 minutos e durando até por duas horas. A hipotensão pósprandial é acompanhada de numerosos sintomas, os quais acontecem inclusive em posição sentada, que são normalmente tontura, sonolência e pré-síncope. Pode ocorrer em associação com a hipotensão ortostática, aumentando o risco de quedas e síncope.

Em pacientes idosos, a redução na pressão arterial com a mudança postural é máxima no período pósprandial. A causa da hipotensão pósprandial é multifatorial, porém habitualmente envolve uma ingestão de glicose ou carboidratos, gerando aumento exagerado dos peptídeos pancreáticos vasodilatadores (polipeptídeo pancreático, neurotensina e enteroglucagon).¹⁶

Kohara et al., avaliaram a associação de hipotensão pósprandial e lesão cerebrovascular assintomática mostrando um risco três vezes maior de lesões lacunares e uma prevalência sete vezes maior de leucoaraiose nestes pacientes do que em pacientes que não apresentam a mesma mesma na ausência de alteração no exame neurológico.¹⁷

Recentemente foi feita uma análise dos pacientes do estudo HYVET que apresentavam hipotensão ortostática quanto à associação com declínio cognitivo e demência. Dos 3121 pacientes da amostra, 538 pacientes apresentavam hipotensão ortostática, os quais apresentaram um aumento no declínio cognitivo em 36% e no aumento no risco de demência em 34% (mesmo após ajustes para outros fatores de risco cardiovasculares).¹⁸

Em estudo francês unicêntrico, 156 pacientes acima de 60 anos (média de idade 80,4 anos), sem antecedentes de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico, admitidos em hospital geriátrico por queda ou síncope foram avaliados através da MAPA de 24 horas para a avaliação da presença de hipotensão pósprandial como desfecho primário e, como análise secundária, a avaliação entre o grupo com e sem hipotensão pósprandial, quanto à comorbidades clínicas, presença de hipotensão ortostática e a quantidade e tipo de antihipertensivos e outros medicamentos em uso. Foram avaliados 36 pacientes sem história de síncope ou quedas, os quais serviram de grupo controle.

Entre os portadores de hipotensão pósprandial foi demonstrada uma maior prevalência de diabetes mellitus (29% vs 11%; $p < 0,01$) e uma maior prevalência de uso de três ou mais medicações (81% vs 62%; $p = 0,04$) em relação a não portadores de hipotensão pósprandial. Houve uma variação significativamente maior da pressão sistólica pré e pós refeição nos grupos de síncope e queda em relação aos controles ($p = 0,015$), além de uma prevalência significativamente maior de hipotensão pósprandial no grupo de síncope (27%) e queda (18%) em relação ao grupo controle (8,5%; $p < 0,05$).²

É importante frisar que a incidência de hipotensão ortostática é maior em pacientes idosos com níveis pressóricos descontrolados do que em pacientes com pressão arterial controlada.¹⁹ Em um estudo unicêntrico denominado PARTAGE (*Orthostatic hypotension in very old individuals living*

in nursing homes),²⁰ foi avaliada a prevalência de hipotensão ortostática em 994 pacientes institucionalizados, acima de 80 anos, e sua associação com níveis pressóricos, enrijecimento arterial e desordens cardiovasculares e metabólicas. A prevalência de hipotensão ortostática foi de 18%. Pacientes com hipertensão controlada, definida como pressão arterial sistólica <140mmHg apresentaram uma menor prevalência de hipotensão ortostática do que pacientes com pressão arterial sistólica >140mmHg (13% vs 23%; $P < 0,001$).

Este fato é corroborado pelo estudo de Puisieux et al., supra citado onde os pacientes avaliados através da MAPA que apresentavam hipotensão pósprandial tinham uma tendência a apresentarem níveis de pressão arterial sistólica mais elevada do que pacientes sem hipotensão pós-prandial, sendo a pressão arterial sistólica noturna significativamente mais elevada do que pacientes sem hipotensão pósprandial (139mmHg vs 130mmHg; $P = 0,04$).^{4,20} Estas evidências tendem a demonstrar que existe uma relação entre a hipertensão não controlada e episódios disautonômicos hipotensivos.

Cabe ressaltar a análise de medicamentos que eram utilizados nos dois grupos de pacientes do estudo PARTAGE. Indivíduos com hipotensão ortostática eram tratados mais frequentemente com betabloqueadores e menos frequentemente com bloqueadores do receptor de angiotensina do que pacientes sem hipotensão ortostática ($P < 0,05$). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina já foram associados com aumento do fluxo sanguíneo cerebral, melhora da distensibilidade carotídea e maior sensibilização de barorreceptores. Aparentemente, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona seja a estratégia preferível frente ao bloqueio adrenérgico neste subgrupo de pacientes. Ademais, a hipertensão não controlada promove a hipotensão ortostática ao intensificar a natriurese e diurese noturna, diminuindo o volume intravascular e predispondo o indivíduo a novos eventos.

Em pacientes idosos portadores de hipertensão primária, existe uma tendência em descontinuar medicamentos antihipertensivos pelo medo de hipotensão ortostática e quedas, porém essa é uma abordagem inadequada. Primeiro, é importante avaliar a classe farmacológica utilizada. Os diuréticos e drogas que bloqueiam o sistema nervoso simpático, como alfa-bloqueadores e betabloqueadores, podem piorar e precipitar o aparecimento de hipotensão ortostática. Em contrapartida, drogas que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II) aparentam ser as mais apropriadas em pacientes idosos, pois não pioram e nem predis põe o surgimento de hipotensão ortostática.^{1,21}

Recentemente, a hipotensão ortostática foi tema de uma ampla revisão no JACC²², que corroborou o aumento de morbimortalidade associada à condição, particularmente com base em coortes comunitárias como o ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*),²³ o qual evidenciou um risco de morte 2,4 vezes maior no subgrupo de 674 pacientes com hipotensão em um seguimento de 13 anos, e o *Malmö Preventive Project*,²⁴ uma ampla coorte de 33,346 pacientes que demonstrou um risco de morte 1,6 vezes maior nos pacientes que apresentavam a condição. O tratamento proposto envolve a educação dos pacientes quanto a fatores predisponentes à hipotensão ortostática (ambientes quentes, situações em que

se aumenta a pressão intra-abdominal, mudanças posicionais abruptas e ingestão de grandes refeições), manobras físicas para elevação da pressão arterial (cruzar as pernas, agachamento, tensionamento da musculatura corporal), atividade física regular, uso de meias elásticas compressivas, reajuste medicamentoso (diuréticos, bloqueadores adrenérgicos, anti-parkinsonianos e antidepressivos) e a manutenção de ingesta hidrossalina adequada (2 a 3g de sódio por dia e ingesta de 2 a 2.5L de água por dia). O tratamento medicamentoso pode ser uma opção em pacientes refratários, havendo destaque para agentes que aumentam o volume sanguíneo, como a fludrocortisona, e agentes simpatomiméticos, como a midodrina.²⁵

6ª DIRETRIZ DE MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL E 4ª DIRETRIZES DE MONITORIZAÇÃO RESIDENCIAL DA PRESSÃO ARTERIAL

A Sociedade Brasileira de Cardiologia recentemente publicou a nova diretriz quanto ao uso de ferramentas acessórias para o diagnóstico e manejo adequado da hipertensão arterial sistêmica. A mesma corrobora conceitos básicos relacionados ao comportamento fisiológico da pressão arterial, ressalta os vieses associados à medida da PA em consultório e reforça conceitos fundamentais quanto às quatro grandes categorias já citadas de comportamento da pressão arterial à avaliação médica inicial.

Reitera-se na diretriz a recomendação da utilização da MAPA na avaliação de hipertensão em pacientes idosos, particularmente na detecção de hipotensão arterial relacionada à hipotensão ortostática, hipotensão pós-prandial, medicamentosa, situacional e frente à disautonomias e síncope.

A principal limitação em idosos é o enrijecimento arterial, que, assim como em medidas de consultório, pode vir a gerar pseudo-hipertensão também neste método. Entretanto, o hiato auscultatório, outro fator confundidor na medida da pressão arterial nesses pacientes, não interfere nos valores obtidos na MAPA.

A diretriz reforça que os idosos apresentam maior descenso da PA no sono, pressão de pulso aumentada e elevação matinal precoce da PA, os quais se relacionam com um maior risco cardiovascular. Em pacientes idosos, o risco de eventos neurológicos associados à pressão arterial apresentam uma curva “em J”, onde um aumento na carga da pressão arterial sistólica na vigília se correlaciona com maior risco de novo evento neurológico, particularmente acidente vascular encefálico hemorrágico, e reduções acentuadas de pressão arterial se correlacionam com aumento de eventos isquêmicos.²⁶

Conforme citado pela própria diretriz: “Admitindo-se que

o tratamento agressivo diminua risco, ele seria recomendado desde que tolerado.” Neste cenário a MAPA fornece as informações ideais para a correta adequação da faixa terapêutica, evitando-se o subtratamento, assim como o tratamento excessivo nesta população de maior risco.

Take home messages.
1. Devemos tratar hipertensão arterial sistêmica em idosos? SIM.
2. Nos idosos, tanto a hipertensão arterial sistêmica quanto a hipotensão arterial se correlacionam com aumento de desfechos cardiovasculares.
3. O tratamento em idosos com PAS \geq 160mmHg é bem consolidado, havendo-se uma tendência ao tratamento em PAS \geq 140mmHg.
4. O tratamento anti-hipertensivo deve ser individualizado.
5. A hipotensão arterial deve ser evitada através de medidas não farmacológicas, adequação de medicamentos utilizados pelo paciente e, em último caso, tratamento farmacológico.
6. Devemos informar adequadamente os pacientes e familiares quanto às medidas comportamentais no manejo da hipertensão e da hipotensão arterial.
7. A MAPA surge como grande aliada do médico nesta população, estabelecendo valores fidedignos para o manejo fino da pressão arterial necessário neste subgrupo e correlacionando sintomas com valores tensionais.

CONCLUSÃO

Portanto, neste cenário atual, o tratamento de idosos com hipertensão arterial não controlada está associada a benefício quanto à diminuição de morbimortalidade cardiovascular. Com metas pressóricas cada vez menores sendo discutidas, evidências de que a hipotensão ortostática é um marcador de risco cardiovascular e que a hipotensão pósprandial está associada a um aumento considerável em quedas e síncope, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial ganha espaço na detecção de hipotensão em pacientes idosos. Estes apresentam maior variabilidade de pressão arterial durante o dia, maior prevalência de disautonomias e comorbidades, além da maior prevalência da polifarmácia, principalmente com o uso de medicamentos depletos de volume intravascular e inibidores de resposta adrenérgica. Isso tudo aliado ao risco de quedas, fator de risco independente e de grande impacto sobre a morbimortalidade de pacientes idosos. Assim, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas se torna um grande aliado, apresentando resultados pressóricos mais fidedignos para este subgrupo de pacientes e maior acurácia na detecção de episódios de hipotensão arterial e no seguimento e diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica.

REFERÊNCIAS

1. Arnold AC, Shibao C. Current Concepts in Orthostatic Hypotension Management. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(4): 304-12.
2. Puisieux F, Bulckaen H, Fauchais AL, Drumez S, Salomez-Granier F, Dewailly P. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Postprandial Hypotension in Elderly Persons with Falls or Syncope. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55(9):535-40.
3. Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Eng J Med.* 2015;373(22): 2103-16.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH); Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3 Supl 3): 1-24.
5. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based Guidelines For the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members of the Eighth Joint Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.

6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
7. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
8. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
9. Goto Y, Ishii M, Saruta T, Ogihara T, Kawano Y, Kawabe K, et al. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31(12):2115-2127.
10. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study. *Hypertension*. 2010;56(2):196-202.
11. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2009;374(9689):525-33.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
13. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000;355(9207): 865-72.
14. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
15. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3Supl.3):1-83.
16. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e429-e483.
17. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010;56(1):56-61.
18. Wanjgarten M, Serro-Azul JB, Maciel LG. Abordagem das hipotensões ortostática e pós-prandial. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(1):29-32.
19. Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Olura T, et al. Postprandial Hypotension Is Associated With Asymptomatic Cerebrovascular Damage in Essential Hypertensive Patients. *Hypertension*. 1999;33(1): 565-68.
20. Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3135-43.
21. Pickering TG, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring: Current Concepts. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2368-74.
22. Valbusa F, Labat C, Salvi P, Vivian ME, Hanon O, Benetos A, et al. Orthostatic Hypertension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE Study. *J Hypertens*. 2012;30(1): 53-60.
23. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertension*. 2003; 21(5):821-48.
24. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294-1309.
25. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER 3rd, Windham BG, Pompeii L, et al. Orthostatic Hypotension in Middle-Age and Risk of Falls. *Am J Hypertens*. 2017;30(2):188-95.
26. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91.
27. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P4, Miglis MG5, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(11):1294-309.
28. Nobre F, Mion Jr. D, Gomes MAM, Barbosa ECD, Rodrigues CIS, Neves MFT, et al. 6ª Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e 4ª Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 110(5Supl.1):1-29.