

# HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA NA DOENÇA DE PARKINSON: REVISÃO

## HIPO TENS IÓN ORTOSTÁTICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: REVISIÓN

### ORTHOSTATIC HYPOTENSION IN PARKINSON'S DISEASE: REVIEW

Celmir de Oliveira Vilaça \*

Marco Antônio Araújo Leite\*

José Teixeira de Seixas Filho\*\*\*\*

Bruno Lima Pessoa\*\*

Raphael Breder \*

Marcia Antunes Ribas \*

Adalgiza Mafra Moreno\*\*\*\*\*

Marco Orsini\*\*\*/\*\*\*\*\*

\*Universidade Federal Fluminense. MMC/Divisão de Neurologia, HUAP. Programa de pós-graduação em Neurologia/Neurociências, UFF, Niterói-RJ, Brasil.

\*\*Universidade Federal Fluminense. Divisão de neurocirurgia, UFF, Niterói-RJ, Brasil

\*\*\*Universidade Severino Sombra. Vassouras-RJ, Brasil

\*\*\*\* Centro Universitário Augusto Motta, UNISUAM, Mestrado Profissional em Desenvolvimento Local Bonsucesso. Rio de Janeiro. RJ, Brasil.

\*\*\*\*\* Universidade de Nova Iguaçu, UNIG, Nova Iguaçu, RJ, Brasil.

#### Resumo

**Objetivo:** Revisão da literatura abordando o diagnóstico, fisiopatologia, complicações e tratamento da hipotensão ortostática em paciente com Doença de Parkinson. **Método:** Revisão não sistemática utilizando a plataforma Google Acadêmico de artigos abordando a hipotensão postural na Doença de Parkinson. **Resultados e Discussão:** Foram utilizados 65 artigos em inglês para confecção desta revisão. **Conclusão:** A hipotensão ortostática é um sintoma não motor frequentemente subdiagnosticado em pacientes com Doença de Parkinson. Pode estar associada a riscos de quedas com fraturas, déficit cognitivo e eventos vasculares, apresentando difícil tratamento. Recomenda-se rastreio da presença de hipotensão ortostática em todos os pacientes com Doença de Parkinson.

**Palavras-Chave:** hipotensão ortostática, Doença de Parkinson, acidentes por quedas

#### Resumen

**Objetivo:** Revisión de la literatura sobre diagnóstico, fisiopatología, complicaciones y tratamiento de la hipotensión ortostática en pacientes con enfermedad de Parkinson. **Método:** Revisión no sistemática utilizando la plataforma Google Scholar para artículos que abordan la hipotensión postural en la enfermedad de Parkinson. **Resultados y discusión:** utilizamos 65 artículos en inglés para preparar esta revisión. **Conclusión:** la hipotensión ortostática es un síntoma no motor a menudo infradiagnosticado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Puede asociarse a riesgos de caídas con fracturas, déficit cognitivo y eventos vasculares, presentando un tratamiento difícil. Se recomienda la detección de la presencia de hipotensión ortostática en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson.

**Palabras clave:** hipotensión ortostática, enfermedad de Parkinson, accidentes por caídas.

### **Abstract**

**Objective:** Review of the literature about the diagnosis, pathophysiology, clinical consequences and treatment of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease. **Method:** Non-systematic review using the Google Scholar articles discussing Postural Hypotension in Parkinson's disease. **Results and Discussion:** We selected 65 articles in English language to prepare this review. **Conclusion:** Orthostatic hypotension is a highly prevalent and frequently underdiagnosed non-motor symptom in patients with Parkinson's disease. There is association between orthostatic hypotension with falls and fractures, cognitive deficit and vascular events. It's a difficulty condition to treat. We recommend screening for the presence of orthostatic hypotension in all patients with Parkinson's disease.

**Keywords:** orthostatic hypotension, Parkinson's Disease, Accidental falls

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença degenerativa do sistema nervoso central (SNC) mais prevalente, superada apenas pela Doença de Alzheimer.<sup>1,2</sup> Representa o segundo transtorno do movimento mais comum em idosos, depois do tremor essencial. No Brasil apresenta prevalência de 3,3 % em pessoas acima de 64 anos, havendo predominância no sexo masculino na maioria dos estudos epidemiológicos.<sup>3</sup> Clinicamente caracteriza-se pela tétrede clássica dos seguintes sintomas motores: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural.<sup>4</sup> Além dos sintomas motores, a DP também apresenta sintomas não motores os quais impactam na qualidade de vida do indivíduo acometido. Entre esses podemos citar a hiposmia, os transtornos do sono, distúrbios neuropsiquiátricos e alterações autonômicas como constipação, alterações urinárias e hipotensão ortostática.<sup>5,6</sup>

A hipotensão ortostática (HO) é um dos sintomas autonômicos mais frequentes da doença de Parkinson.<sup>7</sup> É definida como a queda da pressão arterial sistólica acima de 20 mmHg ou diastólica acima de 10 mmHg medida três minutos após mudança de posição de decúbito para posição ortostática.<sup>8,9</sup> Estima-se a presença de HO em até dois terços dos pacientes com DP, com 20% destes apresentando a forma sintomática.<sup>10</sup> Em termos comparativos esta prevalência é muito superior as taxas de 30% encontradas em pacientes acima dos 75 anos geralmente decorrente de uso de polifarmácia e falha dos mecanismos de adaptação postural.<sup>11</sup> A HO associa-se a maior risco de quedas em pacientes com DP, havendo uma taxa de quedas nove vezes maior nestes quando comparados a controles.<sup>8</sup> Isto se deve em parte a presença dos sintomas motores como rigidez axial, congelamento da marcha e instabilidade postural.<sup>12,13</sup> Além do maior risco de quedas, outros fenômenos estariam associados a HO em pacientes com DP,

como a presença de déficit cognitivo e risco cardiovascular.<sup>14,15</sup> Neste contexto, o diagnóstico, acompanhamento e tratamento desta condição torna-se fundamental. Nessa revisão abordaremos os mecanismos fisiopatológicos, complicações e tratamento da hipotensão postural na DP.

## **MÉTODOS E RESULTADOS:**

Realizamos uma revisão não sistemática de artigos na plataforma Google Acadêmico entre o período de Janeiro de 2005 até Maio de 2017. Priorizou-se artigos em inglês apresentando os descritores: “orthostatic hypotension” e “Parkinson’s Disease” em associação no título do periódico. Foram obtidos um total de 125 artigos. Incluímos artigos experimentais, de revisão, relatos de casos e opiniões de especialistas. Outros artigos foram escolhidos a partir das referências dos artigos da busca inicial. Também utilizamos artigos escolhidos aleatoriamente no Google acadêmico baseado no número de citações ou pela sua importância na discussão da fisiopatologia, complicações e tratamento da HO sem nenhum critério específico para inclusão dos mesmos. Utilizamos ao todo 65 artigos em inglês nesta revisão.

## **DISCUSSÃO**

### **Diagnóstico de hipotensão ortostática na DP**

A hipotensão ortostática foi descrita inicialmente por Brudbury e Egglestone em 1925.<sup>16</sup> É definida como a queda da pressão arterial sistólica (PAS) acima de 20 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) acima de 10 mmHg quando da mudança de posição de decúbito para posição ortostática ou após o Tilt Test com inclinação de no mínimo 60°. Alguns autores recomendam um período de 5 minutos em posição supina antes de sua avaliação em ortostase.<sup>8,9,17</sup> Quanto ao tempo de surgimento a HO pode ser dividida em precoce e tardia. A HO precoce surge até três minutos após assumir a posição ortostática e é tardia quando ocorre após este período.<sup>18</sup> Outros autores sugerem critérios distintos de diagnóstico de HO para pacientes hipertensos, sendo necessário uma queda da PAS acima de 30 mmHg para diagnóstico.<sup>19</sup> Infelizmente, o diagnóstico de HO é muito suscetível a falhas de mensuração quando medida através de esfigmomanometria, com apenas 67.5 % de concordância em avaliações sucessivas.<sup>20</sup> Além disso, há baixa concordância entre as aferições realizadas ambulatorialmente e as medidas realizadas através do Tilt Test, especialmente nas primeiras horas da manhã. Ademais diferentemente de outros pacientes com HO, a presença de tremor pode dificultar as medidas de pressão arterial a beira do

leito.<sup>21</sup> Fatores como tempo desde última refeição, estresse durante a aferição, medicamentos ou temperatura do ambiente podem interferir na confiabilidade da avaliação da HO.<sup>19,22</sup> Cabe ressaltar ser a HO um sintoma muito encontrado também em outros tipos de parkinsonismo, destacando-se a atrofia de múltiplos sistemas (AMS). Nesta, a HO inclusive é utilizada como critério diagnóstico. A HO em pacientes com AMS caracteriza-se por ser de maior intensidade, com quedas da PAS maior que 30 mmHg e PAD superiores a 15 mmHg, muitas das vezes acompanhada de síncope.<sup>23</sup>

### **Fisiopatologia da hipotensão ortostática na DP**

De acordo com o mecanismo fisiopatológico a HO pode ser também dividida em formas neurogênica e não neurogênica. A primeira decorre da queda de pressão arterial pela diminuição da liberação de noradrenalina pelos terminais nervosos simpáticos. Este é tipo o mais frequente de HO em pacientes com DP.<sup>24</sup> A segunda decorre de patologias que diminuem o retorno venoso e conseqüentemente o débito cardíaco. Ocorre mais frequentemente pelo uso de fármacos como anti-hipertensivos como diuréticos ou  $\alpha$ -bloqueadores para tratamento de doença prostática.<sup>25</sup> Um dado útil para diferenciação de ambas as formas de HO é a análise da frequência cardíaca. O aumento da frequência cardíaca (acima de 15 bpm) durante avaliação da HO na posição supina sugere HO de origem não neurogênica. A forma neurogênica não apresenta elevação da frequência cardíaca em resposta a mudança de postura.<sup>22,26</sup>

A HO também pode ser dividida em formas sintomática e assintomática. A forma assintomática de HO pode estar relacionadas a manutenção da autorregulação simpática cerebral em pacientes com DP quando comparada a forma sintomática.<sup>18,27</sup> A forma sintomática pode se manifestar como tonturas, perda visual, vertigem, cefaleia (tipo cabide), fraqueza, angina pectoris e até mesmo síncope.<sup>7</sup>

Na DP há perda de inervação simpática cardíaca e dos vasos de capacitância. Esta denervação é derivada da degeneração de neurônios simpáticos pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo. Nesses neurônios observa-se o acúmulo de corpos de Lewy.<sup>7</sup> A perda de inervação simpática na DP pode ser evidenciada pela cintilografia miocárdica com captação de metaiodobenzilguanidina (MIBG), também denominado de iobenguano.<sup>28</sup> O MIBG é um análogo da noradrenalina e a diminuição de sua captação cardíaca indica degeneração das vias simpáticas do coração. Tal fato ocorre mesmo nas fases precoces da DP e na ausência de HO.<sup>7,29</sup> Índices normais de captação cardíaca do iobenguano em paciente com Parkinsonismo e HO sugere o diagnóstico de AMS.<sup>30</sup> Além da cintilografia com MIBG, também existem estudos com outros marcadores indicando a perda de inervação simpática em outros órgãos em pacientes com DP e HO como a glândula tireóide e os rins. A perda de inervação neste último colaboraria para o aumento de frequência urinária noturna em pacientes com DP e HO.<sup>27,31</sup>

Outro dado indicativo da degeneração das vias simpáticas em pacientes com DP e HO é o achado de diminuição dos níveis plasmáticos de noradrenalina associado ao aumento do número de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos pós-sinápticos.<sup>28</sup>

Uma das controvérsias sobre a HO nos pacientes com DP é o momento de sua instalação e sua relação com os demais sintomas da DP. Alguns trabalhos apontam para o surgimento da HO em fases mais avançadas da doença ou em associação a determinados fenótipos da DP, especialmente as formas acompanhadas de instabilidade postural e alterações de marcha. Outras pesquisas não evidenciam tal associação.<sup>6,10,22,32,33</sup> Em contraponto, ressalta-se a possível presença de HO em qualquer fase da DP, mesmo anos antes do surgimento dos sintomas motores.<sup>34</sup>

### **Escalas de Avaliação de Hipotensão Ortostática**

Há poucas escalas elaboradas para avaliação da HO e a maioria não foi testada em pacientes com DP.<sup>24</sup> Escalas de HO em pacientes com DP são majoritariamente subitens derivados de outras escalas para observação de sintomas não motores da doença. Muitas escalas não abordam sintomas presentes na HO como fraqueza, alterações visuais e cognitivas. Outras são extensas e portanto de pouca aplicabilidade clínica rotineira.<sup>17</sup> Além disso ressaltamos não termos encontrado nenhuma escala ou questionário validado para a língua portuguesa abordando a HO, mesmo em pacientes sem DP.

### **Hipotensão ortostática e cognição**

A HO relaciona-se ao desempenho cognitivo de idosos em geral assim como na DP.<sup>35</sup> Em revisão sistemática recente sobre o assunto foram identificados 10 artigos relacionando diretamente HO e cognição em parkinsonianos. Entre esses, 7 descreveram a associação como positiva. Pacientes com DP e HO parecem apresentar maior comprometimento em testes atencionais, executivos e visuoespaciais.<sup>36</sup> Entretanto, apesar do número expressivo de publicações sobre o assunto, a maioria dos estudos tem amostras pequenas e muitos não controla fatores de confusão com potencial de falsear essa associação.<sup>37</sup> Dessa forma, esse assunto ainda é controverso.

Embora pareça existir associação entre HO e cognição na DP, não se sabe ainda se há causalidade nessa relação. Duas hipóteses são aventadas para justificar esse achado estatístico: na primeira a HO seria um marcador de uma doença degenerativa mais difusa, envolvendo diferentes sistemas orgânicos, e associada a maior comprometimento cognitivo (hipótese degenerativa); na segunda as frequentes oscilações da pressão arterial, seja a hipotensão na ortostase ou a hipertensão na posição supina, poderiam levar a dano cerebral ao longo do tempo resultando em pior desempenho nos testes cognitivos (hipótese vascular).<sup>36,37</sup>

Algumas publicações tem favorecido a hipótese vascular. A HO na DP parece se correlacionar com lesão mais extensa da substância branca subcortical (leucaraiose).<sup>38</sup> A leucaraiose também pode ser consequência da hipertensão supina, seja como fenômeno frequentemente associado a HO ou como consequência do tratamento medicamentoso da HO.<sup>35</sup> Recentemente aventou-se a associação de HO nas sinucleinopatias (incluindo DP) com hipoperfusão temporo-occipital avaliada pela Ressonância Magnética Nuclear.<sup>39</sup> Além disso, a hipotensão crônica também pode causar disfunção mitocondrial, com o aumento da produção de  $\beta$ -amiloide.<sup>40,41</sup> Apesar dessas evidências, ainda é incerto qual o mecanismo subjacente a essa associação entre HO e cognição na DP. O esclarecimento sobre essa questão pode ajudar a identificar intervenções com potencial para melhorar o desempenho cognitivo nessa doença.

### **Hipotensão ortostática e risco de quedas**

Admite-se a existência de maior risco de quedas em pacientes com HO, embora não haja consenso em todas as pesquisas.<sup>10</sup> Contudo há escassez de estudos comparando risco de quedas na DP com e sem HO. Um desses estudos observou maior número de quedas, fraturas e tempo de hospitalização em pacientes com DP associado a HO.<sup>42</sup> Quedas com fraturas são as principais causas de hospitalização em pacientes com DP e ocorrem em 70 a 87% dos pacientes com DP após 20 anos de doença.<sup>12,43</sup> As quedas na DP ocorrem principalmente do comprometimento motor da doença com destaque para o congelamento, bradicinesia e instabilidade postural. Estes se somam aos sintomas disautonômicos da doença como a HO ou ao tratamento medicamentoso como fatores para quedas. A fratura mais frequente na DP é a de quadril. Os sintomas motores dificultam medidas de proteção durante uma queda, justificando o menor índice de fraturas dos membros superiores em pacientes com DP.<sup>44,45</sup> O próprio tratamento da DP com levodopa pode levar a hiperhomocisteinemia. Níveis elevados de homocisteína são considerados um fator independente para o risco de fraturas.<sup>46</sup> Além disso, a hipovitaminose D enquanto fator possivelmente relacionado a HO na DP, também poderia elevar os riscos de queda. Um estudo evidenciou menores níveis de vitamina D em pacientes com DP associado a HO quando comparados a pacientes com DP sem HO. Isto pode ser explicado pelo papel da vitamina D em modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ademais a vitamina D atenuaria a formação de Corpos de Lewy e a neurodegeneração do sistema autonômico na DP.<sup>47</sup> A imobilidade na DP com baixa exposição solar leva a menor produção de vitamina D assim como acarreta aumento da reabsorção óssea articular. Estes eventos contribuem para até 90% das mulheres com DP apresentarem osteopenia e osteoporose.

### **Hipotensão ortostática e risco cardiovascular**

HO pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca na população geral.<sup>48,49</sup> A doença vascular está entre as principais causas de óbitos em pacientes com DP conjuntamente com pneumonia e cânceres em geral.<sup>50,51</sup> A perfusão miocárdica, sobretudo a endocárdica, ocorre principalmente na diástole e a HO diastólica poderia provocar hipoperfusão coronariana, com infartos miocárdicos silenciosos.<sup>52</sup> Além disso a HO sistólica acarretaria maiores riscos de AVC. Durante episódios de HO haveria a liberação na circulação de vasoconstrictores como endotelinas e vasopressina acelerando o processo de aterogênese consequentemente aumentando o risco vascular.<sup>53</sup> Outro fator seria a presença de hipertensão supina associada a HO aumentando os riscos de cardiomiopatia e nefropatia hipertensiva. Por outro lado, quanto maior a variabilidade da PA, maior é o risco de hipertrofia ventricular esquerda.<sup>27</sup> Uma das dificuldades na avaliação de doença vascular em pacientes com DP é o fato de sintomas como fadiga, fraqueza e intolerância ao exercício poderem ser atribuídos a HO ou a DP, quando na verdade representariam manifestações de doença vascular.<sup>54</sup> Contudo não encontramos pesquisas relacionando a presença de HO e mortalidade por doença vascular em pacientes com DP, assim como comparações entre o risco vascular na HO neurogênica versus não neurogênica.

### **Tratamento da Hipotensão Ortostática**

O tratamento da HO se divide em não farmacológico e farmacológico. O tratamento farmacológico é reservado para casos onde as medidas não farmacológicas fracassam isoladamente ou há dificuldade de sua implementação.

### **Tratamento não farmacológico**

É indispensável a revisão das comorbidades e história farmacológica dos pacientes com DP no manejo da HO. Muitas vezes o tratamento da hipertensão em pacientes com DP pode exacerbar os sintomas da HO por prejudicar a taquicardia compensatória no ortostatismo, como ocorre pelo uso de  $\beta$ -bloqueadores. Também pode acarretar aumento da diurese noturna com hipotensão diurna como no caso do uso de  $\alpha$ -bloqueadores para hiperplasia prostática.<sup>13,55</sup> Antiparkinsonianos como levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem exacerbar a HO através da vasodilatação esplâncnica e renal, além de prejudicarem a liberação de noradrenalina pelos terminais autonômicos simpáticos.<sup>22</sup>

A elevação da cabeceira durante a noite pode ser usada no tratamento da HO.<sup>13,14</sup> Visa reduzir a frequência urinária pela diminuição da liberação de peptídeo natriurético atrial em resposta a hipertensão supina noturna. A noctúria causaria hipovolemia ao acordar, com maior risco de HO.<sup>56</sup>

O aumento da ingestão de sal e líquidos é uma das medidas mais frequentemente adotadas no tratamento da HO. Recomenda-se ingestão diária de 1,5 a 2 L de água e 6 a 10 g diários de sal.<sup>26,57</sup> Além disso, uma das medidas para tratamento da HO sintomática é a ingestão rápida 500 ml de água. Esta ingestão acarreta uma elevação imediata da pressão arterial em torno de 40 mmHg. Este aumento se inicia 5 a 10 minutos após a ingestão e desaparece em até 60 minutos.<sup>58</sup>

Outra medida não farmacológica é a adoção de refeições com menor quantidade de carboidratos pois estes acarretam vasodilatação da circulação esplâncnica. Tal efeito é responsável pela hipotensão pós-prandial (HPP) em pacientes com DP. A HPP foi inicialmente descrita em pacientes com DP em 1977 e definida como a queda da PAS em mais de 20 mmHg até 2 horas após uma refeição.<sup>59,60</sup>

Manobras posturais como cruzar os membros inferiores, flexão anterior do tronco entre as pernas e agachamento podem ser utilizadas para contrapor a queda da pressão arterial no ortostatismo, abreviando os sintomas da HO. Todas estas manobras visam o aumento do retorno venoso e consequente aumento do débito cardíaco e pressão arterial. Estudos comparativos das manobras em pacientes com HO sem DP sugerem melhor resposta da posição de agachamento quando comparada com as demais.<sup>61</sup>

Em associação as manobras posturais, o uso de dispositivos externos como meias elásticas ou compressores abdominais também auxiliam na melhora do retorno venoso. Há superioridade dos compressores abdominais em comparação as meias elásticas.<sup>56</sup> Além da inferioridade em relação aos compressores abdominais, as meias elásticas apresentam dificuldade de vestimenta e de uso em dias quentes, com baixa aderência.<sup>26</sup>

## **Tratamento Farmacológico**

### **Tratamento farmacológico da hipertensão supina**

Uma das medidas farmacológicas mais simples no tratamento da HO é a possibilidade de tratamento da hipertensão supina. Diminuir a noctúria e hipovolemia matinal atenuando os riscos de HO diurna. Isto pode ser obtido com uso de anti-hipertensivos em dose noturna, como o captopril ou o losartan.<sup>27</sup> Um estudo já mostrou que indivíduos com HO sem DP quando tratados para hipertensão supina apresentam menores índices de HO e risco de quedas.<sup>62</sup>

### **Fludrocortisona**



É um dos medicamentos mais usados e com maior número de estudos na HO de pacientes com DP. Caracteriza-se por ser um corticoide fluorado usado para aumentar a sensibilidade dos receptores adrenérgicos dos vasos de capacitância. Também aumenta a reabsorção de sódio e excreção de potássio pelos rins. Usado em doses iniciais de 0,1 a 0,3 mg preferencialmente pela manhã. Deve-se aguardar no mínimo 5 dias para avaliar os resultados do ajuste de dose. Pode apresentar como paraefeitos náuseas, hipocalemia e principalmente hipertensão supina.<sup>21,56,57</sup>

### **Domperidona**

A domperidona é um antagonista dopaminérgico dos receptores D<sub>2</sub> sem ação central com poucos paraefeitos por não atravessar a barreira hematoencefálica. Apresenta como risco a possibilidade de prolongamento cardíaco do intervalo QT.<sup>57</sup> Usualmente empregado na dose de até 10mg 3x/dia. Atua aumentando a liberação de noradrenalina nos receptores adrenérgicos pré-sinápticos autonômicos, ocasionando aumento pressórico. Outro benefício do uso da domperidona é sua fácil disponibilidade, além do uso no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes com DP. Entretanto há de se ressaltar a carência de estudos com grande número de pacientes para comprovar a sua eficácia.<sup>14,21</sup>

### **Midodrina**

Uma droga simpaticomimética de meia vida curta, de 4 a 6h, usada em doses variáveis de 2,5 mg a 10 mg 3x/dia. Atua preferencialmente nos vasos de capacitância sem modificar a frequência cardíaca. Não é disponível no mercado brasileiro e sua meia-vida curta torna necessário o uso várias vezes ao dia, porém apresenta menores taxas de hipertensão supina em comparação a fludrocortisona. Apresenta como efeitos adversos principais prurido no escalpo, piloereção e em homens a possibilidade de piora da hiperplasia prostática benigna.<sup>58,59,63</sup>

### **Droxidopa**

Constitui-se na droga mais recentemente liberada para tratamento da HO, no entanto é indisponível no Brasil. Apresenta a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica, sendo uma pró-droga que sob a ação da dopa descarboxilase é transformada em noradrenalina nos terminais autonômicos. É utilizada em doses variáveis de 300 a 900mg/dia dividida em três doses com baixas taxas de hipertensão supina.<sup>56,57,64</sup>

### **Atomoxetina**

Substância inibidora da recaptação de noradrenalina geralmente é utilizada na TDAH. Assim como outros fármacos atua na hipotensão postural por aumento da oferta de noradrenalina nos terminais simpáticos autonômicos. É utilizada na dose de até 18 mg/dia dividida em duas tomadas. O aumento da noradrenalina também pode ter utilidade em casos de disfunção executiva em pacientes com DP.<sup>35,58,65</sup>

### **Piridostigmina**

A piridostigmina é um inibidor da acetilcolinesterase nos tecidos periféricos. Aumenta a oferta de acetilcolina nas fendas sinápticas e pode aumentar a noradrenalina nos terminais simpáticos. Recomendada em pacientes com HO leve até a dose de 360 mg/dia, dividida em três administrações. Também apresenta benefício no tratamento da constipação de pacientes com DP. Apresenta como efeitos adversos sialorréia, náuseas, vômitos e diarreia assim como aumento das secreções brônquicas e fasciculações.<sup>26,58</sup>

### **Desmopressina**

Droga pouco utilizada para HO pode ser usada por via nasal (10 a 40 µg) ou oral (100 a 400 µg) na hora de dormir. Aumenta a recaptação de água nos túbulos renais reduzindo a noctúria e riscos HO matinal.<sup>59</sup>

## **CONCLUSÃO**

A HO é frequentemente negligenciada na avaliação de rotina de pacientes com DP. Apesar disso, é um sintoma não motor prevalente e relacionado a diferentes complicações como quedas com fraturas, comprometimento cognitivo e eventos cardiovasculares. Deve-se ter em mente o impacto negativo na qualidade de vida causado pela HO na DP. Quanto ao tratamento, a HO da DP é frequentemente de difícil manejo terapêutico. Isto decorre do alto índice de insucesso das medidas não farmacológicas associado ao alto índice de parafeitos do tratamento medicamentoso. Além disso há carência de estudos sobre eficácia de algumas drogas e em alguns casos indisponibilidade do fármaco em território nacional. Diante de sua elevada prevalência, dificuldade de tratamento e complicações advindas de seu manejo incorreto, recomenda-se a avaliação quanto a presença de HO de forma rotineira em todos os pacientes com DP.

## **REFERÊNCIAS**

1. Vilaça CO, Araujo Leite MA, Souza JA, Orsini M, Pereira JS, Amaral C. The behavior of migraine in patients with Parkinson's disease. *Neurol. Int.* 2015; 31;7(3):66–9.

2. Tambosco L, Percebois-Macadré L, Rapin A, Nicomette-Bardel J, Boyer FC. Effort training in Parkinson's disease: A systematic review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2014;57(2):79–104.
3. Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, Cunningham MCQ, Guerra HL, Lima-Costa MF, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov. Disord.* 2006;21(6):800–8.
4. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9(S3):23–30.
5. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Park. Relat. Disord.* 2011;17(8):625–28.
6. Bae H, Cheon S-M, Kim JW. Orthostatic Hypotension in Drug-Naïve Patients with Parkinson's Disease. *J. Mov. Disord.* 2011;4(1):33–7.
7. Haensch CA, Lerch H, Jörg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2009;15(2):134–7.
8. Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2006;12(4):195–204.
9. Hall DA, Forjaz MJ, Golbe LI, Litvan I, Payan CAM, Goetz CG, et al. Scales to Assess Clinical Features of Progressive Supranuclear Palsy: MDS Task Force Report. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2015;2(2):127–34.
11. Martinoli M, Korpelainen JT, Korpelainen R, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Orthostatic hypotension, balance and falls in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009;24(5):745–51.
10. Sithinamsuwan P, Orrawanhanonthai P, Thithum K, Udommongkol C, Chairangsaris P, Chinvarun Y, et al. Orthostatic hypotension: a non-motor complication assessment in 82 patients with idiopathic Parkinson's disease in Phramongkutklo Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010;93 Suppl 6(10):93–99.
12. Cheng KY, Lin WC, Chang WN, Lin TK, Tsai NW, Huang CC, et al. Factors associated with fall-related fractures in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2014;20(1):88–92.

13. Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol.* 2016;15(9):954–66.
14. Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2013;3(4):363–77.
15. Hohler DA, Zuzuarregui JR, Katz DI, Depiero TJ, Hehl CL, Leonard A, et al. Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension. *Int. J. Neurosci.* 2012;122:233–6.
16. Ganjehei L, Massumi A, Razavi M, Wilson JM. Orthostatic hypotension as a manifestation of vitamin B12 deficiency. *Tex Hear. Inst J.* 2012;39(5):722–3.
17. Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, Kaufmann H, Lahrmann H, Shaftman SR, et al. The Movement Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov. Disord.* 2011;26(11):1985–92.
18. Jamnadas-Khoda J, Koshy S, Mathias CJ, Muthane UB, Ragothaman M, Dodaballapur SK. Are current recommendations to diagnose orthostatic hypotension in Parkinson's disease satisfactory? *Mov. Disord.* 2009;24(12):1747–51.
19. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RMA. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011;17(10):724–9.
20. Allcock LM, Kenny RA, Burn DJ. Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease orthostatic hypotension: Autonomic symptom and demographic comparison. *Mov. Disord.* 2006;21(11):1851–5.
21. Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, O'Sullivan JD. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007;22(11):1543–9.
22. Senard JM, Pathak A. Neurogenic orthostatic hypotension of Parkinson's disease: What exploration for what treatment? *Rev. Neurol.* 2010;166(10):779–84.
23. Adamec I, Klepac N, Milivojević I, Radić B, Habek M. Sick sinus syndrome and orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Belg.* 2012;112(3):295–7.

24. Kaufmann H, Malamut R, Norcliffe-Kaufmann L, Rosa K, Freeman R. The Orthostatic Hypotension Questionnaire (OHQ): Validation of a novel symptom assessment scale. *Clin. Auton. Res.* 2012;22(2):79–90.
25. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Senard J-M, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(5):501–5.
26. Shibao C, Lipsitz LA, Biaggioni I. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013;7(4):317–24.
27. Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* 2011;310(1–2):123–8.
28. Zamani B, Mehrabani M, Fereshtehnejad SM, Rohani M. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease: Is there any association with orthostatic hypotension? *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2011;113(5):368–72.
29. Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, et al. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Brain.* 2007;130(9):2425–32.
30. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol. Dis.* 2012;46(3):572–80.
31. Tiptre DN, Goldstein DS. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension and in pure autonomic failure. *J Nucl Med.* 2005;46(11):1775–81.
32. Chitsaz A, Saadatnia M, Etemadifar M, Tajmirriahi M. Orthostatic hypotension in Iranian patients with Parkinson's disease. *Neurosciences (Riyadh).* 2007;12:133–5.
33. Jost WH, Augustis S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: No correlation with the duration of the disease. *Park. Relat. Disord.* 2015;21(3):314–6.
34. Goldstein DS, Sewell L, Sharabi Y. Autonomic dysfunction in PD: A window to early detection? *J. Neurol. Sci.* 2011;310(1–2):118–22.
35. McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? *Mov. Disord.* 2016;31(7):937–46.
36. Robertson AD, Messner MA, Shirzadi Z, Kleiner-Fisman G, Lee J, Hopyan J, et al. Orthostatic hypotension, cerebral hypoperfusion, and visuospatial deficits in Lewy body disorders. *Park.*

Relat. Disord. 2016;22:80–66.

37. Kim J-S, Oh Y-S, Lee K-S, Kim Y-I, Yang D-W, Goldstein DS. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease. *Neurology* 2012;79(13):1323–31.
38. Udow SJ, Robertson AD, MacIntosh BJ, Espay AJ, Rowe JB, Lang AE, et al. “Under pressure”: is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in  $\alpha$ -synucleinopathies? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016;87(12):1311–21.
39. Huang H, Zheng T, Liu F, Wu Z, Liang H, Wang S. Orthostatic hypotension predicts cognitive impairment in the elderly: Findings from a cohort study. *Front. Neurol.* 2017;8(APR):1–5.
40. Allcock LM, Kenny RA, Mosimann UP, Tordoff S, Wesnes KA, Hildreth AJ, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson’s disease: association with cognitive decline? *Int.J Geriatr.Psychiatry.* 2006;21:778–83.
41. Peralta C, Stampfer-Kountchev M, Karner E, K?llensperger M, Geser F, Wolf E, et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson’s disease with and without dementia. *J. Neural Transm.* 2007 2;114(5):585–88.
42. François C, Biaggioni I, Shibao C, Ogbonnaya A, Shih H-C, Farrelly E, et al. Fall-related healthcare use and costs in neurogenic orthostatic hypotension with Parkinson’s disease. *J. Med. Econ.* 2017;20(5):525–32.
43. Merola A, Romagnolo A, Rosso M, Lopez-Castellanos JR, Wissel BD, Larkin S, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson’s disease: Does it matter if asymptomatic? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016,33:65–71.
44. Huang YF, Cherng YG, Hsu SPC, Yeh CC, Chou YC, Wu CH, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson’s disease: two nationwide studies. *Osteoporos. Int.* 2015;26(6):1723–32.
45. Beydoun HA, Beydoun MA, Mishra NK, Rostant OS, Zonderman AB, Eid SM. Comorbid Parkinson’s disease, falls and fractures in the 2010 National Emergency Department Sample. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017;35:30–5.

46. Rison RA, Richardson K. Idiopathic Parkinson's Disease, Osteoporosis, and Hip Fractures: A Case Report. *Case Rep. Neurol.* 2011;3(1):14–7.
47. Jang W, Park J, Kim JS, Youn J, Oh E, Kwon KY, et al. Vitamin D deficiency in Parkinson's disease patients with orthostatic hypotension. *Acta Neurol. Scand.* 2015;132(4):242–50.
48. Xin W, Mi S, Lin Z, Wang H, Wei W. Orthostatic hypotension and the risk of incidental cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Prev. Med. (Baltim).* 2016;85:90–7.
49. 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.
50. Pinter B, Diem-Zangerl A, Wenning GK, Scherfler C, Oberaigner W, Seppi K, et al. Mortality in Parkinson's disease: A 38-year follow-up study. *Mov. Disord.* 2015;30(2):266–9.
51. Pennington S, Snell K, Lee M, Walker R. The cause of death in idiopathic Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2010;16(7):434–7.
52. 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.
53. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Nicola MD, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. *Eur. Heart J.* 2015;36(25):1609–17.
54. Fereshtehnejad S-M, Shafieesabet A, Shafieesabet M, Shahidi GA, Delbari A, Lökk J. Mortality in Iranian Patients with Parkinson's Disease: Cumulative Impact of Cardiovascular Comorbidities as One Major Risk Factor. *Parkinsons. Dis.* 2015;2015:1–6.
55. Juraschek SP, Daya N, Appel LJ, Miller ER, Windham BG, Pompeii L, et al. Orthostatic Hypotension in Middle-Age and Risk of Falls. *Am. J. Hypertens.* 2017;30(2):188–95.
56. Sánchez-Ferro A, Benito-León J, Gómez-Esteban JC. The management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2013;4:1–11.
57. Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease.

Pract. Neurol. 2015;15(2):100–4.

58. Raj SR, Coffin ST. Medical Therapy and Physical Maneuvers in the Treatment of the Vasovagal Syncope and Orthostatic Hypotension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2013;55(4):425–33.
59. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2009;15(SUPPL. 3):S224–S232.
60. Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: A comparison with orthostatic hypotension. *Park. Relat. Disord.* 2014;20(6):573–7.
61. Tutaj M, Marthol H, Berlin D, Brown CM, Axelrod FB, Hilz MJ. Effect of physical countermeasures on orthostatic hypotension in familial dysautonomia. *J. Neurol.* 2006;253(1):65–72.
62. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: The maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011;59(3):383–9.
63. Perez-Lloret S, Rey M, Pavy-Le Traon A, Rascol O. Diagnosis and Treatment of Orthostatic Hypotension in Parkinson's disease. *Int. J. Integr. Med.* 2013;1(27):1–7.
64. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's Disease (NOH306A). *J. Parkinsons. Dis.* 2014;4(1):57–65.
65. Choi L, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I, Cyndya A. efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypertension in autonomic failure. *Hypertension* 2015;64(6):1235–40.



Recebido em: 27/12/2018

Aceito em: 28/12/2018

Endereço para correspondência:

Nome José Teixeira de Seixas Filho

email jseixas4@gmail.com



Esta obra está licenciada sob uma [Licença Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)