CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XVIII

Capítulo 9

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA: UMA ETIOLOGIA FREQUENTE

VINÍCIUS GOLDSCHMIDT[1]
DIÓGENES WILLIAM DE PAULA[1]
KAIO SATO DE ALMEIDA[1]
BRUNA DAROS SILVEIRA[1]
ISADORA TURATTO FREITAS[1]
ELISA ALBUQUERQUE GAY[1]
JÚLIA MARIN RAMPAZZO[1]
TOMÁS RODRIGUES BIGOLIN[1]
LUIZ EDUARDO SANTI DOS SANTOS[1]
MAURÍCIO KÖNIG LUZ[1]
ROBERT LUÍS KERN[1]
ANDRÉ LUIZ PICOLOTO[1]
BRUNO BRKANITCH POSSEL[1]
LETÍCIA ESMÉRIO OLMEDO[2]

1. Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF).
2. Discente – Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Palavras-chave
Hipertensão; Síndrome Hipertensiva; Hipertensão Essencial.

DOI 10.59290/978-65-6029-190-4.9

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial secundária (HS) ocorre quando há uma patologia específica que leva ao aumento dos níveis pressóricos, cujos valores preenchem critérios diagnósticos de hipertensão arterial sistêmica (HAS), e, quando a determinada causa é manejada, os valores pressóricos se normalizam. A maioria dos pacientes com diagnóstico de HAS não é avaliado quanto à possibilidade de alguma causa de HS. Não há estudos que avaliem em grandes grupos a prevalência de HS, mas estima-se a prevalência em torno de 10% dos casos diagnosticados como HAS, podendo chegar a 50% entre aqueles pacientes com dificuldades no tratamento pressórico. Dentre as principais etiologias de HS, destacam-se os distúrbios endócrinos e renais e as malformações congênitas (ROSSI *et al.*, 2020; SIRU *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo é descrever a avaliação clínica, os métodos diagnósticos e as terapias para o manejo das principais etiologias de HS.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa acerca do tema HS, realizada entre outubro e novembro de 2024. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, revisões de literatura e metanálises publicados no período de 2019 a 2024, que abordam doenças que cursam com a condição estabelecida. As bases de dados contempladas neste trabalho foram PubMed e SciELO, sendo a terminologia utilizada para a busca: hipertensão arterial secundária, secondary high blood pressure, secondary hypertension, rastreio de hipertensão secundária, screening for secondary hypertension. As *guidelines* das seguintes sociedades também foram utilizadas: Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), American Heart Association (AHA) e European Society of Cardiology (ESC). Foram considerados artigos publicados em língua inglesa e portuguesa.

Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, disponibilizados somente na forma de resumo, bem como aqueles que não abordaram diretamente a proposta estudada e que não atendiam os demais critérios de inclusão. Após análise dos estudos, restaram 14 estudos que foram submetidos à leitura minuciosa. Os resultados foram apresentados em quadros e de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando a Introdução à Hipertensão Arterial Secundária e as Causas de Hipertensão Arterial Secundária, sendo essa dividida nos seguintes tópicos Hiperaldosteronismo Primário, Hipercortisolismo, Feocromocitoma, Apneia Obstrutiva do Sono, Coarctação de Aorta, Doença Renal Parenquimatosa, Hipertensão Renovascular e Doenças da Tireoide.

RESULTADOS

Foram identificadas oito principais causas de HS, as quais estão especificadas a seguir.

Avaliação inicial da hipertensão arterial secundária

As principais diretrizes de Cardiologia diferem nas recomendações de rastreio de HS, mas, em geral, dentre os pacientes com HAS,os seguintes achados são candidatos à avaliação de HS. O **Quadro 9.1** reúne as principais indicações de rastreio de HS.

Os níveis pressóricos em pacientes com HS costumam ser mais elevados que entre aqueles com hipertensão essencial. Esse fato pode levar a lesões de órgão-alvo de forma mais precoce e mais acelerada. Por causa disso, o acompanhamento clínico dessas possíveis lesões - renais,

oftalmológicas e cardíacas-, deve ser realizado de forma ativa. Diversas patologias podem levar à HS (**Quadro 9.2**). Ao longo do capítulo as seguintes causas serão abordadas, por sua maior prevalência e achados clínicos.

Quadro 9.1 Indicações de rastreio de HS

Aumento dos níveis pressóricos antes dos 40 anos
Início abrupto de hipertensão arterial sistêmica
Piora súbita dos níveis pressóricos em pacientes com bom controle prévio
Urgência ou emergência hipertensiva
Hipertensão resistente ou refratária
Lesão de órgão-alvo desproporcional aos níveis pressóricos
Hipertensão arterial e hipocalemia
Hipertensão arterial e altos níveis de creatinina após início de fármaco que atua no sistema renina angiotensina aldosterona
Hipertensão arterial associada à cefaleia e a palpitações
Hipertensão arterial e achados clínicos compatíveis com apneia obstrutiva do sono

Fonte: Adaptado de SIRU *et al.,* 2021.

Quadro 9.2 Principais etiologias de HS

Hiperaldosteronismo primário
Hipercortisolismo
Feocromocitoma
Apneia obstrutiva do sono
Coarctação de aorta
Doença renal parenquimatosa
Hipertensão renovascular
Doenças tireoidianas

Fonte: Adaptado de SIRU *et al.,* 2021.

Os pacientes com suspeita de HS devem ser avaliados quanto às principais causas, como apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo, hipertensão renovascular e doença renal parenquimatosa. Outras causas menos prevalentes dentre as citadas, como feocromocitoma e coarctação de aorta, devem ser avaliadas se forem identificados sinais e/ou sintomas clínicos que possam explicar a causa.

Dentre essas causas de HS, pode-se lançar mão do tratamento farmacológico, cirúrgico, endovascular ou do uso de dispositivos. No momento da confirmação da etiologia da HS, o tratamento direcionado já é indicado, visando diminuir as complicações dos altos níveis pressóricos e da doença de base a longo prazo (ROSSI *et al.*, 2020; SIRU *et al.,* 2021).

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário (HP) corresponde a um grupo de doenças cuja produção de aldosterona é inapropriadamente elevada para o nível de sódio plasmático, relativamente autônoma em relação aos seus mecanismos de regulação e não suprimível pela ingestão de sódio. Nas suas formas mais comuns, o excesso de secreção de aldosterona é devido a um adenoma primário ou à hiperplasia idiopática do córtex das glândulas adrenais.

O HP é a forma mais comum de hipertensão arterial secundária curável e está associada com um número excessivo de lesões de órgão-alvo relacionadas ao alto nível pressórico em comparação com a hipertensão essencial. Por isso, em pacientes com suspeita de hipertensão secundária, o rastreio para HP é fundamental. Deve-se suspeitar da existência de HP como causa da hipertensão num paciente com hipocalemia inexplicável ou induzida por diuréticos, identificação de um nódulo na glândula suprarrenal ou familiares de 1º grau com HP. É importante frisar que, apesar da hipocalemia ser uma manifestação clínica muito sugestiva de HP, está presente em aproximadamente 40% dos casos. As manifestações clínicas estão sumarizadas a seguir (**Quadro 9.3**).

Quadro 9.3 Apresentação clínica do hiperaldosteronismo primário

Hipertensão arterial sustentada maior que 150/100 mmHg em pelos menos três medidas em dias diferentes
Hipertensão resistente a três drogas anti-hipertensivas convencionais, incluindo um diurético
Hipocalemia espontânea ou induzida por diurético
Incidentaloma adrenal e hipertensão
Apneia obstrutiva do sono
História familiar de hiperaldosteronismo primário
Acidente vascular cerebral em menores de 40 anos
Fibrilação atrial não explicada por outras causas
Lesões de órgão-alvo

Fonte: Adaptado de ROSSI *et al.*, 2020.

De acordo com as *guidelines* da Endocrine Society, o diagnóstico de HP envolve três etapas sequenciais: rastreio, testes confirmatórios e diferenciação do subtipo. Estudos de imagem da suprarrenal devem ser protelados até ser confirmada a produção inadequada de aldosterona.

O teste de rastreio do HP mais consensual, por ser o mais sensível, é a medição da razão entre a concentração plasmática de aldosterona e a atividade da renina plasmática. O teste é considerado positivo se essa razão for superior a 30 (ng/dL por ng/mL/h), podendo variar conforme o laboratório. Para o teste de rastreio ter validade, é fundamental uma preparação adequada (**Quadro 9.4** e **Quadro 9.5**). Se o rastreio for inconclusivo ou negativo, mas existir elevada suspeita clínica, este deve ser repetido.

O uso de testes confirmatórios, como o teste oral de sódio, o teste de infusão de sódio, o teste do captopril e o teste da fluodrocortisona e sal, continua controverso. Suas evidências são baseadas em premissas não comprovadas que a secreção de aldosterona deveria ser completamente independente da renina e da angiotensina II. Por isso, para elucidação diagnóstica em pacientes com a razão aldosterona/renina superior a 20,6 (elevação limítrofe) é necessária a realização de uma tomografia computadorizada (TC) de abdômen.

Quadro 9.4 Recomendações antes da coleta sanguínea

Corrigir hipocalemia
Não restringir ingestão de sódio
Suspender espironolactona, amiolorido, triantereno e diuréticos não poupadores de potássio pelo menos 4 semanas antes
Evitar a utilização de fármacos do sistema renina angiotensina aldosterona, bloqueadores de canal de cálcio pelo menos duas semanas antes
Controle da pressão arterial deve ser feito com fármacos que não interfiram no sistema renina angiotensina aldosterona

Fonte: Adaptado de COSTA & LEITÃO, 2021.

Quadro 9.5. Recomendações para a coleta sanguínea

Realizar pela manhã
Paciente acordado há pelo menos duas horas
Em repouso, posição sentada, há pelo menos cinco minutos

Fonte: Adaptado de COSTA & LEITÃO, 2021.

De forma sumarizada, em pacientes com doença unilateral, a adrenalectomia videolaparoscópica pode ser ofertada, uma vez que consta com resultados muito satisfatórios. No entanto, se os pacientes não apresentarem critérios para cirurgia ou rejeitarem essa opção, deve ser proposto tratamento médico com um antagonista dos receptores dos mineralocorticoides, como a espironolactona. Nos pacientes com doença bilateral está recomendado o tratamento clínico, visando manejo dos níveis de pressão arterial e a normocalemia (COSTA & LEITÃO, 2021; ROSSI *et al.*, 2020).

Feocromocitoma

Feocromocitoma é o nome dado a tumores da medula adrenal produtores de catecolaminas. Tumores extradrenais produtores de catecolaminas são chamados de paragangliomas. Os fe-

ocromocitomas são causas raras de HS, respondendo por cerca de 1% dos pacientes com altos níveis pressóricos de etiologia secundária. Dentre os pacientes com adenoma adrenal, cerca de 7% possuem feocromocitoma. Os feocromocitomas podem ser esporádicos ou associados a síndromes genéticas, como doença de von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e neoplasia endócrina múltipla (ROSSI *et al*., 2020; CORNELIUS *et al*., 2023).

Os sintomas decorrentes do feocromocitoma ocorrem pela secreção das catecolaminas, pelo crescimento tumoral ou pelos sintomas compressivos, estes menos comuns. Apesar de raros, os feocromocitomas apresentam manifestações clássicas. Dentre os principais sintomas estão palpitações, cefaleia, sudorese e picos pressóricos alternados com momentos de pressão arterial dentro da normalidade.

A avaliação inicial do feocromocitoma consiste na dosagem de metanefrinas séricas e/ou urinárias e de catecolaminas séricas e/ou urinárias. Por causa do custo inferior, indica-se iniciar a investigação com a dosagem de metanefrinas urinárias de forma isolada ou associada às catecolaminas urinárias (BARROSO *et al*., 2021; ROSSI *et al*., 2020).

Após a confirmação de altos níveis circulantes de catecolaminas, o próximo passo da avaliação desses pacientes é determinar a localização do tumor. Para isso, pode-se utilizar a TC de abdômen e, de preferência, a RM. A RM é superior à TC para a localização de paragangliomas e tumores metastáticos. Outros métodos de imagem que podem ser utilizados, especialmente para tumores extradrenais, são a cintilografia e o PET-CT, embora menos disponíveis.

O único tratamento eficaz disponível atualmente é a excisão cirúrgica da lesão. Esses pacientes necessitam fazer um preparo pré-operatório, visando reduzir o risco de crise adrenal durante o transoperatório. Para isso, devem fazer uso de alfa-1-bloqueadores por pelo menos 14 dias anteriores à data da cirurgia, sendo a fenoxibenzamina a droga com melhores resultados. O consumo de sal e de água não deve ser alterado no pré-operatório, evitando hipovolemia.

A ressecção cirúrgica leva à remissão dos sintomas e normalização dos valores pressóricos já no pós-operatório imediato. Esses pacientes devem ser considerados para avaliação genética, independentemente da idade e da localização da lesão, para aconselhamento familiar. Feocromocitomas com componente maligno devem ser tratados com quimioterapia sistêmica associada ou não à radioterapia a depender da localização do tumor, obedecendo preceitos oncológicos do manejo dessas neoplasias (ROSSI *et al*. 2020; CORNELIUS *et al*., 2023; BARROSO *et al*., 2021).

Hipercortisolismo

O hipercortisolismo é definido por uma evidência bioquímica de secreção anormal de cortisol e uma de suas apresentações mais clássicas é através da síndrome de Cushing (SC) caracterizada pelas consequências sistêmicas da exposição prolongada a níveis anormalmente altos de glicocorticoides, como obesidade central, hipertensão, estrias rubras, giba de búfalo, miopatia proximal e hipertricose (SILVA *et al.*, 2020; GIOVANELLI *et al.*, 2021; FAVERO *et al.*, 2022).

A doença de Cushing (DC) é o nome dado para o excesso de produção endógena de glicocorticoides causada pela hiperprodução pituitária de corticotropina (ACTH). Além disso, a SC pode ter origem adrenal (adenoma secretor de cortisol, hiperplasia adrenal macro ou micronodular, carcinoma adrenal), sendo, independente

de uma hipersecreção de ACTH e pelo uso exógeno de corticoides (SILVA *et al.*, 2020; GIOVANELLI *et al.*, 2021).

A SC é uma causa incomum de hipertensão secundária. Em clínicas ambulatoriais gerais, a prevalência de SC é de cerca de 0,5% na população hipertensiva e < 1% em pacientes com hipertensão resistente. Por outro lado, o uso de glicocorticoides exógenos é muito mais prevalente (CORNELIUS *et al*., 2023).

O cortisol atua diminuindo elementos vasodilatadores como óxido nítrico, prostaciclina, prostaglandinas e calicreínas. Além disso, o cortisol aumenta a endotelina-1, um peptídeo que causa vasoconstrição potente, estimula a retenção de sódio por meio da ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e aumenta a produção hepática de angiotensina. Estes fatores contribuem para o aumento dos valores pressóricos. Conjuntamente, o excesso de cortisol pode aumentar a produção de catecolaminas por meio de seu efeito nas células cromafins suprarrenais (FAVERO *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2020).

Diante da suspeita de SC, deve-se confirmar os altos níveis de cortisol circulante por meio da positividade para dois dos seguintes três testes: cortisol salivar noturno, cortisolúria de 24 horas e cortisol matinal após uso de dexametasona 1 mg às 23h do dia anterior. Após a confirmação de SC, deve-se solicitar o ACTH para definir a origem do estímulo (SILVA *et al.*, 2020).

Valores de ACTH < 10 pg/mL indicam hipercortisolismo independente de ACTH, sugerindo etiologia adrenal. Esses pacientes devem ser investigados com TC ou ressonância magnética dedicada das glândulas suprarrenai.

De outra forma, valores de ACTH > 20 pg/mL indicam DC. Nesse caso, é recomendado realizar TC ou RM de crânio. O adenoma hipofisário é a causa mais comum de DC, e a observação de uma massa hipofisária > 10 mm apoia o diagnóstico de DC. No entanto, a imagem hipofisária normal não pode descartar DC, pois até 40% dos adenomas hipofisários não são vistos na RM de crânio.

Além disso, cerca de 12% dos pacientes com SC dependente de ACTH apresentam outras etiologias para o hipercortisolismo, etiologia esta chamada de secreção ectópica de ACTH. O tumor carcinoide do pulmão, o tumor de células das ilhotas pancreáticas, o carcinoma medular da tireoide, o tumor de pequenas células do pulmão e o tumor tímico são exemplos de neoplasias produtoras de ACTH que podem levar à SC (CORNELIUS *et al*., 2023).

A primeira medida da intervenção é garantir que o paciente não está consumindo corticoide exógeno.

Na DC, a ressecção transesfenoidal do tumor é o tratamento de primeira linha. Nas secreções ectópicas de ACTH, o tratamento é direcionado à causa, como o tratamento da neoplasia de pulmão, a depender de características e estadiamento da doença.

Na SC ACTH independente, o tratamento definitivo para adenoma, hiperplasia e carcinoma suprarrenal é, de preferência, cirúrgico (CORNELIUS *et al*., 2023; ROSSI *et al.*, 2020).

Apneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma condição que se caracteriza por episódios recorrentes de cessação do fluxo aéreo decorrente do colapso inspiratório das vias aéreas superiores durante o sono, seguida de uma queda da saturação arterial de oxigênio. Quando se levanta a suspeita de SAOS, é necessário que o paciente realize uma polissonografia noturna, considerada o exame de escolha para diagnóstico.

Nos dias de hoje, já existem evidências suficientes para classificar a apneia obstrutiva do sono como uma possível causa secundária de

hipertensão arterial sistêmica (HAS) e esses dados inicialmente eram apenas de estudos epidemiológicos, com desenhos caso-controle. Em um estudo realizado na Universidade de Wisconsin, 709 indivíduos responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial e estudo de polissonografia. Após 4 anos de seguimento, foi percebida uma associação causal entre a presença de AOS na avaliação inicial e o surgimento de HAS, independente de outros fatores de risco (SALMAN *et al.,* 2020; OU *et al.,* 2023).

A relação entre SAOS e HAS pode ser multifatorial e pode depender de inflamações sistêmicas, estresse oxidativo, fatores vasoativos endógenos, disfunção endotelial, ativação simpática excessiva e desregulação metabólica. Entretanto, a fisiopatologia mais estudada da relação entre as duas doenças se deve ao fato da apneia do sono servir como um molde de ativação do sistema nervoso simpático, com a diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, alteração metabólica e uma hiperresponsividade vascular. Todos esses fatores podem contribuir para a elevação da pressão arterial.

O aumento agudo e crônico do sistema nervoso simpático em decorrência da hipóxia intermitente é um dos mecanismos chaves para elevação da pressão arterial em pacientes com SAOS. Esses pacientes apresentam uma elevação da pressão arterial durante o sono devido à vasoconstrição simpática em resposta a repetidos episódios de hipóxia. O estado hipoxêmico estimula a ação de quimiorreceptores arteriais, resultando em uma maior ativação da atividade simpática. Além disso, a alta ativação simpática se perdura durante o dia, devido a uma adaptação corporal, o que leva ao remodelamento e à resistência vascular (OU *et al.,* 2023).

Outro mecanismo que corrobora com o aumento da pressão em pacientes com apneia do sono é o SRAA. O sistema nervoso simpático interage fortemente com os rins, e consequentemente com nervos renais simpáticos que ativam o SRAA, levando a retenção de sódio e aumento da pressão arterial. Constata-se que o mecanismo SRAA tem papel importante no desenvolvimento da HAS resistente, devido a altas concentrações de angiotensina II e aldosterona nos pacientes (SALMAN *et al.,* 2020; OU *et al.,* 2023).

A primeira linha para o tratamento da hipertensão induzida por apneia do sono é o tratamento das duas comorbidades em conjunto, com o tratamento da SAOS seguido de medicações anti-hipertensivas. Os tratamentos da SAOS incluem ajustes posturais, perda de peso e o uso do *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). O CPAP é um aparelho que fornece fluxo de ar contínuo e com pressão positiva, através de uma máscara nasal ou facial, promovendo a remissão dos eventos respiratórios e, por consequência, uma melhora no sono dos pacientes.

A terapia com CPAP consegue diminuir agudamente a pressão sistêmica durante a noite. Acredita-se que a CPAP consegue diminuir a pressão através da melhora na saturação da oxi-hemoglobina. Estudos observacionais e ambulatoriais de 24 horas demonstraram uma modesta queda na pressão sistólica e diastólica assim que a CPAP foi iniciada.

Entretanto, ainda não há evidências suficientes a respeito do uso a longo prazo da CPAP, devido aos estudos feitos em pacientes previamente controlados da hipertensão.

Devido aos modestos resultados da terapia com CPAP no controle da HAS em pacientes apneicos, abordagens farmacológicas são cruciais para atingir uma pressão controlada em pacientes com SAOS. Em estudo realizado pela European Sleep Apnea Database, 5818 participantes diagnosticados com SAOP e HAS foram

selecionados para documentar a associação entre várias classes de anti-hipertensivos e controle da pressão. O estudo concluiu que a monoterapia com betabloqueador ou em combinação com um diurético foi associada a uma menor pressão arterial (SALMAN *et al.*, 2020).

Um estudo piloto sugeriu que o uso da espironolactona pode melhorar tanto a apneia do sono quanto a pressão arterial. 12 pacientes com SAOS foram instruídos a adicionar a espironolactona a seu tratamento anti-hipertensivo, e foram percebidos níveis menores de pressão diastólica e sistólica logo após o fim do tratamento. Esses resultados foram corroborados por um estudo de caso controle randômico em que 30 participantes com apneia do sono e hipertensão, adicionaram o mesmo medicamento a seu tratamento usual. Após 12 semanas, os níveis de pressão arterial diurna e noturna diminuíram significativamente nos pacientes tratados com o remédio em comparação ao grupo controle.

Tratamentos não invasivos, como mudanças no estilo de vida, foram associadas a melhoras na SAOS e HAS, mas a mudança com maiores resultados ainda é a perda de peso. Um estudo utilizando 181 pacientes com apneia do sono e IMC > 30, comparou as alterações em pressão arterial de pacientes utilizando CPAP, pacientes com protocolo de perda de peso e pacientes com a terapia combinada de ambos. Após 24 semanas, foi observada uma redução significativa na pressão arterial no grupo com terapia combinada quando comparados aos dois restantes. Além do mais, não foi apresentada nenhuma diferença significativa entre o grupo com CPAP e o grupo com o protocolo de perda de peso.

O benefício da perda de peso por intervenção cirúrgica no quadro da apneia do sono foi visto em estudos observacionais, mas estudos mais recentes sugerem que o benefício da intervenção cirúrgica, quando comparado à perda de peso por dieta e exercícios físicos, não é tão alarmante quanto se achava antes. Mesmo assim, a perda substancial de peso em ambos os grupos sugere que a mudança no estilo de vida focada na diminuição de peso deve ser fator fundamental para pacientes com HAS secundária a SAOS (OU *et al.*, 2023).

Doença renal parenquimatosa

Doença renal parenquimatosa é a causa mais comum de hipertensão secundária em crianças e a segunda mais comum em adultos, tendo prevalência de 1,6 a 8% nos pacientes hipertensos. A elevação da pressão ocorre mediante diferentes formas de acometimento renal, como insuficiência renal crônica (em fase dialítica ou não), pós-transplante renal, insuficiência renal aguda, glomerulonefrites, doença renal induzida por drogas e doenças renal policística.

Nesse sentido, a doença renal crônica (DRC), caracterizada pela diminuição lenta e progressiva da taxa de filtração glomerular, tem íntima relação com a hipertensão, pois pode ser tanto uma causa como uma consequência da patologia. O ponto-chave da fisiopatologia da DRC é que pela diminuição da taxa de filtração glomerular ocorre sobrecarga de volume e de sódio no sistema arterial, o que gera aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Esses mecanismos acarretam a hiperatividade do SRAA. Todas essas respostas metabólicas promovem a elevação da pressão arterial. Por outro lado, a pressão alta pode levar a um aumento no calibre dos vasos sanguíneos, incluindo os vasos renais, de forma que a filtração do sangue não ocorra de forma adequada, levando a um quadro de insuficiência renal (PUGH *et al.*, 2019).

Suspeitamos de doença parenquimatosa renal depois de excluídos outros fatores para hipertensão (hipertensão do jaleco branco, pseudo-resistente, falha de tratamento, entre

outras). Para a investigação inicial, além da avaliação da história clínica, devem ser solicitadas análise de urina (proteína, eritrócitos e leucócitos) e dosagem de creatinina sérica. Estão frequentemente presentes nesses pacientes proteinúria, o que permite estratificar o risco e também pode ser usado como marcador de resposta ao tratamento. Para seguimento da investigação, é possível realizar ultrassom renal que pode evidenciar rins pequenos bilateralmente, reforçando o diagnóstico de DRC. Entretanto, cabe destacar que algumas doenças, como diabetes e amiloidose, cursam com rins de tamanho normal (PUGH *et al.*, 2019).

O tratamento não farmacológico deve sempre ser incentivado, com redução da ingesta de sódio, restringindo a aproximadamente 3 g por dia. Em geral, quanto maior a perda de função renal, mais sensível o paciente se torna à restrição sódica. Além disso, a perda de peso é efetiva tanto na redução dos níveis pressóricos como na redução da progressão da DRC.

Usualmente, o tratamento farmacológico é usado em conjunto, uma vez que oferece proteção cardiovascular e renal. Dentre as opções, o bloqueio do SRAA oferece redução dos níveis pressóricos associado à redução da proteinúria, tornando-se a primeira escolha nos pacientes com proteinúria. Também podem ser usados como agentes de primeira linha em pacientes sem proteinúria, mas, nesse grupo, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos devem ser considerados como alternativa à primeira escolha medicamentosa.

Diuréticos são normalmente usados como parte da terapia combinada, oferecendo efeito anti-hipertensivo, cardioprotetor e podendo reverter a noctúria nos pacientes com DRC. Cabe ressaltar que essa classe deve ser evitada em pacientes com rins policísticos. Os betabloqueadores têm efeito cardioprotetor bem definido, apesar de serem pouco utilizados pela preocupação com controle glicêmico, função renal reduzida e acúmulo sistêmico. Os alfabloqueadores são comumente usados em terapia combinada no manejo da hipertensão na DRC, mas não devem ser usados como primeira linha ou em monoterapia. Por fim, outras opções de medicamentos que estão em ascensão nos últimos anos são a finerenona e os inibidores SGLT2, especialmente úteis no manejo de pacientes com DRC e diabetes. O último inibe a absorção de glicose no túbulo proximal gerando glicosúria e aumentando os níveis urinários de sódio, água e ureia por diurese osmótica (PUGH *et al.*, 2019).

Hipertensão renovascular

A hipertensão renovascular (HRV), por definição, é uma condição caracterizada pela elevação dos níveis de pressão arterial de modo a preencher critérios para HAS, decorrente da oclusão ou estenose da artéria renal, reduzindo consequentemente a perfusão renal até atingir níveis capazes de ativar o SRAA, aumentando, assim, a PA. A HRV tem por características alto débito cardíaco e resistência vascular periférica aumentada.

A doença renovascular figura entre as principais causas reversíveis de HAS, ainda que seja responsável aproximadamente 1% dentre todas as causas de HAS (GABB, 2020; ROSSI *et al.*, 2020).

Conforme discutido acima, a fisiopatologia da HRV gira em torno da ativação do SRAA, que ocorre quando o estreitamento/estenose do lúmen da artéria renal, seja em uma delas ou ambas as artérias renais, reduz a perfusão renal até um ponto de corte, normalmente estimado em torno de > 70% de oclusão, ou ainda, pode ser presumido caso haja dilatação pós-estenótica mesmo que em caso de menor grau de estenose. Em decorrência dessa cascata de eventos,

ocorrerá aumento da síntese e liberação de renina pelas células justaglomerulares do(s) rim(ns) acometido(s), a fim de manter a taxa de filtração glomerular (TFG) às custas de uma vasoconstrição das arteríolas pós-glomerulares e simultaneamente pela elevação sistêmica da PA.

Do ponto de vista etiológico, a HRV apresenta duas principais causas, com coortes bem definidas de pacientes, apresentadas a seguir por ordem de frequência: hipertensão renovascular aterosclerótica, que acomete predominantemente homens, idosos, com múltiplos fatores de risco, normalmente compromete principalmente o terço proximal da artéria renal e com taxas de prevalência que podem chegar a 35% em pacientes com sinais de acometimento aterosclerótico multissítio, HRV por displasia fibromuscular, que acomete principalmente crianças e mulheres jovens, de meia idade, possui componente de doença arterial sistêmica e normalmente compromete os dois terços distais da artéria renal, sendo que a primeira compreende cerca de 80% dos casos, enquanto a segunda, 20%. Dentre as causas mais raras de hipertensão renovascular, podemos citar embolias, traumas, compressão extrínseca do pedúnculo renal, tumores, ligadura inadvertida durante cirurgia e arterites (ROSSI *et al.*, 2020; SIRU *et al.*, 2021; BARROSO *et al.*, 2021).

O diagnóstico de HRV pode ser bastante desafiador. As manifestações clínicas da doença renovascular são caracterizadas por padrão de apresentação heterogêneo. Na maioria dos casos, as lesões evoluem com repercussão hemodinâmica mínima, com paciente assintomático, até progredirem para níveis críticos associados à ativação de mecanismos fisiopatológicos hipertensivos e de isquemia renal, normalmente associados à progressão mais crônica.

Ainda assim, dados clínicos obtidos através de anamnese e exame físico devem ser valorizados, uma vez que podem apresentar, em conjunto, índices de suspeição de possíveis portadores, servindo de indicadores de probabilidade de HRV e, a partir disso, conduzindo o rastreamento de casos suspeitos.

Devido à baixa prevalência da doença renovascular como causa secundária de HAS, deve-se levar em consideração a relação custo-benefício para rastreio de novos casos, de modo que a investigação deve ser direcionada a uma coorte populacional de alto risco, de acordo com parâmetros clínicos de seleção, conforme apresentado nos **Quadros 9.6** e **9.7**, que demonstram diferenças e semelhanças entre as principais causas de HRV.

Quadro 9.6 Achados clínicos sugestivos de HRV conforme a etiologia

Displasia fibromuscular	Aterosclerose renal
Início precoce da altos níveis pressóricos	Valores pressóricos elevados em pessoas acima de 55 anos
Sopro abdominal na ausência de doença aterosclerótica ou fatores de risco para aterosclerose	História de aterosclerose em outros territórios
Suspeita de dissecção/infarto da artéria renal	
Presença de displasia fibromuscular em outro território vascular	
História de síndrome coronariana aguda causada por dissecção espontânea de coronária	
Sintomas e sinais típicos de doenças arteriais periféricas	

Fonte: Adaptado de ROSSI *et al*., 2020.

Após seleção minuciosa dos pacientes que serão submetidos à investigação de HRV, com base nos achados clínicos já mencionados, deve-se prosseguir com abordagem ampla, abrangendo testes bioquímicos, incluindo: do-

sagem do nível sérico de potássio, excreção urinária de sódio e potássio de 24 horas, concentração de renina ativa ou atividade de renina plasmática, valores de troponina sérica, concentração plasmática de aldosterona, além de testes instrumentais.

Quadro 9.7 Achados clínicos sugestivos de HRV compartilhados por displasia e aterosclerose

HAS acelerada ou grau 3
HAS resistente
Desenvolvimento de nova azotemia ou piora da função renal após administração de fármacos que atuam no SRAA
Rim atrófico inexplicável ou discrepância de tamanho entre os rins em > 1,5 cm
Edema agudo de pulmão de etiologia desconhecida
Doença arterial coronariana multiarterial
IC de etiologia inexplicada
Angina refratária

Fonte: Adaptado de ROSSI *et al.*, 2020.

Dentre esses últimos, destacam-se: ultrassonografia com doppler renal com avaliação bilateral de índices de resistência arterial renal e de pulsatilidade, tempo de aceleração, velocidade sistólica de pico, razão renal-aórtica, bem como avaliação de sua homogeneidade ao longo das diferentes porções de cada rim. A TC ou a angiografia por ressonância magnética (RNM), também podem ser utilizadas e apresentam igual acurácia, mas maior sensibilidade e especificidade quando comparadas à ultrassonografia.

Recomenda-se proceder com TC se taxa de filtração glomerular (TFG) > 60 mL/min ou RNM se TFG > 30 mL/min. A angiografia de contraste baseada em cateter renal ainda é considerada padrão-ouro, no entanto, não é utilizada de rotina por ser um instrumento diagnóstico invasivo e de alto custo.

O tratamento do quadro de HRV baseia-se na introdução de medidas não farmacológicas e terapia medicamentosa associadas à revascularização da artéria renal acometida, através de angioplastia arterial, podendo ser associada à colocação de *stent*, a depender da etiologia. Em pacientes portadores de HRV aterosclerótica, na maioria dos casos, a angioplastia deve ser realizada com a colocação de *stent*, seguindo as indicações listadas no **Quadro 9.8**. Em contrapartida, em pacientes que têm por etiologia a displasia fibromuscular, o tratamento de primeira linha é a angioplastia de artéria renal sem colocação de *stent*.

Quadro 9.8 Recomendações para uso de stent associado à angioplastia na HRV aterosclerótica segundo a AHA

Um rim viável assintomático com estenose artéria renal (EAR) hemodinamicamente significativa
EAR hemodinamicamente significativa e HAS acelerada, resistente ou refratária
EAR e angina instável
EAR bilateral e DRC
EAR em rim único e DRC
EAR e IC
EAR associada à IC de etiologia inexplicável ou edema agudo de pulmão
Lesões ateroscleróticas em óstio de artérias renais que atendem critérios de intervenção

Fonte: Adaptado de ROSSI *et al*., 2020.

Ademais, outro fator confundidor é a possibilidade de ocorrência simultânea de estenose de artéria renal em pacientes com HAS primária. Nesse cenário, a estenose se dá em decorrência de um processo aterosclerótico acelerado em paciente previamente portador de HAS essencial, de modo que a obstrução do lúmen da artéria renal é insignificante do ponto de vista hemodinâmico. Portanto, a confirmação diagnóstica de HRV deve ocorrer de forma retrospectiva, em que a revascularização da artéria renal obstruída resulte na cura ou melhora da HAS (ROSSI *et al.*, 2020; BARROSO *et al*., 2021).

Com relação aos parâmetros não farmacológicos, deve-se promover mudanças de estilo de

vida de maneira assídua nos pacientes acometidos, com cessação do tabagismo e controle glicêmico, principalmente para os casos por doença aterosclerótica. Atrelado a isso, deve-se prescrever estatinas e antiagregantes plaquetários, salvo pacientes que apresentem contraindicações ao uso dos fármacos. Deve-se utilizar, ainda, fármacos que atuam sobre o SRAA em casos de HRV unilateral para reduzir a hiperfiltração do rim contralateral e a proteinúria como produto da lesão renal.

Em pacientes com displasia fibromuscular como causa de HRV, na ausência de contraindicações, deve-se iniciar terapia antiplaquetária com ácido acetilsalicílico na posologia de 75-100 mg/dia como prevenção de complicações trombóticas, podendo-se utilizar nas primeiras 4 a 6 semanas após o procedimento terapia antiplaquetária dupla. Recomenda-se, após 30 dias da realização da angioplastia, a realização de novo US doppler de artérias, repetindo-o a cada 6 meses por um período de dois anos e, depois, anualmente, para fins de detecção de reestenose em pacientes que foram submetidos à revascularização. Diante disso, evidencia-se a relevância de identificar a HRV enquanto causa relativamente frequente de HS, tendo em vista a chance de reversibilidade do quadro quando manejado corretamente, bem como os riscos inerentes à inércia terapêutica (BHALLA *et al.*, 2022; ROSSI *et al.,* 2020; BARROSO *et al*., 2021).

Tireoidopatias

A hipertensão arterial pode estar presente em 40% dos portadores que apresentam distúrbios da tireoide (hipo ou hipertiroidismo). A correção da disfunção glandular geralmente é responsável pelo controle da pressão arterial. De forma resumida e do ponto de vista cardiovascular, no hipotireoidismo temos uma predominante elevação da PA diastólica principalmente pela vasoconstricção periférica, enquanto no hipertireoidismo temos predominância da elevação da PA sistólica por aumento do débito cardíaco.

O hipotireoidismo como causa de hipertensão é frequentemente negligenciado, mesmo sendo mais comum que o hipertireoidismo, por exemplo. Corresponde como causa de PA elevada em cerca de 3% dos portadores de HAS. É caracterizado como uma deficiência nos hormônios T3 e T4, na doença primária se apresentando como TSH elevado em consequência do *feedback* negativo (SILVA *et al.,* 2020).

No entanto, as manifestações clínicas não são tão óbvias, contribuindo também por ser uma causa menos conhecida de hipertensão. O sinal mais comum é a presença de bradicardia, acompanhada de hipertensão leve e pulso estreito, consequências da diminuição da contratilidade miocárdica e por consequência do débito cardíaco. A elevação da pressão diastólica está presente em aproximadamente 30% dos portadores de hipotireoidismo.

A pressão arterial diminui com a adequada terapia com tiroxina na grande maioria dos portadores de HAS causada pelo hipotireoidismo. Nos pacientes com a forma primária da doença, o alvo do tratamento deve ser a queda do TSH para níveis séricos normais, podendo levar cerca de 3 meses após essa normalização para a hipertensão desaparecer (SILVA *et al.,* 2020; PÓVOA, 2019).

O hipertireoidismo ocorre quando a glândula tireoide produz e secreta de forma inapropriada grandes quantidades de hormônios tireoidianos, sendo que em 80% dos casos a causa dessa condição é a doença de Graves. É caracterizada na imensa maioria dos casos como um TSH sérico baixo com altas concentrações de T4, T3 ou ambos (SILVA *et al.*, 2020).

Partindo de uma análise cardiovascular, pacientes com hipertireoidismo se apresentam com um aumento da frequência cardíaca, da amplitude do pulso e do débito cardíaco. Por isso, o resultado final do excesso de hormônio tireoidiano, tipicamente, é a elevação da pressão arterial sistólica, sendo que esse aumento pode ser bastante dramático em pacientes mais velhos com danos arteriais prévios devido à doença aterosclerótica. Além disso, o hormônio T3 também aumenta a síntese de eritropoietina, que leva a um aumento na massa eritrocitária e um aumento no volume sanguíneo e na pré-carga.

As modalidades de tratamento do hipertireoidismo incluem drogas antitireoidianas, como o propiltiouracil e o metimazol, terapia com radioiodo ou cirurgia. O tratamento da hipertensão secundária ao hipertireoidismo se baseia no alcance do eutireoidismo. Porém o uso de beta-bloqueadores não seletivos, como o propranolol, é frequentemente necessário para controlar a taquicardia e os tremores, uma vez que essa classe atua no bloqueio da conversão periférica do T4 em T3 (SILVA *et al.*, 2020; PÓVOA, 2019).

CONCLUSÃO

Essa revisão abordou os principais tópicos referentes à HS, desde a apresentação clínica ao manejo. Por essa análise, percebe-se que a HS apresenta diversas etiologias e manifestações clínicas. Além disso, a prevalência dessa forma de hipertensão arterial é mais frequente em estudos específicos a cada etiologia do que a prevalência descrita em estudos populacionais para avaliação de hipertensão arterial primária. Logo, percebe-se que muitos desses pacientes não possuem diagnóstico da causa da sua hipertensão.

Por causa disso, a investigação aprofundada dos pacientes com características clínicas e/ou laboratoriais sugestivas de HS é fundamental para o diagnóstico e o manejo da etiologia da HS, visto que nesses casos a intervenção na doença de base é capaz de normalizar os valores pressóricos e reduzir as complicações a longo prazo decorrentes da hipertensão arterial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROSO, W.K.S. *et al*. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 516, 2021. doi: 10.36660/abc.20201238.

BHALLA, V. *et al*. Revascularization for renovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension, v. 79, e128, 2022. doi: 10.1161/HYP.0000000000000217.

CORNELIUS, J.F. *et al.* Endocrine hypertension: the urgent need for greater global awareness. touchREVIEWS in Endocrinology, v. 19, p. 31, 2023. doi: 10.17925/EE.2023.19.2.11.

COSTA, T.F.C. & LEITÃO, D.C.C. Hipertensão secundária: abordagem nos cuidados de saúde primários. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 37, p. 535, 2021. doi: 10.32385/rpmgf.v37i6.12722.

FAVERO, V. *et al*. Pathophysiology of mild hypercortisolism: from the bench to the bedside. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, p. 673, 2022. doi: 10.3390/ijms23020673.

GABB, G. What is hypertension? Australian Prescriber, v. 43, p. 108, 2020. doi: 10.18773/austprescr.2020.025.

GIOVANELLI, L. *et al.* Hidden hypercortisolism: a too frequently neglected clinical condition. Journal of Endocrinological Investigation, v. 44, p. 1581, 2021. doi: 10.1007/s40618-020-01484-2

OU, Y.-H. *et al*. Management of hypertension in obstructive sleep apnea. American Journal of Preventive Cardiology, v. 13, p. 100475, 2023.

PÓVOA, R.M.S. Hipertensão arterial secundária. Revista Brasileira de Hipertensão, v. 26, p. 52, 2019.

PUGH, D. *et al*. Management of hypertension in chronic kidney disease. Drugs, v. 79, p. 365, 2019. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1.

ROSSI, G.P. *et al.* Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. High Blood Pressure Cardiovascular Prevention, v. 27, p. 547, 2020. doi: 10.1007/s40292-020-00415-9.

SALMAN, L.A. *et al*. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. Current Cardiology Reports, v. 22, 2020. doi: 10.1007/s11886-020-1257-y.

SILVA, T. *et al.* Endocrine causes of hypertension. Current Hypertension Reports, v. 22, 2020. doi: 10.1007/s11906-020-01108-3.

SIRU, R. *et al.* Approach to the diagnosis of secondary hypertension in adults. Australian Prescriber, v. 44, p. 165, 2021. doi: 10.18773/austprescr.2021.038.