



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipotensão Ortostática e Polimedicação

Paulo Sérgio Martins Fernandes

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

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, maio de 2019

Dedicatória

Ao meu irmão, por tudo o que aprendi com ele, pelas memórias que deixa e por sempre me ter encorajado a ambicionar cada dia mais para alcançar os meus objetivos.

Agradecimentos

Quero agradecer em primeiro lugar ao meu orientador, Dr. Carvalho Rodrigues pela sua disponibilidade, dedicação e ajuda na elaboração deste trabalho.

A todos os grandes amigos que fiz nesta Faculdade, por me terem sempre acompanhado e por poder sempre contar com eles, o meu muito obrigado!

Não podia deixar de agradecer também à Tuna-MUs - Tuna Médica da UBI, por me ter mostrado que “Quem só sabe de Medicina, nem de Medicina sabe!”. Neste grupo pude alargar os meus conhecimentos musicais e estimular a capacidade criativa neste domínio. Além do espírito boémio que me proporcionou ao longo do percurso académico, permitiu também que estabelecesse grandes laços de amizade dentro e fora da Tuna.

À Genoveva pelo apoio incondicional nestes últimos anos, por partilhar com ela vivências fantásticas que jamais esquecerei e por me mostrar que há sempre uma “luz ao fundo do túnel” nos maus momentos.

Por último, mas não menos importante, à minha família e acima de tudo aos meus pais pela educação que me deram, pelos valores e princípios que me transmitiram e pelo esforço que fazem e sempre fizeram para que nunca me faltasse nada!

Resumo

A Hipotensão Ortostática é definida como uma redução da pressão arterial sistólica igual ou superior a 20mmHg ou da pressão arterial diastólica igual ou superior a 10mmHg, nos 3 minutos após a passagem de decúbito para ortostatismo. Esta síndrome pode ter na sua génese variadas etiologias e tem uma elevada prevalência na população idosa com múltiplas comorbilidades. A presença de disautonomia (como a Diabetes Mellitus ou a Doença de Parkinson), doenças cardiovasculares, a toma de determinados fármacos ou até mesmo as alterações fisiológicas associadas à idade avançada podem predispor o desenvolvimento desta síndrome. A hipotensão ortostática é também um preditor independente do aumento de mortalidade e da incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.

O termo polimedicação pode ter múltiplas definições, sendo comum que seja definido como o uso de “5 ou mais”, “9 ou mais” ou “10 ou mais medicamentos”. Independentemente do conceito usado, a prevalência de idosos polimedicados é cada vez mais alta.

Foi feita uma pesquisa em várias fontes bibliográficas com o objetivo de entender se existe uma relação entre a hipotensão ortostática e a polimedicação, e identificar quais os fármacos mais associados a esta síndrome.

Apesar de haver alguma inconsistência nos estudos analisados, vários deles associaram a toma de múltiplos fármacos em simultâneo ao desenvolvimento de hipotensão ortostática, principalmente em pacientes idosos com várias patologias de base. Um dos principais fatores de viés nestes resultados pode estar relacionado com o facto de não haver uma definição consensual para o termo “polimedicação”, sendo este definido de diferentes formas nos estudos analisados.

Foram identificadas várias classes de fármacos associadas a esta síndrome, como os anti-hipertensores, diuréticos, antidepressivos, antipsicóticos, agonistas dopaminérgicos e bloqueadores α -adrenérgicos. No caso de pacientes hipertensos, tanto o não-controlo da hipertensão como a sua terapêutica farmacológica podem predispor ao desenvolvimento de hipotensão ortostática. Assim, a abordagem terapêutica deve ser individualizada consoante a clínica de cada paciente.

Palavras-chave

Hipotensão ortostática; polimedicação; múltiplas comorbilidades; disautonomia.

Abstract

Orthostatic Hypotension is defined as a reduction in systolic blood pressure equal or greater than 20mmHg or in diastolic blood pressure equal or greater than 10mmHg within 3 minutes after standing up from a lying or sitting position. This syndrome may have several etiologies and has a higher prevalence in the elderly with multiple comorbidities. The presence of dysautonomia (such as Diabetes Mellitus or Parkinson's Disease), cardiovascular diseases, certain drugs or even the physiological changes associated with advanced age may predispose the development of this syndrome. Orthostatic hypotension is also an independent predictor of increased mortality and incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

The concept of polypharmacy can have multiple definitions, and it is commonly defined as the use of "5 or more", "9 or more" or "10 or more drugs". Regardless of the definition used, its prevalence in the elderly population is increasing.

A search was made in several bibliographic databases in order to investigate whether or not there is a relationship between orthostatic hypotension and polypharmacy, and to identify which drugs are most associated with this syndrome.

Although there were some contradictions in the studies analyzed, several of them associated the use of multiple medications with the development of orthostatic hypotension, especially in elderly patients with various underlying pathologies. One of the main bias factors in these results may be related to the fact that there is no consensual definition for the term "polypharmacy", which is defined differently in each article.

Several classes of drugs associated with this syndrome have been identified, such as antihypertensives, diuretics, antidepressants, antipsychotics, dopaminergic agonists and α -adrenergic blockers. In the case of hypertensive patients, both the uncontrolled hypertension and its pharmacological therapy may predispose to the development of orthostatic hypotension. Thus, the management of these patients should be individualized according to the clinical findings.

Keywords

Orthostatic hypotension; polypharmacy; multiple comorbidities; dysautonomia.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
Introdução	1
Metodologia	9
Resultados	11
Estudos originais	11
Artigos de revisão	16
Discussão	21
Conclusão	25
Bibliografia	27

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquematização do barorreflexo (6)	1
Figura 2 - Causas agudas e crónicas de hipotensão ortostática (2)	3
Figura 3 - As 4 Classes Funcionais da HO (9)	5

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resumo das principais conclusões dos artigos analisados

19

Lista de Acrónimos

HO	Hipotensão Ortostática
PA	Pressão Arterial
OR	<i>Odds Ratio</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
ARA	Antagonista do Recetor de Angiotensina
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
IRSN	Inibidor de Recaptação de Serotonina-Noradrenalina
ECG	Eletrocardiograma
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva

Introdução

A Hipotensão Ortostática (HO) é definida como uma redução da Pressão Arterial (PA) sistólica igual ou superior a 20mmHg ou da pressão arterial diastólica igual ou superior a 10mmHg nos 3 minutos após a passagem de decúbito para ortostatismo, ou com o *Head up Tilt Test*, pela elevação da cabeceira a pelo menos 60° (1,2). Com este movimento, a força da gravidade tende a acumular uma grande quantidade de sangue nos vasos dos membros inferiores e na porção distal dos membros superiores, com a consequente diminuição do retorno venoso e do volume sanguíneo intratorácico. Assim, a manutenção da pressão arterial na passagem de decúbito para ortostatismo está dependente de rápidas adaptações cardiovasculares através do sistema nervoso autónomo.

Em indivíduos saudáveis, a passagem para ortostatismo não provoca grandes alterações na pressão arterial devido à integração de complexas respostas autonómicas, circulatórias e neuro-humorais (3). Este movimento produz um aprisionamento de cerca de 700mL de sangue nas extremidades inferiores, na circulação esplénica e pulmonar, bem como passagem de sangue para o espaço intersticial. Esta compartimentalização de sangue reduz o retorno venoso e o enchimento ventricular, diminuindo assim a fração de ejeção ventricular. Como resposta a este mecanismo, os barorreceptores presentes nos seios carotídeos (via aferente pelo nervo glossofaríngeo) e no arco aórtico (via aferente pelo nervo vago) enviam impulsos para o Núcleo do Feixe Solitário. Daí seguem as vias eferentes pelo nervo vago (parassimpáticas) e por nervos simpáticos que emergem da medula espinal, resultando numa vasoconstrição das veias e artérias de resistência, bem como num aumento da frequência e da força de contração cardíacas. Esta resposta compensatória resulta numa ligeira diminuição da PA sistólica (5-10mmHg), um aumento semelhante da PA diastólica, bem como um aumento da frequência cardíaca de 10 a 25 batimentos por minuto (bpm) (4,5). Na HO, um ou vários processos deste mecanismo podem estar afetados e desencadear uma queda abrupta na PA.

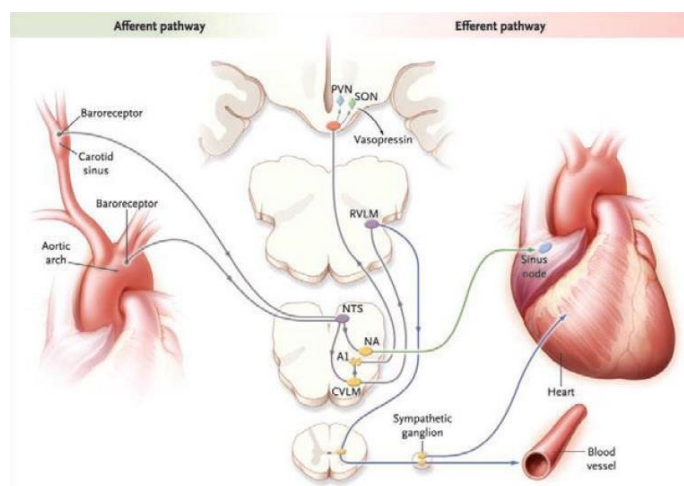


Figura 1 - Esquemática do barorreflexo (6)

Em pacientes com HO, após a passagem para ortostatismo, é comum a presença de sintomas pré síncope como tonturas, defeitos visuais ou auditivos e sensação de fraqueza. Estes sintomas ocorrem por hipoperfusão cerebral (1). Podem também surgir sintomas mais atípicos como fadiga, palpitações, cefaleias posteriores e dores na nuca (7), lentidão cognitiva ou dispneia. Se a hipotensão for muito acentuada pode ocorrer síncope com perda de consciência que, como consequência, pode levar a quedas com aumento da morbimortalidade associada a esta síndrome. Contudo, um estudo (8) indicou que a avaliação da Pressão Arterial postural apenas é feita em 38% dos pacientes admitidos no hospital por síncope, e quando é realizada tem maiores taxas de diagnóstico e impacto na abordagem do paciente.

Estudos publicados sugerem que a prevalência deste síndrome varia entre 6% e 35% (9), dependendo da idade, comorbilidades associadas e afetando mais frequentemente o sexo masculino (2). A HO é frequentemente associada a doenças neurodegenerativas, síndrome de fragilidade em pacientes idosos e insuficiência cardíaca crónica. Porém, é também um achado comum em doentes hipertensos ou com diabetes. Em muitas patologias crónicas, como insuficiência renal ou doenças autoimunes, a prevalência de hipotensão ortostática é superior à da população geral, o que sugere uma etiologia multifatorial da disfunção autonómica (9).

A doença de Parkinson e a Diabetes Mellitus estão também associadas a uma maior incidência de HO. Em pacientes com doença de Parkinson, a prevalência desta condição varia entre 14% e 58% em clínicas especializadas nos distúrbios de movimento (2). Num estudo de base populacional a prevalência de HO em pacientes com Diabetes Mellitus tipo I foi de 8,4% e de 7,4% no tipo II (10).

Uma meta-análise recente confirmou que a presença de HO é um preditor independente do aumento de mortalidade e da incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (11).

Após o diagnóstico de HO, é necessário estabelecer a sua etiologia. As causas de HO são muito variadas, podendo ser divididas em 2 grandes grupos (aguda e crónica), como se pode observar na Figura 2. No entanto, na grande maioria dos casos esta síndrome tem múltiplas causas.

Acute OH
Medications
• Tricyclic antidepressants, α_1 -blockers, antiparkinsonian, antihypertensives
Intravascular volume depletion
• Dehydration, vomiting, diarrhea, hemorrhage
Cardiovascular
• Myocardial infarction, congestive heart failure
Endocrine
• Adrenal insufficiency, hypoadosteronism
Chronic OH
Age-Related Physiologic Changes
• Decline in baroreflex sensitivity and parasympathetic function
• Impaired α_1 -adrenergic vasoconstriction
• Decreased cardiac and venous compliance
• Decreased thirst perception and inability to conserve salt and water
Autonomic Neuropathy
Primary Disorders
• Pure autonomic failure (PAF)
• Multiple systems atrophy (MSA)
• Parkinson's disease, Lewy body dementia
Secondary Disorders
• Diabetes mellitus (type 1 and type 2)
• Paraneoplastic disorders (amyloidosis, small cell lung cancer)
• Autoimmune autonomic ganglionopathy

Figura 2 - Causas agudas e crônicas de hipotensão ortostática (2)

É essencial obter uma história clínica detalhada do paciente (antecedentes de doença neurodegenerativa, diabetes, hipertensão, doenças autoimunes) bem como realizar alguns exames complementares de diagnóstico de forma a despistar eventuais causas agudas de HO. Assim, numa primeira abordagem devem-se requisitar análises laboratoriais que incluam hemograma, ionograma, glicose, creatinina e TSH. Consoante a história clínica e o exame objetivo do paciente pode ser necessária também a realização de exames cardíacos como um eletrocardiograma (ECG), um ecocardiograma ou ainda exames imagiológicos cerebrais (9).

Podemos também dividir a HO em 2 tipos: HO neurogénica e não-neurogénica. Ambos estes tipos de HO podem estar associados a uma evolução clínica aguda ou crónica.

As causas não-neurogénicas são essencialmente divididas em 3 categorias: hipovolémia, falha no débito cardíaco ou estase venosa. A hipovolémia pode ser causada por desidratação, vómitos ou diarreia persistentes ou hemorragia. Enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou insuficiência cardíaca

congestiva (ICC) podem provocar uma falha no débito cardíaco. Insuficiência venosa com a presença de veias varicosas leva a estase venosa, mas esta também pode ser provocada pela adoção da posição ortostática por muito tempo, febre ou exposição ao calor ou pela dilatação da vasculatura esplênica pós-prandial. (12)

Na HO neurogênica há uma falha na vasoconstrição arterial por insuficiência do sistema nervoso autónomo simpático, com diminuição da secreção de noradrenalina. Além disso, há um inadequado aumento da frequência cardíaca na passagem para ortostatismo pelo mesmo mecanismo. A HO neurogênica ocorre principalmente em doenças autonómicas degenerativas primárias com acumulação de α -sinucleínas nos neurónios, fibras nervosas e células gliais (sinucleinopatias). As principais patologias desta categoria são a Doença de Parkinson, Demência dos corpos de Lewy e a atrofia multissistémica (ou Síndrome Shy-Drager) (13). Nestas duas últimas patologias a disfunção autonómica surge precocemente, enquanto que na Doença de Parkinson manifesta-se mais tarde no curso natural da doença. Além destas patologias centrais, a HO neurogênica pode também ser causada por neuropatias periféricas, sendo a principal responsável a neuropatia diabética (14).

Assim, torna-se essencial diferenciar uma HO neurogênica de uma HO induzida por hipovolémia, estase venosa, EAM, ICC ou diminuição do débito cardíaco, pois estas duas formas de HO vão ter abordagens distintas.

Cerca de 50% dos pacientes com HO têm associada hipertensão supina (15), apesar de muitas vezes esta não ser diagnosticada, pois geralmente as medições da PA são feitas com o doente sentado. Desta forma, o tratamento da HO deve-se basear na melhoria dos sintomas e não no aumento da PA.

Ricci, F. et al. (9) propuseram a classificação da hipotensão ortostática em 4 classes funcionais com base em critérios clínicos, como demonstrado na Figura 3. Segundo esta classificação, os sintomas são mais graves e mais frequentes quanto maior for o grau de HO, enquanto que a prevalência da doença é maior nos graus mais baixos. Com base nesta classificação, o recurso à terapêutica farmacológica é necessário para pacientes em grau IV, é recomendado no grau III, pode ser considerado no grau II e não é recomendado no grau I.

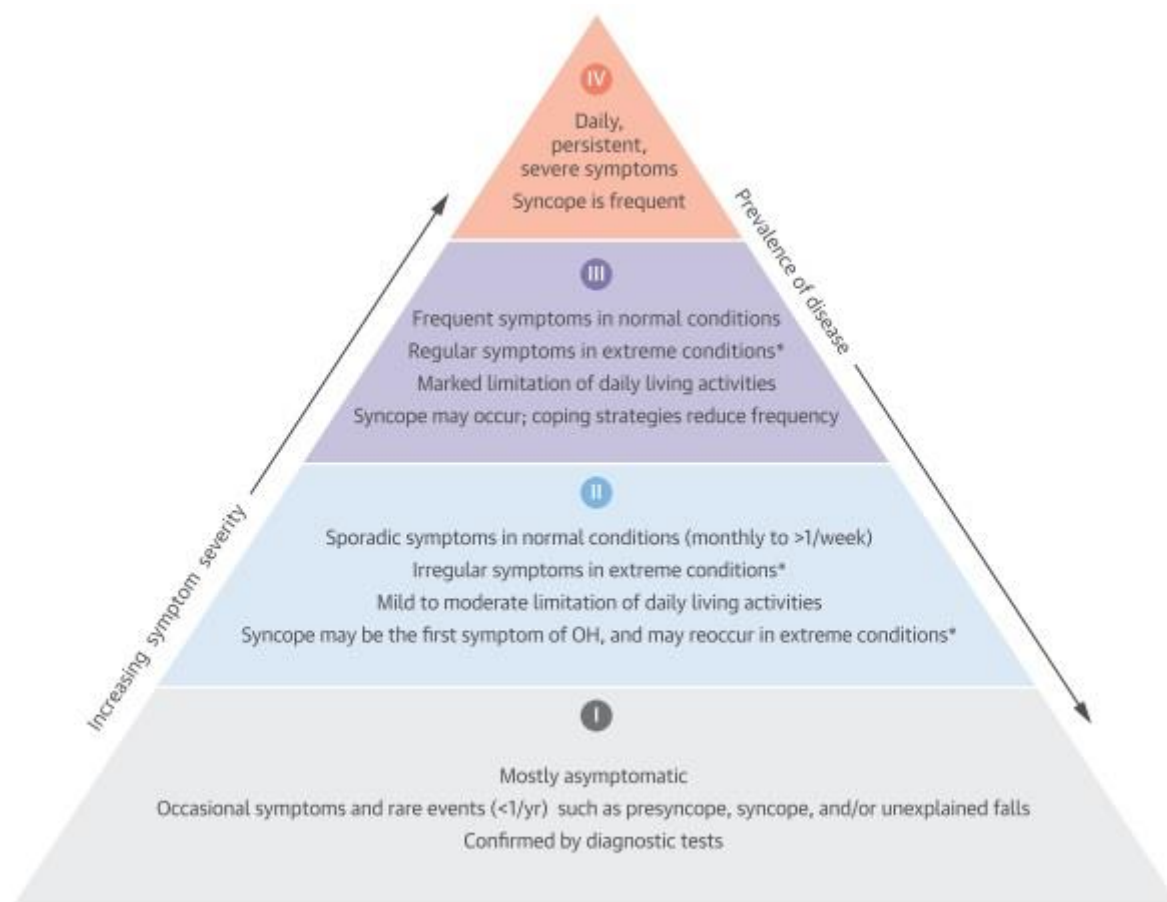


Figura 3 - As 4 Classes Funcionais da HO (9)

A abordagem inicial destes doentes é feita através de medidas não-farmacológicas. Em primeiro lugar, deve-se determinar se o doente toma alguma medicação que possa causar HO, principalmente antidepressivos tricíclicos, anti-hipertensores ou diuréticos. Várias técnicas podem melhorar os sintomas de HO, como a passagem gradual e lenta da posição supina ou sentado para ortostatismo, a contração ativa de músculos das pernas e a ingestão de 2 a 3L de água e 6 a 9g de sal por dia (2). Alguns pacientes beneficiam também com a ingestão de 300-500ml de água de manhã, antes de levantar. Dormir com a cabeceira da cama elevada entre 10° - 20° pode também ajudar a promover uma maior tolerância ao ortostatismo, sendo também eficaz na redução da PA supina (16).

Nos casos mais graves que não respondam apenas à terapêutica não-farmacológica, pode ser necessária a adição de um ou mais fármacos. A primeira linha em pacientes sem hipertensão de base ou insuficiência cardíaca é *Fludrocortisona* (iniciar com 0.1mg/dia, e titular até um máximo de 0.3mg/dia). Este potente mineralocorticoide vai aumentar o volume intravascular através da reabsorção renal de sódio. Como efeitos adversos, pode provocar cefaleias, hipertensão supina,

insuficiência cardíaca congestiva, edema ou ascite (9). Hipocalémia pode surgir uma a duas semanas após início do tratamento, tendo um efeito dose-dependente (17).

Em pacientes com HO neurogênica, o fármaco de eleição é a *Midodrina*, um agonista adrenérgico α_1 -seletivo que atua através da vasoconstrição aumentando a resistência vascular periférica, o retorno venoso e, conseqüentemente, a PA sistólica em ortostatismo. Deve ser iniciada em dose única de 2.5mg podendo ser aumentada até 10mg. Devido aos seus efeitos, pode exacerbar a insuficiência cardíaca e deve ser evitada a sua toma ao final do dia, pois pode despoletar hipertensão supina. Outra opção nestes pacientes é a *Piridostigmina*, um inibidor da colinesterase que demonstrou eficácia em sintomas de HO sem afetar a hipertensão supina. Pode apresentar efeitos adversos como diarreia, diaforese, ptialismo ou fasciculações (2,18).

Um aspeto importante a ter em conta no paciente com HO, é que muitas vezes esta síndrome surge associada a outras patologias crónicas num doente polimedicado com fármacos que podem ter um efeito negativo na PA postural. Nestes pacientes, deve ser feita uma avaliação da PA de 24 horas em ambulatório e no caso de necessitar de terapêutica anti-hipertensiva, dá-se preferência a agentes de ação curta administrados à noite (9). É recomendada a prescrição de uma terapêutica personalizada conforme a medicação habitual e as patologias de base de cada doente.

Com o progressivo envelhecimento da população, é cada vez mais frequente a presença de múltiplas patologias crónicas no mesmo indivíduo. Secundariamente a este paradigma, a prevalência de polimedicação encontra-se também numa tendência crescente (19). Uma revisão sistemática (20) mostrou que a prevalência de polimedicação em indivíduos institucionalizados é alta, mas diverge entre os artigos analisados, consoante as instituições, a localização geográfica e principalmente conforme a definição usada para este termo, uma vez que não existe uma universal. As principais definições usadas para este termo são: “uso de 5 ou mais medicamentos”; “9 ou mais” ou “10 ou mais”, sendo que as respetivas prevalências são de 91%, 74% e 65%. Independentemente da definição utilizada, estamos perante altas taxas de indivíduos polimedificados.

A polimedicação, apesar de muitas vezes ser necessária, pode ter diversas conseqüências em idosos frágeis. As admissões hospitalares por efeitos adversos farmacológicos têm vindo a aumentar nos últimos anos, principalmente em indivíduos com mais de 80 anos de idade (21). Exemplos das conseqüências do uso de múltiplos fármacos em idosos incluem os efeitos secundários de cada medicamento (sendo potenciados por interações medicamentosas), mortalidade, hospitalização, quedas, fraturas e défices funcionais. No entanto, não existe qualquer protocolo para guiar o clínico em relação a qual dos medicamentos deve ser descontinuado nem qual deve ser mantido, devendo essa decisão ser individualizada para cada paciente. Apesar da polimedicação ser uma pista para que seja feita uma revisão da terapêutica farmacológica, é necessária mais informação sobre a eficácia dos fármacos em idosos frágeis para que se consiga estimar o risco/benefício na prescrição de novos medicamentos a estes pacientes (22).

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de entender se existe uma relação entre a hipotensão ortostática e a polimedicação e identificar quais os fármacos mais associados a esta síndrome, uma vez que tanto a HO como a toma de múltiplos fármacos são bastante comuns na população mais idosa.

Metodologia

Este trabalho foi elaborado com base numa revisão bibliográfica, através da pesquisa de artigos científicos nas bases de dados *PubMed* e *GoogleScholar* com as palavras-chave: “*orthostatic hypotension*”, “*polypharmacy*” e “*drug-induced*”.

Apenas foram selecionados artigos em língua inglesa e não foi usada restrição de data de publicação. No entanto, foi dada maior relevância aos artigos mais recentes. Foram também usados alguns artigos relevantes retirados das referências bibliográficas dos estudos encontrados.

Assim, dos estudos pesquisados foram selecionados para discussão nesta dissertação 16 artigos, sendo que 13 são estudos originais e 3 são artigos de revisão.

Resultados

Os artigos analisados após a pesquisa bibliográfica são aqui apresentados por ordem cronológica de publicação (do mais antigo para o mais recente). São apresentados em primeiro lugar os artigos originais e de seguida os de revisão, encontrando-se as principais conclusões de cada estudo resumidas na Tabela 1.

Estudos originais

Craig, 1994 (23)

Com o objetivo de estudar a apresentação clínica da HO em pacientes idosos, foi feita uma investigação em 50 pacientes com idades entre os 63 e os 97 anos com o diagnóstico de HO (definida como uma diminuição da Pressão Arterial sistólica ≥ 20 mmHg). As principais formas de apresentação clínica identificadas foram: quedas ou problemas de mobilidade; confusão mental; ou sintomas cardíacos. Em 66% dos casos a HO foi iatrogénica, estando a polimedicação frequentemente relacionada. As classes medicamentosas mais usadas por estes pacientes foram os diuréticos, benzodiazepinas e antidepressivos.

Kujawa et al., 2000 (24)

Um estudo realizado no *Rush University Medical Center, Chicago* associou o início da terapêutica com Agonistas dopaminérgicos para tratamento da Doença de Parkinson ao desenvolvimento de HO aguda. 29 pacientes (18 homens e 11 mulheres) com idade média de 62.4 ± 10.4 foram incluídos no estudo, após exclusão de 4 que tinham já diagnóstico de HO à priori. Os fármacos administrados nestes pacientes foram Pergolida, Pramipexol e Ropinirol. Foram feitas medições da PA em supina e em ortostatismo de 30 em 30 minutos até 2 horas após a administração. Após análise dos resultados, determinou-se que 34% desenvolveram HO. Não houve evidência que esta fosse despoletada por um dos fármacos em específico. Dos pacientes com critérios de HO apenas 30% apresentaram sintomas como tonturas ou mal-estar geral.

Poon et al., 2005 (25)

Este estudo levado a cabo nos EUA teve como objetivo determinar a prevalência de HO sintomática e assintomática em pacientes com ≥ 75 anos admitidos numa clínica geriátrica e estudar a associação entre HO e o número de medicamentos potencialmente causadores deste síndrome (medicamentos relatados como causadores de HO em pelo menos 1% da população geral). Os medicamentos potencialmente causadores de HO incluídos neste estudo foram: anti-hipertensivos (Hidroclorotiazida e Lisinopril), bloqueadores α -adrenérgicos (Terazosina), diuréticos (Furosemida), antidepressivos (Trazadona, Venlafaxina, Sertralina e Paroxetina) e antipsicóticos (Olanzapina, Risperidona e Quetiapina). Pacientes com disfunção autonómica primária, Doença de Parkinson ou incapazes de fazer o levante foram excluídos deste estudo. No total, foram incluídos 342 pacientes

no estudo, com média de idades de 82 ± 4.7 anos, sendo que 55% tinham HO. Destes, 33% tinham sintomas em ortostatismo como tonturas ou síncope. A prevalência de HO em pacientes a tomar zero, um, dois e 3 ou mais medicamentos potencialmente causadores foi de 35, 58, 60 e 65%, respectivamente. Os fármacos associados à maior prevalência de HO foram a Hidroclorotiazida (65%), Lisinopril (60%), Trazadona (58%), Furosemida (56%) e Terazosina (54%).

Kamaruzzaman et al., 2009 (26)

Kamaruzzaman et al. desenvolveram um estudo para determinar a prevalência de HO associada ao uso de medicação em mulheres idosas britânicas. O conceito de polimedicação neste estudo foi definido como a prescrição de mais fármacos do que os que são clinicamente justificáveis. Foram incluídas no estudo 3775 mulheres com idades entre os 60 e os 80 anos. A prevalência de HO nestes indivíduos foi de 28%, sendo mais frequente em idades mais avançadas e em pacientes com hipertensão de base. Independentemente do diagnóstico de hipertensão ou da terapêutica desta, níveis aumentados de PA estavam fortemente associados a HO ($P<0.001$). Não houve uma correlação direta entre HO e o número total de medicamentos a usar, nem com o conceito de polimedicação usado neste estudo. No entanto, a prevalência de HO era maior quanto maior o número de anti-hipertensores usados (nenhum vs 3 ou mais: OR 2.24, 95% CI 1.47-3.40, $P<0.001$). Esta associação era ligeiramente atenuada após ajustar à idade e comorbilidades. Mulheres com múltiplas comorbilidades tiveram também maior probabilidade de desenvolver HO independentemente da idade e do número ou classe de fármacos usados (nenhum vs 4 ou mais diagnósticos: OR 2.28, 95% CI 1.58-3.30, $P=0.005$).

Mussi et al., 2009 (27)

A síncope causada por HO é um fator de risco importante para quedas que podem ter consequências negativas nos pacientes, principalmente em idosos. Este estudo, realizado em Itália, pretendeu determinar a prevalência de síncope por HO e identificar as características clínicas dos pacientes com mais de 65 anos que sofreram este tipo de síncope. Foram selecionados 259 pacientes >65 anos, com uma média de idades de 79.4 ± 7.1 anos, admitidos no serviço de urgência por síncope. Foi identificada síncope secundária a HO em 32 pacientes (12.4%).

A análise dos resultados mostrou que a síncope secundária a HO era mais frequente nos pacientes com Doença de Parkinson ($P=0.003$) ou outras condições neurológicas ($P=0.042$) (exceto doença isquêmica cerebral). Verificou-se também que a toma de diuréticos ($P=0.049$), nitratos ($P<0.001$) e digoxina ($P=0.018$) era mais frequente no grupo com síncope secundária a HO, e este grupo apresentava também alterações no ECG, nomeadamente no segmento ST e valores maiores do intervalo QT. Na análise multivariada, a Doença de Parkinson foi a única condição independente associada a síncope secundária a HO ($P=0.001$). Constatou-se ainda que o uso de nitratos ($P=0.001$) e diuréticos ($P=0.02$) eram fatores independentes associados a síncope por HO.

Hiitola et al., 2009 (28)

Um estudo de 2009 feito na Finlândia pretendeu investigar alterações posturais na Pressão Arterial e frequência cardíaca, bem como determinar a prevalência de HO e a sua associação à medicação usada por pacientes idosos. A amostra do estudo foi de 653 idosos com ≥ 75 anos. A prevalência de HO foi de 34% (n=220) e, não sendo influenciada pelo género, estava relacionada com o número total de medicamentos de uso regular ($P < 0.05$). A prevalência de apenas HO sistólica foi de 23%, apenas diastólica 4% e HO sistólica e diastólica de 7%, sendo que apenas esta última foi significativamente influenciada pela idade ($P < 0.05$). Neste estudo, nenhum anti-hipertensivo em particular ou outros medicamentos potencialmente causadores de HO (nitratos, bloqueadores α -adrenérgicos, fármacos usados no tratamento da Doença de Parkinson, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos) se associaram a esta síndrome.

Pasiri et al., 2010 (29)

Como referido na Introdução, a Doença de Parkinson é uma das causas neurogénicas de HO. Esta síndrome é muitas vezes subvalorizada e por isso acaba por não ser tratada, culminando com um aumento da incapacidade funcional nestes doentes. Como consequência da HO, os pacientes sofrem frequentemente múltiplas quedas que levam a um aumento da morbimortalidade. O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e os fatores de risco para HO em pacientes com Doença de Parkinson, tratados no *Pharmongkutklao Hospital*, na Tailândia. 82 pacientes (com idade superior a 45 anos, sendo a média de idades de 69 anos) com o diagnóstico de Doença de Parkinson foram seguidos durante um período de 10 meses.

A duração mediana da Doença de Parkinson era de 4 anos e 85% dos pacientes tinham entre grau 1 a 3 na Classificação *Hoehn and Yahr*. 33 pacientes (40.2%) apresentavam HO e 69.7% destes não apresentavam sintomas. Tanto a análise univariável como após ajuste de multivariáveis, a duração da Doença de Parkinson, estádios mais avançados da doença e o uso de Selegilina estavam significativamente associados a HO. A duração mediana da Doença de Parkinson era maior nos pacientes com HO (6 anos) em comparação com o grupo de pacientes sem HO (3 anos) ($P = 0.023$).

Perez-Lloret et al., 2012 (30)

Sendo a HO frequentemente um componente importante em pacientes com Doença de Parkinson, foi desenvolvido este estudo com o objetivo de identificar fatores associados ao desenvolvimento de HO nestes indivíduos. Para isso, selecionaram-se 103 pacientes com idade média de 66 ± 1 anos com diagnóstico de Doença de Parkinson idiopática de 2 Hospitais franceses, sendo posteriormente questionados acerca da presença ou ausência de sintomas de HO. De seguida foram feitas medições da Pressão Arterial em decúbito e 3 minutos após ortostatismo para identificação dos indivíduos com HO, sendo registada a medicação habitual. Dos pacientes selecionados, a média da duração da Doença de Parkinson era de 9 ± 1 anos.

41 (40%) pacientes relataram ter tido sintomas típicos de HO durante a semana anterior, como fraqueza, tonturas, instabilidade postural, sensação de desmaio ou quedas após fazer o levante, e 38 pacientes (37%) preenchem os critérios de HO. Foram identificados vários fatores independentes relacionados com a HO, entre os quais: idade >68 anos [OR, 95% CI = 3.61 (1.31-9.95)], polimedicação definida como a toma de ≥ 5 medicamentos [OR, 95% CI = 3.59 (1.33-9.69)] e a toma de Amantadina [OR, 95% CI = 7.45 (1.91-29.07)] ou diuréticos [OR, 95% CI = 5.41 (1.01-54.76)]. A toma de Entacapone foi identificada como fator protetor [OR, 95% CI = 0.20 (0.05-0.76)].

Gaxatte et al., 2013 (31)

Em 2013 foi publicado um estudo prospetivo que mostrou que o consumo de álcool e o uso de fármacos psicotrópicos são fatores de risco para o desenvolvimento de HO e, consequentemente, estão associados a maior número de quedas em idosos. Os objetivos deste estudo eram calcular a prevalência de HO numa determinada população idosa, bem como estabelecer fatores de risco associados a esta síndrome. Foram incluídos neste estudo 833 pacientes, com idade média de 80.4 ± 7.4 anos que deram entrada no Lille University Hospital em França, por quedas ou em alto risco de queda, e foram posteriormente examinados para a presença de HO.

A presença de HO foi relatada em 23,9% dos pacientes, sendo registada maior incidência no sexo masculino. A análise dos resultados mostrou que a HO se associava frequentemente a depressão ($P < 0.0001$), Diabetes ($P = 0.03$), síndrome parkinsoniano ($P = 0.0002$) e excesso de consumo de álcool ($P = 0.0006$) e tabaco ($P = 0.004$).

Além destas co-morbilidades, o número de fármacos que o paciente tomava estava significativamente associado a HO ($P < 0.0001$). No entanto, neste estudo, o número de agentes anti-hipertensores usados não influenciou o desenvolvimento de HO. Ainda assim, os bloqueadores de canais de cálcio foram associados à presença de HO ($P = 0.02$). A toma de benzodiazepinas ($P = 0.04$), agonistas dopaminérgicos como a L-3,4-dihidroxifenilalanina (Levodopa) ($P = 0.002$) e a toma de pelo menos 1 antidepressivo ($P < 0.0001$), associou-se também positivamente a HO. Os antidepressivos mais frequentemente relacionados com HO foram os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) ($P < 0.0001$), Inibidores de Recaptação de Serotonina-Noradrenalina (IRSN) ($P = 0.002$) e Antidepressivos Tricíclicos ($P = 0.03$). Aparentemente, a toma de Antagonistas do Recetor de Angiotensina (ARAs) foi identificado como fator protetor para HO (OR 0.52, 95% CI: 0.30-0.91).

Huang et al., 2015 (32)

A terapêutica anti-hipertensiva está frequentemente associada a HO e síncope, principalmente na presença de polimedicação e possivelmente, em climas quentes e secos. O objetivo deste estudo (sendo este uma extensão de um estudo anterior feito pelos mesmos autores) foi investigar se o uso contínuo de fármacos anti-hipertensivos nas mesmas doses nos meses de verão e inverno por pacientes residentes no deserto de Sonora (EUA) resultava num aumento dos episódios de síncope durante os meses de verão. Para isso foi feito um estudo de revisão retrospectiva que incluiu 834

pacientes com o diagnóstico de síncope. Foram definidos como “casos” aqueles diagnosticados com síncope nos meses de verão (de maio a setembro) e como “controles” os que apresentavam síncope nos meses de inverno (de novembro a março). Avaliou-se a presença de desidratação, definida clinicamente pela presença de hipotensão marcada com Pressão Arterial Sistólica <100 mmHg, HO, e rácio BUN/Creatinina séricos >20. Foram excluídas todas as outras causas de hipotensão.

Foram identificados 477 “casos” e 357 “controles”. Nos pacientes medicados com anti-hipertensores, houve um número significativamente maior de casos de síncope secundária a desidratação durante os meses de verão (40.5%) em comparação com os meses de inverno (29%) (P=0.04). Não houve diferenças observadas no tipo de medicação anti-hipertensiva usada e a frequência de síncope. O número de anti-hipertensores usados não aumentou os casos de síncope nos meses de verão nem nos de inverno.

Moonen et al., 2016 (33)

Este estudo realizado na Holanda teve como objetivo avaliar o efeito da descontinuação da medicação anti-hipertensiva na HO em pacientes idosos com ligeira disfunção cognitiva. Neste estudo foram selecionados um total de 162 pacientes com ≥ 75 anos com HO, ligeira disfunção cognitiva, medicados com anti-hipertensivos e sem doença cardiovascular relevante. Os participantes foram aleatoriamente separados em 2 grupos na razão de 1:1 para descontinuação ou continuação da terapêutica anti-hipertensiva. Foi avaliada a presença ou ausência de HO ao fim de 4 meses de seguimento.

Os resultados demonstraram que dos 86 pacientes selecionados para descontinuação da terapêutica, 43 (50%) não apresentavam critérios de HO no final deste período, em comparação com os 29 (38%) dos 76 pacientes que mantiveram a medicação anti-hipertensiva [RR 1.31 (95% CI 0.92-1.87); P=0.13]. A análise dos resultados deste estudo mostrou que a probabilidade de recuperação de HO era significativamente mais alta no grupo que fez a descontinuação completa de toda a terapêutica anti-hipertensiva (61%) em comparação com o grupo que manteve essa medicação (38%) [RR 1.60 (95% CI 1.10-2.31); P=0.01].

Press et al., 2016 (34)

Um estudo feito em Israel teve como objetivo avaliar a taxa de HO e fatores associados a esta em pacientes idosos numa unidade geriátrica. Foram para isso incluídos no estudo 571 pacientes com ≥ 65 anos, sendo a média de idades de 83.7 ± 6.1 . Destes, 183 (32.1%) foram diagnosticados com HO.

A análise dos resultados mostrou que a toma de múltiplos fármacos em geral (OR 1.09, 95% CI: 1.03-1.14) e a toma de múltiplos fármacos com potencial para causar HO em particular (OR 1.22, 95% CI: 1.08-1.37) aumentaram o risco de HO após ajuste para a idade, sexo, comorbidades crônicas e Pressão Arterial Sistólica supina ≥ 150 mmHg. Além disso, a toma de bloqueadores α -adrenérgicos (OR 1.82, 95% CI: 1.01-3.16) e bloqueadores dos Canais de Cálcio (OR 1.66, 95% CI: 1.11-2.48) aumentaram também o risco de HO. Outras duas classes de fármacos identificadas como

potenciadoras do risco de HO foram ISRS (OR 2.09, 95% CI: 1.33-3.19) e Antidepressivos Tricíclicos (OR 4.36, 95% CI: 1.85-10.06). Neste estudo concluiu-se também que a adição de 1 fármaco à lista de medicação habitual aumentava o risco de desenvolver HO em 9%. Esse risco aumentava 22% se esse fármaco tivesse potencial para provocar HO. Foi também relatada a associação entre Diabetes *Mellitus* e o aumento do risco de HO (OR 1.50, 95% CI: 1.05-2.15). Não se descobriu uma associação específica entre a idade, o estado funcional e cognitivo, comorbidades ou outras doenças específicas e o desenvolvimento de HO.

Ryan-Atwood et al., 2017 (35)

As quedas são uma causa prevenível de hospitalização, sendo uma das consequências de HO. O objetivo deste estudo feito na Austrália foi investigar se a polimedicação e o uso de medicamentos que possam provocar quedas estavam associados a admissões hospitalares por queda, em comparação com a admissão por outras causas. Foi feito um estudo caso-controlo com pacientes com idade ≥ 65 anos que foram hospitalizados vindos de instituições de cuidados de longa duração (lares). Os “casos” (n=474) eram pacientes admitidos por quedas ou por ferimentos causados por quedas, enquanto que os “controles” (n=168) eram pacientes admitidos por infeções. A polimedicação foi definida como o uso regular de 9 ou mais medicamentos antes da admissão hospitalar, e foram considerados medicamentos potencialmente causadores de quedas os psicotrópicos (analgésicos opióides, antipsicóticos, ansiolíticos, sedativos hipnóticos e antidepressivos) e medicamentos passíveis de provocar HO (vasodilatadores, anti-hipertensivos, diuréticos, bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs/ARAs, antagonistas α -adrenérgicos, agentes dopaminérgicos, antipsicóticos e antidepressivos).

Neste estudo não houve associação entre a polimedicação e as admissões hospitalares por quedas (adjusted OR 0.97, 95% CI 0.63-1.48). Contudo, a relação entre medicação causadora de HO e a admissão hospitalar por queda foi mais forte nos pacientes polimedicados (adjusted OR 1.44, 95% CI 1.08-1.92). Por cada medicamento potencialmente causador de quedas adicional, as admissões hospitalares nos “casos” aumentaram em 16% (95% CI 3-30%). Fármacos que possam causar HO estiveram mais associados a admissões por queda (adjusted OR 1.25, 95% CI 1.06-1.46). O mesmo já não aconteceu com a medicação psicotrópica (adjusted OR 1.02, 95% CI 0.88-1.18).

Artigos de revisão

Lee, 2013 (36)

Este artigo de revisão foi elaborado com o objetivo de investigar a apresentação da HO em populações idosas através da análise de artigos publicados entre 2005 e 2012 em várias bases de dados. O estudo refere que a HO é uma síndrome vulgarmente associada à idade e relacionada com várias outras doenças e com a toma de alguns medicamentos. Vários fármacos se associam frequentemente a esta síndrome, em particular os anti-hipertensores. No entanto, os estudos são muito inconsistentes relativamente a qual o anti-hipertensor específico que mais se associa a HO.

Ainda assim, muitos artigos mostraram que pacientes medicados com diuréticos (Hidroclorotiazida, Furosemida), bloqueadores α -adrenérgicos (Terasozina) e Bloqueadores dos Canais de Cálcio não-diidropiridinas têm maior risco de HO. A Nifedipina está também associada a aumento da excreção noturna de Sódio, o que provoca HO matinal. Outros fármacos que podem provocar HO são vasodilatadores, anti-parkinsonianos, insulina, bloqueadores β -adrenérgicos, IECAs, antipsicóticos, medicamentos potencialmente causadores de neuropatia autonômica (como Amiodarona, Vincristina ou Cisplatina), inibidores da Fosfodiesterase tipo 5 (Sildenafil), nitroglicerina, narcóticos (Morfina) e sedativos.

Dada a presença de múltiplos fatores de risco associados à HO, este artigo refere que esta síndrome deve ser despistada em pacientes mais idosos (pois as próprias alterações fisiológicas da idade propiciam o desenvolvimento de HO), com comorbidades e polimedicados, pois todos estes fatores aumentam o risco de quedas que podem culminar com consequências trágicas.

O artigo refere também que, aos pacientes com HO, deve ser feita uma revisão da terapêutica, principalmente àqueles que transitam de um internamento hospitalar para os cuidados de saúde primários, a fim de evitar iatrogenia desnecessária.

Pepersack et al., 2013 (37)

Outro artigo de revisão publicado em 2013 pretendeu estudar a prevalência e características da HO em pacientes idosos, bem como a relação entre esta síndrome e o uso de medicamentos. Segundo este artigo, a prevalência de HO é muito variável consoante as características dos pacientes em estudo, sendo que em Unidades Geriátricas a prevalência de HO varia entre 30% e 68%. Os fármacos associados ao desenvolvimento de HO foram os psicotrópicos (antipsicóticos, antidepressivos, sedativos) e fármacos com efeito cardiovascular (antihipertensores, vasodilatadores, diuréticos). Além disso, é também referido que características geriátricas como a presença de múltiplas patologias, desidratação e a polimedicação podem estar associadas a HO.

Biaggioni, 2018 (38)

Segundo este artigo de revisão publicado recentemente, a HO é referida como um problema importante, particularmente em idosos com múltiplas comorbidades e polimedicados, sendo um fator de risco independente para quedas, contribuindo para a mortalidade geral. A hipertensão é considerada a comorbidade mais frequentemente associada a HO e a sua presença vai complicar a abordagem destes pacientes, pois o tratamento de uma pode agravar a outra. Contudo há também evidência de que a hipertensão descontrolada pode exacerbar a HO, por isso ambas devem ser tratadas. Este artigo refere que os fármacos de eleição para tratamento da hipertensão nestes pacientes são os ARAs e os Bloqueadores dos Canais de Cálcio. O tratamento da HO em pacientes hipertensos deve ser baseado na retirada de fármacos que podem agravar a HO como a Tansulosina, Tizanidina, Sildenafil, Trazodona ou Carvedilol. Em pacientes com HO e hipotensão pós-prandial, esta pode ser prevenida pelo uso de uma cinta abdominal, sem a necessidade de aumentar a

Pressão Arterial basal. A Pressão Arterial em ortostatismo pode ser aumentada aproveitando o tónus simpático residual com a Atomoxetina, Inibidores de Recaptação de Noradrenalina ou Piridostigmina. Ainda assim, o tratamento destes pacientes pode ser desafiante e a estratégia de abordagem deve-se basear na compreensão da fisiopatologia subjacente.

Tabela 1 - Resumo das principais conclusões dos artigos analisados

Autores, Ano	País	N	Idades (anos)	Principais conclusões
<i>Craig, 1994</i> (23)	Reino Unido	50	≥63	HO iatrogénica tem uma elevada prevalência em pacientes idosos, sendo que as classes de fármacos mais frequentemente associadas são os diurtéticos, benzodiazepinas e antidepressivos.
<i>Kujawa et al., 2000</i> (24)	EUA	29	-	HO aguda está frequentemente associada ao início da terapêutica com Agonistas da Dopamina na Doença de Parkinson. No entanto, raramente provoca sintomas.
<i>Poon et al., 2005</i> (25)	EUA	342	≥75	A prevalência de HO é muito alta em idosos e está significativamente associada ao número de medicamentos potencialmente causadores de HO usados.
<i>Kamaruzzaman et al., 2009</i> (26)	Reino Unido	3775	60 - 80	Hipertensão descontrolada, o uso de 3 ou mais anti-hipertensores e a presença de múltiplas comorbilidades são preditores de HO em mulheres idosas. Não houve uma correlação direta entre HO e o número total de medicamentos a usar.
<i>Mussi et al., 2009</i> (27)	Itália	259	>65	Em pacientes com >65 anos, a Doença de Parkinson e comorbilidades neurológicas estão intimamente relacionadas com síncope por HO. Parece também haver uma relação entre esta síncope e o uso de fármacos vasoativos.
<i>Hiitola et al., 2009</i> (28)	Finlândia	653	≥75	A PA supina é maior em pacientes com HO. Um maior número de medicamentos de uso regular está associado a HO.
<i>Pasiri et al., 2010</i> (29)	Tailândia	82	>45	Os principais fatores associados a HO em pacientes com Doença de Parkinson foram: a presença de Doença de Parkinson de longa duração, um estadio avançado da doença e o uso de Selegilina.
<i>Perez-Lloret et al., 2012</i> (30)	França	103	-	HO está significativamente associada ao aumento da idade, à polimedicação e à toma de Amantadina ou diuréticos. A toma de Entacapone aparentemente diminui o risco de HO. Há baixa concordância entre a HO e a presença de sintomas típicos.
<i>Gaxatte et al., 2013</i> (31)	França	833	-	Em pacientes com HO, além das comorbilidades habitualmente associadas a esta síndrome, foram identificados vários potenciais fatores de risco como o consumo excessivo de álcool, a polimedicação e a toma de pelo menos 1 antidepressivo (particularmente da classe dos ISRS). ARAs identificados como protetores de HO.
<i>Huang et al., 2015</i> (32)	EUA	834	-	Há um maior número de eventos de síncope nos meses de verão, em pacientes que residem em climas quentes e secos e que tomam anti-hipertensores.

Autores, Ano	País	N	Idades (anos)	Principais conclusões
<i>Moonen et al., 2016 (33)</i>	Holanda	162	≥75	Em pacientes idosos com ligeira disfunção cognitiva, HO e medicados com anti-hipertensores, a descontinuação da terapêutica anti-hipertensiva pode aumentar a probabilidade de cura de HO.
<i>Press et al., 2016 (34)</i>	Israel	571	≥65	A polimedicação em geral e a polimedicação por fármacos com potencial para causar HO em particular aumentam o risco de HO, sendo os anti-hipertensores, ISRS e antidepressivos tricíclicos os mais frequentemente associados.
<i>Ryan-Atwood et al., 2017 (35)</i>	Austrália	642	≥65	A polimedicação (definida como a toma de ≥9 medicamentos) não se mostrou como fator de risco independente para admissões hospitalares por queda. No entanto, a toma de fármacos que possam causar HO associou-se a admissões por queda, particularmente nos doentes polimedicados.
<i>Lee, 2013 (36)</i>	EUA	-	-	A prevalência de HO é maior em idosos devido às suas comorbilidades, polimedicação e alterações fisiológicas que ocorrem com a idade.
<i>Pepersack et al., 2013 (37)</i>	Bélgica	-	-	Após confirmação de causalidade entre o uso de medicamentos e o desenvolvimento de HO, a identificação dos fármacos envolvidos pode ser importante para a prevenção de HO e das suas complicações
<i>Biaggioni, 2018 (38)</i>	EUA	-	-	O tratamento de HO em pacientes hipertensos deve-se basear na remoção de fármacos que possam agravar a HO, nomeadamente a Tansulosina, Tizanidina, Sildenafil, Trazadona ou Carvedilol.

Discussão

Após análise dos artigos apresentados, há vários aspetos que devem ser discutidos. Muitos dos estudos analisados associam a HO à presença de múltiplas comorbilidades, sendo comum estes doentes apresentarem como base Doença de Parkinson. Ora, a existência de várias doenças crónicas num paciente idoso vai implicar a prescrição de um maior número de fármacos. Apesar de haver vários artigos que associam a polimedicação ao desenvolvimento de HO (25,28,30,31,34,36-38), verificou-se que em 2 dos estudos (26,35) esta associação não estava presente. Contudo, esta inconsistência entre estas publicações pode ser explicada pelo facto de não haver uma definição consensual para o conceito de polimedicação. Uma meta-análise recente (39) identificou 138 definições para o conceito de “polimedicação”, sendo que a mais frequentemente usada refere-se ao “uso de 5 ou mais medicamentos diariamente”. No entanto, vários autores de artigos aqui expostos utilizam conceitos diferentes.

Press et al. associou a HO à toma de múltiplos fármacos, não especificando o número. Gaxatte et al. e Hiitola et al. referem que pacientes com HO tomam em média um maior número de medicamentos de uso regular. Perez-Loret et al. define polimedicação como a toma de 5 ou mais medicamentos, enquanto que Rayan-Atwood et al. considera 9 ou mais medicamentos. Ainda outra definição é usada por Kamaruzzaman et al., sendo polimedicação considerada a prescrição de mais fármacos do que aqueles que são clinicamente justificados. Outros estudos aqui expostos não apresentam uma definição concreta para este termo. Ainda assim, foram vários os estudos que associaram a HO à toma de múltiplos fármacos que aumentam o risco de HO (25,26,34). Apenas em Gaxatte et al. o número de anti-hipertensores usados não influenciou o desenvolvimento de HO, apesar de serem fármacos frequentemente associados a HO.

Verifica-se também que esta síndrome tem uma maior prevalência em indivíduos mais idosos. Com o aumento da idade ocorrem várias alterações fisiológicas (como diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular periférica) (40) que por si só, modificam a resposta hemodinâmica às alterações posturais. Além disso, como já referido anteriormente, com o aumento da idade há uma maior prevalência de múltiplas comorbilidades que podem condicionar a presença desta síndrome.

Apesar de a prevalência de HO ser tendencialmente maior no sexo masculino (2,31) um dos artigos aponta para que a HO não seja influenciada pelo género (28). O consumo excessivo de álcool e tabaco foi também identificado como fator de risco para o desenvolvimento de HO num dos artigos analisados (31). Embora não sejam uns dos principais fatores associados a esta síndrome, os hábitos etílicos e tabágicos devem ser incluídos na história clínica bem, como incentivada a sua cessação se presentes.

Pela análise dos artigos aqui discutidos, podemos verificar que há uma grande variedade de fármacos que estão envolvidos no desenvolvimento de HO. Os diuréticos são uma das classes mais associadas a HO em vários estudos (23,25,27,30,35-37), particularmente a Furosemida e a Hidroclorotiazida. A diminuição do volume intravascular provocada por estes fármacos pode ser a causa do desenvolvimento de HO nestes pacientes. Uma redução gradual da dose de diuréticos pode ser benéfica nestes pacientes, desde que não descompense a sua patologia de base.

Outra classe de fármacos classicamente associada a esta síndrome são os antidepressivos (23,25,31,34,35,37). São frequentes e variados os efeitos adversos dos Antidepressivos tricíclicos, e por isso, cada vez menos usados no tratamento da depressão major: diminuição do limiar convulsivo, sedação, obstipação e cardiotoxicidade (que inclui HO), entre outros (41). Os ISRS e a Trazadona também se demonstraram como potenciais causadores de HO.

Os antipsicóticos são outro grupo de fármacos associados a vários efeitos adversos, incluindo HO (25,35-37). Os antipsicóticos de 2ª geração (Olanzapina, Risperidona, Quetiapina) estão menos associados a efeitos extrapiramidais relativamente aos de 1ª geração. No entanto, a HO pode ocorrer em ambas as classes destes fármacos, devido ao seu efeito anti-adrenérgico.

Como referido na Introdução, a Doença de Parkinson provoca disautonomia que vai propiciar o desenvolvimento de HO. Além da própria doença, verificou-se que alguns fármacos usados no seu tratamento também se associam a HO. Kujawa et al. associou HO ao início de terapêutica com agonistas dopaminérgicos como a Pergolida, Pramipexol e Ropinirol. Um dos artigos analisados (31) associou também esta síndrome à terapêutica com Levodopa, um pró-fármaco que após descarboxilado forma Dopamina. Assim, era de esperar que a sua administração tivesse um efeito hipertensor como resultado da ativação de recetores α -adrenérgicos a nível vascular. No entanto, de forma contraditória, as principais ações cardiovasculares resultantes da administração de Levodopa são a hipotensão e perturbações de ritmo cardíaco. Em parte, esta hipotensão pode ser explicada pelo seu efeito vasodilatador a nível renal, com conseqüente aumento da taxa de filtração glomerular, aumentando a excreção renal de sódio e reduzindo assim o volume circulatório. Contudo, de forma a que este fármaco atinja o sistema nervoso central, é geralmente administrado concomitantemente com fármacos que inibem a sua descarboxilação periférica, como o Entacapone (inibidor da Catecol-O-Metiltransferase - COMT) ou a Selegilina (inibidor da monoaminoxidase B - MAO-B). É interessante verificar que um dos estudos (29) associou a toma de Selegilina ao desenvolvimento de HO e outro estudo (30) identificou a toma de Entacapone como fator protetor para HO.

Vários bloqueadores α -adrenérgicos também se relacionaram com a HO (25,34-36). Esta relação pode ser explicada pelo seu efeito direto na inibição da vasoconstrição e na diminuição da resistência vascular periférica, provocando redução da PA.

Apesar de Gaxatte et al. (31) referir que o número de anti-hipertensores usados não influenciou a presença de HO, refere também que houve fármacos utilizados no tratamento da hipertensão que condicionaram HO (como os Bloqueadores dos Canais de Cálcio). Outro artigo (28) por sua vez, menciona que o número de medicamentos de uso regular associa-se a HO, apesar de não haver nenhum fármaco em particular associado a este síndrome. Ainda assim, a grande maioria dos estudos relaciona a toma de anti-hipertensores (principalmente se múltiplos) com a HO. As principais classes de anti-hipertensores relacionados são os Bloqueadores de Canais de Cálcio e os Bloqueadores β -adrenérgicos (como o Carvedilol). Esta consequência destes fármacos pode ser explicada pelo seu efeito hipotensor através da vasodilatação sistêmica, coronária e cerebral, bem como pela inibição direta do sistema nervoso simpático (pelos bloqueadores β -adrenérgicos), sistema este envolvido na resposta hemodinâmica adaptativa durante a passagem de decúbito para ortostatismo, como explicado na Introdução.

Apesar de haver grande evidência da relação entre a toma de anti-hipertensores e o desenvolvimento de HO, duas das publicações aqui mencionadas (26,38) afirmam que também a hipertensão descontrolada pode despoletar o aparecimento de HO. Isto significa que esta síndrome pode surgir tanto por excesso de terapêutica anti-hipertensora como por defeito da mesma. Assim, a HO não é uma contraindicação à terapêutica farmacológica da hipertensão arterial, mas caso esteja presente, deve alertar o clínico para que haja um controlo mais rigoroso da dose e do número de agentes a utilizar. Gaxatte et al. identificou a toma e fármacos da classe dos ARAs como fator protetor para HO. Biaggioni refere ainda que os ARAs e os Bloqueadores de Canais de Cálcio são os fármacos de eleição para tratamento de hipertensão arterial na presença de HO.

Conclusão

A HO é uma síndrome com elevada prevalência na população mais idosa, podendo ter diversas etiologias de base. Das causas mais comuns destacam-se as alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento (como a diminuição da sensibilidade do barorreflexo e do Sistema Nervoso Autônomo) e a presença de múltiplas patologias que por sua vez implicam uma polimedicação. A presença de doenças disautonômicas como a Diabetes Mellitus ou a Doença de Parkinson, e a Hipertensão arterial são frequentes nesta faixa etária e podem ser causadoras de HO. Contudo, a própria terapêutica farmacológica destas patologias pode também associar-se a esta síndrome. É por isso necessária uma correta gestão individual de cada paciente, uma vez que tanto o excesso como a falta de terapêutica podem ser prejudiciais para o doente.

A presença de HO é um importante fator de risco cardiovascular e está associada a quedas em idosos. Estas quedas em pacientes mais frágeis, muitas vezes com presença de osteoporose, podem provocar fraturas com necessidade de internamento (que por si só implica um custo evitável ao Serviço Nacional de Saúde) e intervenção cirúrgica que pode agravar o estado funcional do doente. Desta forma, considero que é benéfico o despiste de HO em pacientes idosos com várias patologias, tanto em contexto de internamento como nos Cuidados de Saúde Primários. Além disso, trata-se de um diagnóstico que não implica realização de quaisquer exames complementares de diagnóstico dispendiosos.

A abordagem inicial desta síndrome deve passar pela revisão da terapêutica habitual do doente, podendo ser feito algum ajuste em medicações que se associem frequentemente a HO. A terapêutica anti-hipertensiva deve ser feita com o menor número de agentes anti-hipertensores possível, de forma a que a tensão arterial esteja controlada sem que haja HO. É de salientar que o tratamento desta síndrome deve basear-se na melhoria dos sintomas e não no aumento da PA. As classes farmacológicas preferenciais para pacientes hipertensos com HO são os ARAs e os Bloqueadores de Canais de Cálcio, apesar de também haver alguma evidência da sua associação a esta síndrome. Outros fármacos a ponderar uma eventual redução na dose são os diuréticos, anti-psicóticos, anti-depressivos, agonistas dopaminérgicos e bloqueadores α -adrenérgicos. De sublinhar que as medidas não-farmacológicas, como a passagem gradual e lenta da posição supina ou sentado para ortostatismo, a contração ativa de músculos das pernas e a ingestão de bastante água ao longo do dia, devem ser sempre recomendadas na presença desta síndrome.

Através deste estudo evidenciou-se que a toma habitual de vários dos fármacos acima descritos está relacionada com a presença de HO. Sendo a polimedicação uma situação cada vez mais comum perante o aumento da população envelhecida, a sua presença deve alertar o clínico para evitar as suas consequências. Por sua vez, há necessidade de estabelecer uma definição universal para o conceito de “polimedicação”, de forma a obter resultados mais consistentes nos estudos que possam surgir sobre este tema. Esta pode ser umas das razões para a incoerência entre os artigos

analisados relativamente à associação da polimedicação com a HO. Ainda assim, mais estudos são necessários para se conseguir definir um algoritmo de abordagem mais eficaz para pacientes com HO, principalmente quando múltiplas patologias de base estão presentes num doente polimedicado.

Após a realização deste trabalho, considero que a avaliação do impacto da polimedicação nestes pacientes deverá ser estudada tendo em conta o número total de fármacos que cada paciente toma (tentando chegar a um valor universalmente aceite), mas também o número de fármacos de cada classe (anti-hipertensores; diuréticos; antidepressivos; etc). Desta forma, seria possível clarificar se a medicação de múltiplas patologias em simultâneo está mais ou menos relacionada com HO, do que o uso de vários fármacos potencialmente causadores de HO para apenas uma patologia. Considero também necessário que sejam feitos estudos com amostras maiores.

Bibliografia

1. 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;
2. Arnold AC, Shibao C. Current concepts in orthostatic hypotension management. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(4):304-12.
3. Smith JJ, Porth CM, Erickson M. Hemodynamic response to the upright posture. *J Clin Pharmacol*. 1994;
4. Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts. *Clin Auton Res*. 2004;
5. Borst C, Van Brederode JFM, Wieling W, Van Montfrans GA, Dunning AJ. Mechanisms of Initial Blood Pressure Response to Postural Change. *Clin Sci*. 1984;
6. Fallis A. Harrison's Principles of Internal Medicine. *J Chem Inf Model*. 2015;11(9):1689-99.
7. Low P a. Update on the evaluation, pathogenesis, and management of neurogenic orthostatic hypotension: introduction. *Neurology*. 1995;
8. M.L. M, G. M, R. L, J. S, M.E. T. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med*. 2009;
9. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848-60.
10. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: A population-based study. *Diabetes Care*. 2004;
11. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J*. 2015;
12. Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: A pathophysiological approach. *Circulation*. 2009.
13. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. α -Synucleinopathy phenotypes. *Park Relat Disord*. 2014;
14. Low PA. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis. *Am J Manag Care*. 2015;21(13 Suppl):s248-57.
15. Baker J, Kimpinski K. Management of Supine Hypertension Complicating Neurogenic Orthostatic Hypotension. *CNS Drugs*. 2017;
16. Schroeder C, Jordan J, Kaufmann H. Management of neurogenic orthostatic hypotension in patients with autonomic failure. *Drugs*. 2013;73(12):1267-79.

17. V. G, L.A. L. Orthostatic Hypotension in the Elderly: Diagnosis and Treatment. *Am J Med.* 2007;
18. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician.* 2011;
19. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Elliott RA, Bell JS. Why is polypharmacy increasing in aged care facilities? The views of Australian health care professionals. *J Eval Clin Pract.* 2016;
20. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Bell JS. Prevalence and Factors Associated With Polypharmacy in Long-Term Care Facilities: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2015.
21. Burgess CL, Holman CDAJ, Satti AG. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust.* 2005;
22. Hilmer SN, Gnjjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2009.
23. Craig GM. Clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J.* 1994;70(827):638-42.
24. Kujawa K, Leurgans S, Raman R, Blasucci L, Goetz CG. Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 2000;57(10):1461-3.
25. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):173-8.
26. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. *Age Ageing.* 2009;39(1):51-6.
27. Mussi C, Ungar A, Salvioli G, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, et al. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(7):801-6.
28. 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.
29. P. S, P. O, K. T, C. U, P. C, Y. C, et al. Orthostatic hypotension: a non-motor complication assessment in 82 patients with idiopathic Parkinson's disease in Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai [Internet].* 2010;93 Suppl 6(May 2014):S93-99. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=21280520>

30. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, Ory F, Spampinato U, Senard JM, et al. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2012;18(5):501-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.01.012>
31. Gaxatte C, Faraj E, Lathuillierie O, Salleron J, Deramecourt V, Paedessus V, et al. Alcohol and psychotropic drugs: risk factors for orthostatic hypotension in elderly fallers. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2013;1-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.82>
32. Huang JJ, Desai C, Singh N, Sharda N, Fernandes A, Riaz I Bin, et al. Summer syncope syndrome redux. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(10):1140-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.05.016>
33. Moonen JEF, Foster-Dingley JC, De Ruijter W, Van Der Grond J, De Craen AJM, Van Der Mast RC. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: The DANTE Study Leiden. *Age Ageing*. 2016;45(2):249-55.
34. Press Y, Punchik B, Freud T. Orthostatic hypotension and drug therapy in patients at an outpatient comprehensive geriatric assessment unit. *J Hypertens*. 2016;34(2):351-8.
35. Ryan-Atwood TE, Hutchinson-Kern M, Ilomäki J, Dooley MJ, Poole SG, Kirkpatrick CM, et al. Medication Use and Fall-Related Hospital Admissions from Long-Term Care Facilities: A Hospital-Based Case-Control Study. *Drugs and Aging*. 2017;34(8):625-33.
36. Lee Y. Orthostatic hypotension in older people. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2013;25(9):451-8.
37. Pepersack T, Gilles C, Petrovic M, Spinnewine A, Baeyens H, Beyer I, et al. Prevalence of orthostatic hypotension and relationship with drug use amongst older patients. *Acta Clin Belg*. 2013;68(2):107-12.
38. Biaggioni I. Orthostatic Hypotension in the Hypertensive Patient. *Am J Hypertens*. 2018;31(12):1255-9.
39. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1-10.
40. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med* [Internet]. 1981;135(6):434-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7336713><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1273316>
41. Guimarães S, Moura D, Silva P. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 6ª ed. Porto Editora; 2014. 165-180 p.

