

## INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À HIPOTENSÃO POSTURAL EM PACIENTES USUÁRIOS DE DOXASOZINA: COMO MANEJAR?

Kalil Gomes Menezes<sup>1</sup>  
Yuri Valentim Carneiro Gomes<sup>2</sup>  
Pedro Victor Cabral de Freitas<sup>3</sup>  
Adriel Ashley de Sousa Alves<sup>4</sup>  
Vane Pinto do Carmo Filho<sup>5</sup>  
José Roberto de Oliveira Braga<sup>6</sup>  
Matheus Lavor Moraes<sup>7</sup>  
Áquila Ronaldi<sup>8</sup>

**RESUMO:** A doxazosina, um bloqueador alfa-1-adrenérgico, é amplamente utilizada no tratamento da hipertensão arterial e hiperplasia prostática benigna (HPB). No entanto, a hipotensão postural (HP) é um efeito colateral comum associado ao seu uso, podendo impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento. O presente trabalho se propõe a avaliar a incidência de hipotensão postural em pacientes tratados com doxazosina e discutir os fatores de risco e estratégias para minimizar esse efeito adverso. Trata-se de revisão de estudos clínicos e meta-análises que investigaram a incidência de hipotensão postural em pacientes em uso de doxazosina, incluindo dados de diferentes populações e dosagens. Viu-se que a doxazosina apresenta uma incidência considerável de hipotensão postural, especialmente nas fases iniciais do tratamento ou após aumentos de dose. Pacientes idosos e aqueles com comorbidades cardiovasculares são mais suscetíveis. Medidas como ajuste de dose gradual e administração noturna da medicação podem ajudar a reduzir a incidência de HP. A hipotensão postural é um efeito colateral relevante no tratamento com doxazosina, requerendo monitoramento e estratégias preventivas para garantir a segurança e eficácia do tratamento.

**Palavras-chave:** Doxazosina. Hipotensão postural. Alfa-bloqueadores. Hipertensão. Hiperplasia prostática benigna.

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>7</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>8</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**ABSTRACT:** Doxazosin, an alpha-1-adrenergic blocker, is widely used in the treatment of hypertension and benign prostatic hyperplasia (BPH). However, postural hypotension (PH) is a common side effect associated with its use and can significantly impact patients' quality of life and adherence to treatment. This study aims to assess the incidence of postural hypotension in patients treated with doxazosin and discuss risk factors and strategies to minimize this adverse effect. This is a review of clinical studies and meta-analyses that have investigated the incidence of postural hypotension in patients taking doxazosin, including data from different populations and dosages. It was found that doxazosin has a considerable incidence of postural hypotension, especially in the early phases of treatment or after dose increases. Elderly patients and those with cardiovascular comorbidities are more susceptible. Measures such as gradual dose adjustment and nocturnal administration of the medication can help reduce the incidence of PH. Postural hypotension is a relevant side effect of doxazosin treatment, requiring monitoring and preventive strategies to ensure treatment safety and efficacy.

**Keywords:** Doxazosin. Postural hypotension. Alpha-blockers. Hypertension. Benign prostatic hyperplasia.

## INTRODUÇÃO

A doxazosina foi o segundo bloqueador de longa ação dos receptores alfa-1-adrenérgicos aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de sintomas urinários associados à hiperplasia prostática benigna (LEPOR; KAZAZI; DJAVAN, 2012). Ao bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos, a doxazosina causa vasodilatação, o que leva à redução da pressão arterial, sendo este um mecanismo que também ajuda a relaxar o músculo liso do colo da bexiga e da próstata, melhorando o fluxo urinário em pacientes com HPB (DOGGRELL, 2004).

Nesse contexto, vale ressaltar que, mesmo apresentando efeito de redução da pressão arterial, o estudo Anti hypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) mostrou que essa classe de medicamento é inferior a outras classes de medicamento no tratamento de hipertensão, indicando a importância de tratar ambas as

condições de forma independente, com os melhores agentes disponíveis (DOGGRELL, 2004). Embora eficaz, um dos principais efeitos colaterais associados ao seu uso é a hipotensão postural (KLONER; JACKSON; EMMICK; MITCHELL *et al.*, 2004), que é uma diminuição anormal na pressão arterial - de pelo menos 20mmHg na pressão sistólica e/ou 10 mmHg na pressão diastólica - dentro de três minutos de pé e a sua prevalência aumenta com a idade, variando de 6 a 68% entre idosos (SATHYAPALAN; AYE; ATKIN, 2011). Devido a isso, sugere-se que a administração de bloqueadores dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos aumenta a incidência eventos adversos, como fraturas de quadril (YOSHIDA; KUDOH; HOMMA; KAWABE, 2011) (YOSHIDA *et al.*, 2011).

Em contrapartida, vale ressaltar que a hipotensão postural pode ser causada também por outras medicações como diuréticos (46%), sendo seguidos pelo uso de sedativos (17,3%), inibidores adrenérgicos de ação central (15,2%), antagonistas adrenérgicos de ação periférica (9,6%) (ALLI; AVANZINI; BETTELLI; COLOMBO *et al.*, 1992). Infere-se que a utilização dessas medicações possui associação com hipotensão postural, mas que também outras medicações podem causar tal evento adverso.

1015

No contexto do uso de bloqueadores dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, a hipotensão postural ocorre devido à inibição destes receptores, que desempenham um papel crucial na regulação do tônus vascular, particularmente em resposta às mudanças de postura (DOGGRELL, 2004). O risco de hipotensão postural é particularmente elevado no início do tratamento, principalmente no primeiro ano, ou após aumentos rápidos de dose, sendo um fator limitante importante na adesão ao tratamento com doxazosina (KAPLAN; LEE; MEEHAN; KUSEK, 2016).

Este artigo revisa a literatura disponível sobre a incidência de hipotensão postural em pacientes tratados com doxazosina, identificando os fatores de risco e discutindo estratégias para minimizar esse efeito adverso e melhorar os desfechos clínicos.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura focando em publicações científicas de periódicos indexados. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 30 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, LILACS e Web of Science. As estratégias de busca utilizadas foram: ("Doxazosin" OR "Alpha-1 Blockers" OR "Adrenergic Antagonists") AND ("Postural Hypotension" OR "Orthostatic Hypotension") AND ("Incidence" OR "Prevalence" OR "Risk Factors"). Após a pesquisa, os artigos foram analisados quanto aos títulos e resumos, selecionando os que abordavam a hipotensão postural em pacientes usando doxazosina.

## DISCUSSÃO

### INCIDÊNCIA DE HIPOTENSÃO POSTURAL COM DOXAZOSINA

Estudos clínicos indicam que a incidência de hipotensão postural em pacientes tratados com doxazosina varia consideravelmente, dependendo de fatores como a dose inicial, o regime de titulação e as características da população estudada {Grzeszczak, 2000, Cardura XL--a unique drug formulation--doxazosine administered in a slow-release form (doxazosine GITS);Zhang, 2010, Clinical efficacy of a short-term regimen of Cardura XL on lower urinary tract symptoms and international prognostic scoring system in the treatment of benign prostatic hyperplasia}. Em estudos realizados, a incidência de hipotensão com o uso de doxazosina pareceu estar relacionada à idade, sendo mais prevalente em pacientes com mais de 70 anos {Grzeszczak, 2000, Cardura XL--a unique drug formulation--doxazosine administered in a slow-release form (doxazosine GITS)}; a razão para esses dados pode estar relacionada a um aumento modesto na exposição sistêmica à doxazosina, a uma propensão aumentada à ortostase em idosos ou a uma maior sensibilidade a agentes vasodilatadores em idosos. A HP tende a ser mais prevalente nas primeiras semanas de tratamento, particularmente em doses superiores a 2 mg/dia.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado de dois períodos, conduzido em 18 homens saudáveis de 43 a 69 anos, foi administrado doxazosina 8mg diariamente por no mínimo 7 dias durante 2 períodos de tratamento, associado a placebo ou tadalafila 20mg; nesse contexto, foi evidenciado um aumento da frequência em relação à redução da pressão arterial com a associação tadalafila 20mg + doxazosina 8mg {Kloner, 2004, Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2  $\alpha$ -blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men}.

A hipotensão postural (HP) é um efeito colateral frequentemente observado no uso de doxazosina, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento. Estudos sugerem que esse fenômeno é exacerbado em pacientes idosos devido a uma série de fatores fisiológicos, como a redução da sensibilidade barorreflexa e o comprometimento da função cardiovascular relacionado à idade {Grzeszczak, 2000, Cardura XL--a unique drug formulation--doxazosine administered in a slow-release form (doxazosine GITS);Sathyapalan, 2011, Postural hypotension} A incidência de HP em idosos que utilizam doxazosina é particularmente relevante, dado que essa faixa etária já apresenta uma predisposição natural para quedas e eventos adversos cardiovasculares, aumentando assim o risco de complicações graves associadas à hipotensão.

1017

Além da idade, o regime de titulação da doxazosina desempenha um papel crucial na incidência de hipotensão postural. O início do tratamento com doses mais elevadas ou a titulação rápida são fatores que aumentam significativamente o risco de HP (DOGGRELL, 2004). Portanto, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa, como 1 mg/dia, e proceder com aumentos graduais conforme a resposta clínica do paciente. Essa abordagem pode minimizar os efeitos ortostáticos e melhorar a tolerabilidade da medicação.

Outro aspecto importante é a combinação de doxazosina com outras terapias, como os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), por exemplo, a tadalafila. A combinação dessas terapias tem sido associada a uma maior incidência de HP, conforme demonstrado no estudo

realizado por Kloner et al. (2004), onde a associação de doxazosina 8 mg com tadalafila 20 mg resultou em uma redução significativa da pressão arterial em homens normotensos. Esses achados indicam que a coadministração de doxazosina com outros agentes vasodilatadores deve ser realizada com cautela, e a monitorização rigorosa da pressão arterial é essencial para prevenir episódios de hipotensão grave.

### **Estratégias de Manejo da Hipotensão Ortostática em pacientes usuários de doxazosina**

A melhor abordagem para o manejo da hipotensão postural relacionada ao uso de doxazosina envolve uma combinação de medidas não farmacológicas ou alterações no uso da droga.

Primeiramente, é essencial ajustar a dose de doxazosina para minimizar os efeitos ortostáticos. Iniciar com uma dose baixa, como 1 mg/dia, e aumentar gradualmente conforme necessário pode ajudar a reduzir a incidência de hipotensão ortostática {Babamoto, 1992, Doxazosin: a new alpha 1-adrenergic antagonist}. Além disso, a monitorização regular da pressão arterial, especialmente após mudanças de dose, é crucial para a detecção precoce de HP e ajuste do tratamento conforme necessário.

1018

Nesse contexto, as medidas não farmacológicas são a primeira linha de tratamento e incluem: evitar mudanças bruscas de posição corporal, elevar a cabeceira da cama durante o sono, manter hidratação adequada com líquidos e sal, se não contraindicado, utilizar roupas compressivas, como meias de compressão e cintas abdominais, e realizar manobras físicas, como cruzar as pernas e agachar {Lahrman, 2006, EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension}.

Além disso, a administração da dose diária única de doxazosina à noite pode reduzir a ocorrência de hipotensão postural ao permitir que os níveis plasmáticos máximos ocorram durante o sono, minimizando os efeitos durante a atividade diurna. Caso o paciente não responda às medidas farmacológicas, a redução da dose ou a mudança para formulações de

liberação sustentada, ou mesmo para outras classes de medicamentos, podem levar a menos efeitos colaterais hipotensivos {Oldenburg, 2002, Treatment of orthostatic hypotension}.

Outra estratégia que pode ser considerada é a substituição da doxazosina por outros alfa-bloqueadores que possuam um perfil de segurança mais favorável em relação à hipotensão postural. Medicamentos como a tamsulosina, por exemplo, têm menor afinidade pelos receptores alfa-1 nos vasos sanguíneos, resultando em uma menor incidência de hipotensão ortostática (YOSHIDA et al., 2011). Essa mudança de terapia pode ser particularmente útil em pacientes que continuam a experimentar sintomas de hipotensão postural apesar de todas as medidas de manejo anteriormente descritas.

Além das abordagens mencionadas, é importante educar os pacientes sobre os sintomas da hipotensão postural e as medidas que podem ser tomadas para minimizar o risco de quedas e outros eventos adversos. Orientar os pacientes a levantar-se lentamente de posições sentadas ou deitadas, reconhecer os primeiros sinais de tontura ou fraqueza, e a reportar qualquer episódio de síncope ou queda ao médico são medidas fundamentais para o manejo efetivo da condição (BLONDE et al., 2022).

1019

Em casos mais graves, onde a hipotensão postural persiste e interfere significativamente na qualidade de vida do paciente, pode ser necessário considerar a interrupção da doxazosina e o uso de terapias alternativas para o manejo da hipertensão ou da hiperplasia prostática benigna. Nessas situações, o envolvimento de uma equipe multidisciplinar, incluindo cardiologistas e geriatras, pode ser benéfico para a escolha do tratamento mais adequado (KAPLAN et al., 2016).

Finalmente, a pesquisa contínua e a monitorização pós-comercialização dos efeitos adversos da doxazosina são essenciais para refinar as estratégias de manejo e garantir que as recomendações clínicas sejam baseadas nas evidências mais atuais. A individualização do tratamento, combinada com uma vigilância rigorosa dos efeitos colaterais, permanece o pilar central para a segurança e eficácia no uso da doxazosina.

## CONCLUSÃO

A revisão da literatura demonstrou que a incidência de hipotensão postural é um efeito adverso comum, mas gerenciável, associado ao uso de doxazosina. Sabe-se que ela ocorre especialmente em pacientes idosos, fases iniciais do tratamento e durante aumentos de dose. Este efeito adverso pode comprometer a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes, além de aumentar o risco de queda em uma população vulnerável. Compreender a incidência e os fatores de risco associados a este efeito adverso é essencial para otimizar o manejo clínico e melhorar a adesão ao tratamento. A identificação precoce de fatores de risco e a implementação de medidas não farmacológicas são essenciais para minimizar a ocorrência de hipotensão postural, garantindo assim um tratamento mais seguro e eficaz. Além disso, medidas como titulação gradual e administração noturna podem ajudar a mitigar os riscos e garantir que os benefícios terapêuticos da doxazosina sejam alcançados de forma segura.

## REFERÊNCIAS

ALLI, C.; AVANZINI, F.; BETTELLI, G.; COLOMBO, F. *et al.* Prevalence and variability of orthostatic hypotension in the elderly. Results of the 'Italian study on blood pressure in the elderly (SPAA)'. **European heart journal**, 13, n. 2, p. 178-182, 1992.

DOGGRELL, S. A. After ALLHAT: doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 5, n. 9, p. 1957-1964, 2004.

KAPLAN, S. A.; LEE, J. Y.; MEEHAN, A. G.; KUSEK, J. W. Time course of incident adverse experiences associated with doxazosin, finasteride and combination therapy in men with benign prostatic hyperplasia: the MTOPS trial. **The journal of urology**, 195, n. 6, p. 1825-1829, 2016.

KLONER, R. A.; JACKSON, G.; EMMICK, J. T.; MITCHELL, M. I. *et al.* Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2  $\alpha$ -blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. **The Journal of urology**, 172, n. 5, p. 1935-1940, 2004.

LEPOR, H.; KAZAZI, A.; DJAVAN, B.  $\alpha$ -Blockers for benign prostatic hyperplasia: the new era. **Current opinion in urology**, 22, n. 1, p. 7-15, 2012.

SATHYAPALAN, T.; AYE, M.; ATKIN, S. Postural hypotension. **BMJ**, 342, 2011.

YOSHIDA, M.; KUDOH, J.; HOMMA, Y.; KAWABE, K. Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Clinical interventions in aging**, p. 161-172, 2011.