

# Hipertensão e doenças primárias renais

VIKTORIA WORONIK

*A hipertensão nas doenças renais primárias possui múltiplas causas. Num extremo, quando a perda de função é mais presente, estão as causas relacionadas ao volume e sódio, caracterizando hipertensão sal-sensível. No outro extremo, onde a função está ainda mantida próxima ao normal, estão mais presentes as causas relacionadas à vasoconstrição periférica. No texto descrevemos as vári-*

*as causas aventadas e sua inter-relação nos pacientes com doença renal.*

*Palavras-chave: hipertensão, nefropatia, sal-dependente, vasoconstrição periférica.*

**HiperAtivo 1998;4:253-60**

*Disciplina de Nefrologia — HC-FMUSP*

*Endereço para correspondência:*

*Av. Dr. Arnaldo, 455 — 3º andar — sala 3342 — CEP 01246-903 — São Paulo — SP*

## HIPERTENSÃO E DOENÇAS PRIMÁRIAS RENAIS

A relação entre doença renal e hipertensão, aventada por Richard Bright há 150 anos, foi confirmada com estudos recentes em animais induzidos com nefropatias experimentais várias e mais particularmente redução de massa renal<sup>(1)</sup>, como nos modelos de ablação a 5/6 (Nx). Nesse modelo, verifica-se que a hipertensão não só é desencadeada como mantida pela manobra. E a hipertensão, uma vez instalada, pode ser a causa de lesões agravantes.

Dessa forma, nas doenças parenquimatosas renais que geram hipertensão, os mecanismos de progressão da doença renal são modificados e potencialmente se tornam mais agressivos ao se desencadear a hipertensão<sup>(2)</sup>. As doenças parenquimatosas renais tanto uni como bilaterais são a segunda causa mais freqüente de hipertensão.

### Doença parenquimatosa renal unilateral

As doenças renais unilaterais mais comumente encontradas, quais sejam malformações congênitas, nefropatia do reflexo e pielonefrite bacteriana, podem causar hipertensão. Não há dados precisos de incidência dessas causas de hipertensão. Estudos iniciais sobre a cura da hipertensão em pacientes com nefropatia unilateral pela nefrectomia desses rins foram desapontadores, sugerindo cura em apenas 26% dos pacientes. Esse porcentual de cura ou melhora torna-se mais significativo, atingindo até 50% numa subpopulação de pacientes em que os estudos de função em separado demonstram que o

rim comprometido participa em menos de um quarto da função total<sup>(3)</sup>.

Por outro lado, dados recentes apontam a geração de renina dos rins com doença parenquimatosa, e, portanto, com componente isquêmico, como o fator mais importante para cura ou melhora da hipertensão com a nefrectomia. Assim, alguns relatos demonstram até 90% de melhora da hipertensão em pacientes em que o índice de lateralização da renina de veias renais seja igual ou maior que 1,5<sup>(4)</sup>.

Portanto, mesmo que o procedimento diagnóstico de lateralização de renina não seja de domínio clínico nesses pacientes, aconselha-se restringir a indicação de nefrectomia apenas para os pacientes em que se demonstre evidente isquemia funcional e evidente perda da função desses rins a um quarto do total.

### Hipertensão em pacientes com rim único

Estudos em animais demonstram que a redução da massa renal a 5/6 resulta em hipertensão, proteinúria e desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar e focal<sup>(5)</sup>. O mecanismo proposto, que é o da hiperfiltração dos néfrons remanescentes, com aumento da filtração por néfron, e também da pressão hidrostática intracapilar, seria, inicialmente, compensatório; porém, com o passar do tempo, levaria ao desencadeamento de fatores proliferativos e de fibrose tanto glomerular como intersticial.

O conhecimento desse modelo experimental despertou dúvidas sobre a possibilidade de esses mesmos fenômenos

estarem presentes no rim único por doação ou por nefrectomia de outras causas. Estudos em séries longas de doadores renais demonstram prevalência de hipertensão entre 8,5% e 48% num período de observação de até 12 anos, o que não foi estatisticamente diferente da população controle estudada<sup>(6)</sup>. Portanto, até o momento, admite-se que a nefrectomia unilateral com rim remanescente normal não traz conseqüências malélicas.

Esse mesmo raciocínio não pode ser extrapolado, no entanto, a pacientes com agenesia unilateral, que demonstram incidência de hipertensão entre 25% e 89% nas diversas séries publicadas (Tabela I). Nessa situação, os pacientes se comportam fisiopatologicamente de forma semelhante ao modelo de Nx a 5/6 com desenvolvimento de hipertensão e lesões de glomeruloesclerose segmentar e focal.

à insuficiência renal aguda, assim como na necrose tubular aguda a causa da hipertensão é por expansão aguda de volume secundária à queda de filtração, tanto que a diálise com balanço adequado de sódio normaliza a pressão arterial nesses pacientes.

**Insuficiência renal crônica**

As doenças renais crônicas contribuem com aproximadamente 5% dos pacientes hipertensos. A hipertensão, achado freqüente nas nefropatias crônicas, depende, em alguns casos, do tempo da doença renal e das características da mesma e chega a estar presente em 75% a 80% dos pacientes com insuficiência renal crônica terminal<sup>(9)</sup>. A hipertensão é mais freqüente em doença glomerular crônica do que em rins

**Tabela I. Hipertensão em pacientes com rins solitários.**

Referência	Número de pacientes	Idade/anos	Follow-up/anos	Agnesia unilateral (%)	Nefrectomia unilateral (%)	Doação (%)
Rugiu e cols.	9	42	42	89		
Gutierrez-Millet e cols.	6	37	37	25		
Hakemi	52	25	12,9			48
Weiland	472	34	8,3			8,5
Smith e col.	40	47	11,8		15	

Do exposto, podemos concluir que a agenesia unilateral predispõe à hipertensão e à glomeruloesclerose segmentar e focal, enquanto a nefrectomia por doença renal unilateral ou doação não aumenta o risco de desenvolvimento de hipertensão.

**Lesões variadas**

Algumas doenças, como tuberculose renal, cistos intrarenais e hipoplasia segmentar dos rins, além de infartos renais, podem ser causa de hipertensão. Em algumas situações, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi aventada. Porém, em muitas, não houve essa comprovação, invocando-se a ativação de outros sistemas, como o sistema nervoso simpático<sup>(7)</sup>.

**Insuficiência renal aguda**

Bonomini e colaboradores<sup>(8)</sup>, estudando retrospectivamente 262 pacientes com insuficiência renal aguda, relatam 39% de hipertensão desenvolvida em algum momento da doença. Sabe-se, também, que a hipertensão é mais freqüente na insuficiência renal aguda secundária devido a causas vasculares e glomerulares (até 73% em alguns relatos) do que nas nefrites túbulo-intersticiais agudas e na necrose tubular aguda (com até 15% de prevalência). Nas causas glomerulares, que levam

policísticos ou nefrite intersticial crônica; mesmo nas glomerulopatias, a incidência de hipertensão difere de acordo com as características histológicas da doença. Assim, nas formas membranoproliferativas e esclerosante focal encontra-se maior incidência de hipertensão do que nas formas membranosas e glomerulopatia por IgA (Tabela II).

**Tabela II. Prevalência de hipertensão em doença renal crônica.** <sup>(6)</sup>

Doença	Pacientes com hipertensão (%)
Doenças glomerulares	
— Glomeruloesclerose segmentar e focal	75-80
— Glomerulonefrite membranoproliferativa	65-70
— Nefropatia diabética	65-70
— Nefropatia membranosa	40-50
— Glomerulonefrite proliferativa mesangial	35-40
— Nefropatia IgA	30
— Doença lesão mínima	20-30
Rins policísticos	60
Nefrite intersticial crônica	35

## FISIOPATOLOGIA

A hipertensão em pacientes com doença parenquimatosa tem aspectos variados, desde predominantemente mediada por volume num dos extremos até aspectos mais relacionados à vasoconstrição primária no outro extremo. Portanto, cada paciente reflete uma combinação de elementos de volume e vasoconstrição como causas de sua hipertensão (Tabela III).

A contribuição relativa de cada um desses elementos no desenvolvimento da hipertensão depende da doença renal subjacente, da ingestão diária de sal e da predisposição à hipertensão.

**Tabela II. Prevalência de hipertensão em doença renal crônica** <sup>(6)</sup>

Débito cardíaco	Resistência periférica
Fatores antinatriuréticos	Pressores
— Tromboxane A <sub>2</sub>	— Tromboxane A <sub>2</sub>
— Angiotensina II	— Angiotensina II
— Norepinefrina	— Norepinefrina
— Endotelina	— Vasopressina
Antidiuréticos	— Substância endógena “digitalis-like”
— Vasopressina	
Natriuréticos	Depressores
— PGE <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub>	— PGE <sub>2</sub> PGI <sub>2</sub>
— Cininas	— Cininas
— Peptídeo natriurético atrial	— Peptídeo natriurético atrial
— Substância endógena “digitalis-like”	
— Óxido nítrico	
Sistema nervoso simpático	

### Balanco de sódio

Estudos em animais com nefrectomia subtotal demonstram papel crítico da ingestão de sal no desenvolvimento da hipertensão<sup>(10)</sup>. Assim, animais com 30% da filtração glomerular inicial desenvolvem hipertensão importante com renina baixa quando submetidos a dietas hipersódicas. Tal hipertensão é atenuada quando a ingesta torna-se pobre em sal.

Os estudos mais importantes de hipertensão relacionados a sal e redução de função são de Guyton e colaboradores<sup>(11)</sup>, que estudaram aspectos hemodinâmicos em cães com redução de 70% da massa renal. Nesses animais, a hipertensão atingiu seu máximo no quarto dia por expansão do volume de fluido extracelular e aumento do débito cardíaco quando a resistência periférica ainda não tinha se elevado. Nos 10 dias seguintes a pressão atingia valores altos e estáveis às custas da resistência periférica aumentada, apesar da normalização do débito cardíaco. Embora os mecanismos dessa resistência

periférica aumentada não sejam muito claros, admite-se que estejam relacionados a fatores locais de auto-regulação de fluxo tecidual<sup>(12)</sup>, além da presença de uma substância endógena “digitalis-like”, liberada em situações de expansão do volume de fluido extracelular a fim de estimular a natriurese, mas que, por mecanismos de aumento intracelular de sódio e cálcio, aumenta a resistência periférica<sup>(13)</sup>.

Em humanos, a situação é um pouco mais complexa porque as doenças que levam à perda de função também podem atuar independentemente na atividade simpática renal, na hemodinâmica intra-renal ou na produção de hormônios ou autacóides, como mostrado na Tabela III.

Não obstante, o papel do sódio é muito importante na hipertensão da doença parenquimatosa renal. Grande número de estudos demonstra aumento do sódio total do organismo em pacientes hipertensos com insuficiência renal leve a moderada quando comparados a normotensos com mesmo nível de função renal<sup>(14)</sup>. Em pacientes com doença renal terminal e hipertensão verifica-se aumento do volume plasmático, do volume sanguíneo e do volume de fluido extracelular<sup>(15)</sup>, embora os níveis de hipertensão não sejam correlacionados aos marcadores de volume. Por outro lado, sabe-se que o sal é um fator importante, porém não exclusivo, ligado ao desenvolvimento da hipertensão em insuficiência renal crônica. Estudos em humanos, realizados por Koomans e colaboradores<sup>(16)</sup>, demonstram que o aumento da ingestão de sal num grupo com filtração glomerular entre 22 e 32 ml/min expande o volume de fluido extracelular e provoca hipertensão, tanto mais intensa quanto maior a redução de filtração glomerular. Posteriormente, com o declínio da função renal, a sensibilidade ao sal aumenta e, nesse momento, vemos o paciente vulnerável ao desenvolvimento de edema agudo com pequenas sobrecargas de sal. O papel do sal é bem marcado pela melhora da hipertensão por retirada de volume (sal e H<sub>2</sub>O) por manobras de diálise<sup>(17)</sup>. Portanto, há muitas evidências do papel do sal como fator etiológico na hipertensão dos pacientes com nefropatia parenquimatosa. Em resumo, o balanço de sódio positivo expande o volume de fluido extracelular e causa hipertensão por aumento do débito cardíaco ou resistência periférica, ou ambas.

### Fatores neurogênicos

Vários estudos sugerem a participação do sistema nervoso simpático na gênese da hipertensão em modelos de redução de massa renal. Assim, Vari e colaboradores<sup>(18)</sup> verificaram que a denervação do rim presente num modelo de nefrectomia unilateral reduzia a norepinefrina renal e prevenia a hipertensão. O mesmo fato foi constatado em algumas publicações de modelo de hipertensão 1 rim-1 clip e 2 rins-1 clip.

Em humanos, observou-se que pacientes com leve redução da função renal hipertensos ou normotensos demonstravam limiar diminuído de resposta pressora à infusão de

norepinefrina<sup>(19)</sup>. Foi demonstrada também atividade simpática periférica basal aumentada, por meio de microneurografia, em pacientes com hipertensão e insuficiência renal crônica não-dialítica, quando comparados a normotensos e hipertensos sem insuficiência renal<sup>(20)</sup>. Em pacientes com insuficiência renal terminal é difícil a avaliação da relação entre sistema nervoso simpático e hipertensão pela instalação freqüente de insuficiência autonômica nesses pacientes<sup>(21)</sup>. Apesar disso, algumas evidências falam a favor da relação citada: sensibilidade anormal dos barorreceptores<sup>(9)</sup>, concentração plasmática de norepinefrina elevada antes da diálise<sup>(19)</sup>, queda da pressão arterial por uso de bloqueadores autonômicos em pacientes em diálise<sup>(22)</sup>. É relatada também a presença de descarga simpática pós-ganglionar aumentada. Assim, Converse e colaboradores<sup>(7)</sup> relatam num grupo dialítico maior atividade de descarga simpática nos pacientes com presença de rins, quando comparados àqueles que foram submetidos a nefrectomia bilateral. Esses dados são consistentes com a afirmação de que rins doentes geram hiperatividade simpática aferente.

Em resumo, podemos dizer que em pacientes com insuficiência renal há aumento dos níveis de norepinefrina e de reatividade vascular. Há também hiperatividade do sistema simpático, que se torna mais evidente com redução da função renal.

### Sistema arginina-vasopressina

O papel do sistema arginina-vasopressina na gênese da hipertensão em doença crônica renal não é claro<sup>(23)</sup>. Estudos experimentais sugerem que, em condições de redução da massa renal, o sistema arginina-vasopressina possa contribuir para a hipertensão por causar expansão hipotônica do volume de fluido extracelular por estimulação dos receptores V2 dos túbulos coletores. Estudos de bloqueio do sistema, usando antagonistas do sistema arginina-vasopressina, indicam estimulação dos receptores vasculares V1 nessa situação experimental. Experimentos em humanos, porém, não confirmam esses dados, ficando ainda interrogada a participação do sistema arginina-vasopressina na hipertensão do paciente nefropata.

### Sistema renina-angiotensina

A participação do sistema renina-angiotensina na hipertensão do paciente com nefropatia é contraditória.

Dosagens de atividade de renina plasmática e angiotensina II podem estar aumentadas<sup>(24)</sup>, normais<sup>(25)</sup> e até diminuídas<sup>(26)</sup>. Portanto, a participação do sistema renina-angiotensina nessa situação ocorre em alguns pacientes, aproximadamente 30%, dos quais a maioria se comporta como sal-sensível, ou seja, reduzem sua pressão com a redução da ingestão de sal e/ou com a retirada de volume por meio da diálise. Nos pacientes com a participação do sistema renina-angiotensina, essa situação pode ser diagnosticada e tratada clinicamente pela res-

posta pressórica ao uso de inibidores da enzima de conversão; porém, às vezes, a hipertensão é incontrolável farmacologicamente, necessitando-se até da nefrectomia bilateral para seu controle<sup>(27)</sup>.

### Endotelina

Estudos sobre endotelina e hipertensão nos pacientes com nefropatias são ainda iniciais. Alguns poucos estudos demonstram aumento dos níveis plasmáticos e urinários de endotelina quando comparados a normais<sup>(28)</sup>. Não há, porém, correlação entre esses níveis e os valores pressóricos dos pacientes.

Em conclusão, há poucas evidências até o momento da relação entre endotelina e hipertensão nos pacientes com nefropatia e/ou insuficiência renal.

### Substância endógena “digitalis-like”

Estudos de De Wardener e MacGregor<sup>(29)</sup> apontam para a presença de substância endógena “digitalis-like” liberada em situações de insuficiência renal crônica e hipertensão. Nessa situação, haveria a expansão do volume de fluido extracelular que enviaria um sinal ao hipotálamo, o qual liberaria a substância endógena “digitalis-like”, que inibe a Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase universalmente. Tal substância diminui a reabsorção tubular de sódio, tentando, portanto, antagonizar-se à expansão. Já em tecido muscular liso, a substância endógena “digitalis-like”, ao inibir a Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase, aumenta a concentração de cálcio citosólico por promover a entrada de cálcio através da bomba sódio-cálcio. O aumento do cálcio promove aumento da reatividade vascular e, portanto, da resistência periférica. Alguns modelos experimentais de redução de massa renal confirmam essa hipótese<sup>(30)</sup>.

Já estudos em humanos confirmam apenas parcialmente essa hipótese. Assim, Graves e colaboradores<sup>(31)</sup> identificaram a presença de substância endógena “digitalis-like” no plasma de pacientes com insuficiência renal secundária a doença parenquimatosa renal, porém não conseguiram correlacionar seus níveis plasmáticos aos níveis pressóricos. Outros confirmaram esses achados em pacientes em insuficiência renal crônica dialítica em que a substância endógena “digitalis-like” retornava aos níveis normais nesses pacientes quando submetidos a programa de diálise crônica.

Portanto, embora haja fortes evidências que suportam a existência de uma substância endógena “digitalis-like” em insuficiência renal crônica, cuja teoria está de acordo com a hipótese de “trade-off” (manutenção do balanço de sódio às expensas de aumento da pressão arterial e resistência vascular renal), poucos dados relacionam claramente a substância endógena “digitalis-like” à hipertensão na doença parenquimatosa.

### Eritropoetina

O uso de eritropoetina para tratamento da anemia em in-

suficiência renal crônica e o aparecimento de hipertensão em alguns desses pacientes levou ao questionamento clínico da associação entre os dois fatores. Estudo multicêntrico controlado relata que 21% dos pacientes em hemodiálise tomando eritropoetina demonstram importantes aumentos da pressão diastólica ( $\geq 10$  mmHg)<sup>(32)</sup>.

A hipertensão, nessa situação, apresenta multifatores. Assim, nota-se aumento de níveis de endotelina por estimulação direta pela eritropoetina. Ocorre também aumento da resistência periférica total por aumento da viscosidade, ou por reversão da vasodilatação pós-hipoxemia. É aventado também um fator genético e outros fatores ainda não conhecidos.

O risco de desenvolvimento de hipertensão de importância clínica relaciona-se a valores elevados de hematócrito. Assim, quando se faz a reposição com eritropoetina, não devemos ultrapassar valores de hematócrito acima de 30%, pois, a partir daí, surge o risco de desenvolvimento de hipertensão.

### Substâncias vasodpressoras

É bem conhecida a produção de substâncias pró-hipertensivas pelo rim; porém, são menos conhecidas as substâncias hipotensoras que ele produz. Assim, prostaglandinas renais, calicreínas, lípidos medulares vasodilatadores e óxido nítrico são substâncias produzidas pelo rim e potencialmente hipotensoras, quer por suas ações vasodilatadoras quer por suas ações natriuréticas.

Muirhead<sup>(33)</sup> investigou extensamente as propriedades anti-hipertensivas dos lípidos renomedulares não-prostaglandínicos, porém não pôde definir seu papel no desenvolvimento de hipertensão em nefropatias.

Com relação ao óxido nítrico, embora dados preliminares sugiram que sua síntese reduzida possa produzir hipertensão, não há dados ainda que relacionem esses dois fatos nas doenças renais. Alguns achados sugerem a presença elevada em pacientes com insuficiência renal crônica de substâncias retidas, cuja função seria a de inibição da óxido nítrico-sintase e, portanto, diminuição de óxido nítrico<sup>(34)</sup>.

O peptídeo natriurético atrial com importantes ações vasculares diretas de relaxamento da musculatura lisa, natriurese e inibição do sistema renina-aldosterona foi aventado no estabelecimento da hipertensão nas nefropatias<sup>(35)</sup>.

Estudos em humanos demonstram valores plasmáticos elevados de peptídeo natriurético atrial em insuficiência renal, particularmente nos hipertensos. Na situação de insuficiência renal crônica terminal ocorre o mesmo, ou seja, existe aumento do peptídeo natriurético atrial circulante que aumenta ainda mais com a expansão e que diminui com a retirada de volume na diálise<sup>(36)</sup>. Podemos dizer, portanto, que na hipertensão e na doença renal o sistema peptídeo natriurético atrial está íntegro e funcionando adequadamente às variações de volume. Portanto, como o esperado, o peptídeo natriurético atrial atua como uma força contra-reguladora, modulando a

ação vasoconstritora dos hormônios pressóricos, também na insuficiência renal.

Com relação às prostaglandinas, a maioria dos estudos não foi capaz de demonstrar relação sólida entre elas e a hipertensão da nefropatia crônica. Porém, a sugestão de que tal relação exista vem da observação clínica de uma piora da hipertensão nesses pacientes, quando são submetidos ao uso farmacológico de antiinflamatórios não-hormonais<sup>(37)</sup>. Nessa situação, a administração de antiinflamatórios não-hormonais não somente piora o controle pressórico como também diminui o ritmo de filtração glomerular e de excreção de sal.

### ASPECTOS HEMODINÂMICOS

Estudos em pacientes com insuficiência renal demonstram, consistentemente, aumento da resistência periférica com valores normais de débito cardíaco; porém, estudos muito precoces nesses mesmos pacientes fazem sugerir que o aumento da resistência periférica é precedido pelo aumento de débito cardíaco<sup>(38)</sup>. Essas observações estão de acordo com o raciocínio fisiopatológico de que nas nefropatias crônicas haja inicialmente uma expansão de volume.

Outros fatores que se somam à hipertensão, tais como estimulação do simpático, angiotensina II e outras substâncias pressoras, instalam-se de forma independente e participam com peso imprevisível no desenvolvimento da hipertensão.

### EFEITO DA HIPERTENSÃO SISTÊMICA NA FUNÇÃO RENAL

É bem conhecida a ação deletéria da hipertensão na função renal de pacientes já nefropatas. Disso decorre que nefropatas com hipertensão têm aceleração da perda de função quando comparados a nefropatas sem hipertensão. Os fatores intra-renais que condicionam essa alteração são múltiplos e variados.

Assim, estudos de micropunção demonstram que em alguns modelos de redução de massa renal existe aumento da pressão do capilar glomerular conseqüente a diminuição da resistência em arteríola aferente. O aumento da pressão hidráulica transcápilar leva ao aumento da esclerose glomerular com perda de unidades funcionantes<sup>(39)</sup>. O mecanismo descrito, que é deletério para rins doentes, torna-se mais agressivo ainda quando há hipertensão, pois, nessa situação, as pressões a que o glomérulo estará sujeito serão ainda maiores pela presença da hipertensão sistêmica.

Outros autores apontam para o papel da hipertrofia glomerular e não da pressão do capilar glomerular como fator que condiciona à esclerose glomerular<sup>(40)</sup>. Nesse aspecto, é importante lembrar o papel da angiotensina II e da endotelina como fatores de crescimento “per se” e que poderiam estar estimulando outros, como TGF $\beta$  e PDGF<sup>(41)</sup>.

A Figura 1 é um sumário dos conceitos atuais sobre instalação de hipertensão em doença parenquimatosa renal e como a hipertensão agride o rim lesado, piorando a esclerose glomerular e acelerando a perda de função renal<sup>(6)</sup>.

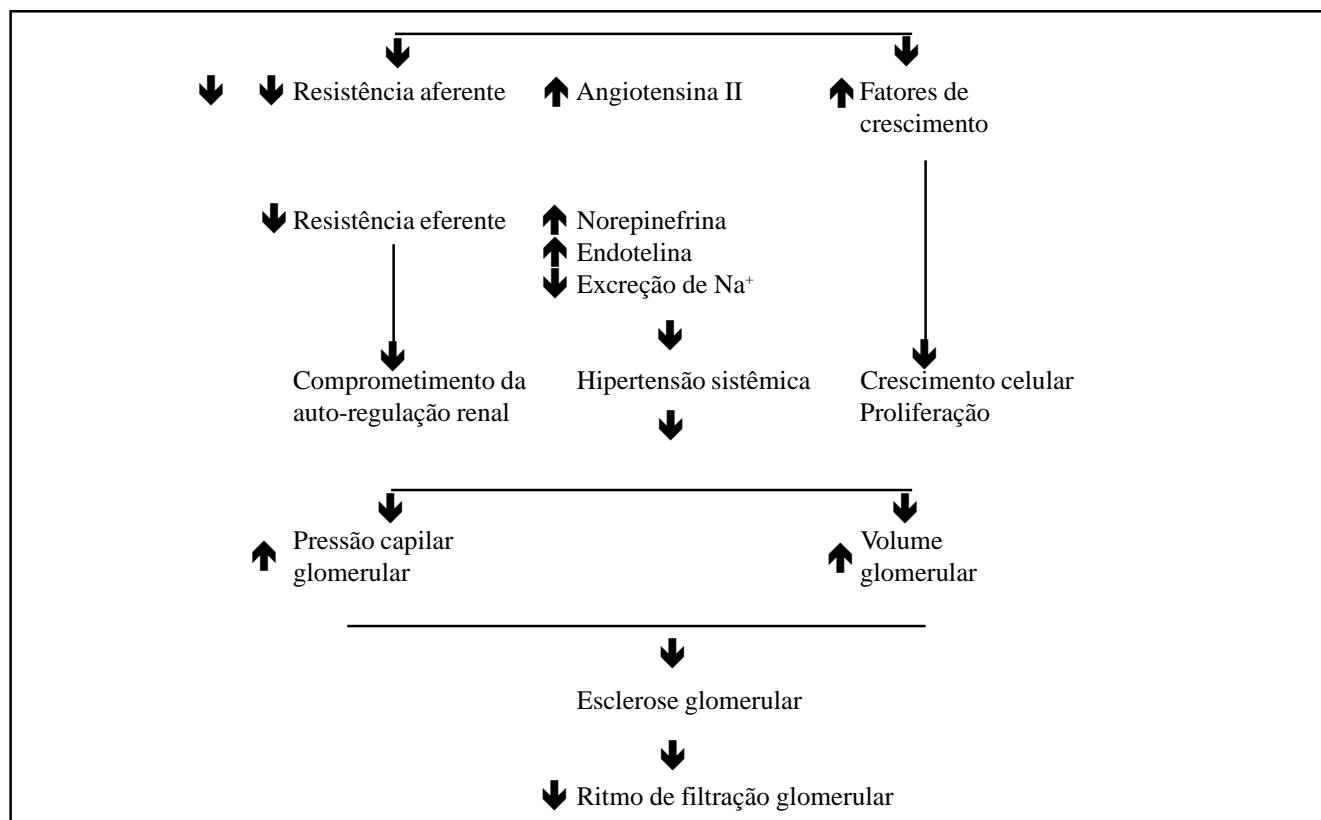


Figura 1. Doença parenquimatosa renal.

## Hypertension and nephropathy

VIKTORIA WORONIK

*Hypertension in primary renal diseases is multifactorial. In one extreme are the patients with severe renal failure in which the major cause of hypertension is salt (volume). On the opposite side are the patients with less important renal failure and in which hypertension is more related to peripheral vasoconstriction. In this text we describe all the different causes that could be involved in the hypertension of patients with renal disease.*

*Key words: hypertension, nephropathy, salt sensitive, peripheral vasoconstriction.*

*HiperAtivo 1998;4:253-60*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76:612-9.
2. Epstein M. Hypertension as a risk factor for progression of chronic renal disease. *Blood Pressure* 1994;3(suppl 1):23-8.
3. Luke RG, Kennedy AC, Briggs JD. Results of nephrectomy in hypertension associated with unilateral renal disease. *Br Med J* 1968;3:764-8.
4. Pujadas JO, Novillo R, Ferre J, et al. Small kidney and hypertension: selection of patients for surgery. *Urol Int* 1986;41:95-101.
5. Hostetter TH, Rennke HG, Bunner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375-80.
6. Smith MC, Dunn MJ. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Laragh, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1995;pp.2081-98.
7. Converse Jr RL, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-8.
8. Bonomini V, Campieri C, Scolari MP, et al. Long-term patient and renal prognosis in acute renal failure. *Nephron* 1984;36:169.
9. Acosta JH. Hypertension in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982;22:702-12.
10. Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al. Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in nephrectomized dogs. *Circ Res* 1963;12:508-13.
11. Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al. Salt balance and long-term blood pressure control. *Ann Rev Med* 1980;31:15-27.
12. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension. *Hypertension* 1994;23:531-50.
13. Hamlyn JM, Manunta P. Oubain digitalis-like factors and hypertension. *J Hypertens* 1992;10(suppl 7):S99-S111.
14. Feldt-Rasmussen B, Mathieson ER, Deckert T, et al. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:610-7.
15. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED, et al. Plasma volume and chronic hypertension: relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1970;125:835-42.
16. Koomans HA, Roos JC, Boer P, et al. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure: evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension* 1982;4:190-7.
17. Vertes V, Cangiano JL, Berman LB, et al. Hypertension in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1969;280:978-81.
18. Vari RC, Freeman RH, Davis JO, et al. Role of renal nerves in rats with low-sodium one-kidney hypertension. *Am J Physiol* 1986;250:H189-H194.
19. Weidmann P, Schohn D, Gnadinger MP, et al. Catecholamines and their possible role in hypertension associated with impaired renal function. *Contrib Nephrol* 1987;54:159-76.
20. Tinucci T. Avaliação da atividade nervosa simpática periférica na hipertensão arterial da insuficiência renal crônica não-dialítica. [Tese de Doutorado] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.
21. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, et al. Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med* 1974;290:650-3.
22. Schohn D, Weidmann P, Jahn H, et al. Norepinephrine-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int* 1985;28:814-22.
23. Thibonnier M. Vasopressin and blood pressure. *Kidney Int* 1988;34:S52-S56.
24. Levitan D, Massry SG, Romoff M, et al. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984;36:24-9.
25. Bell PE, Hossack KR, Gabow PA, et al. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988;34:683-90.
26. Mitas JA, Levy SB, Holle R, et al. Urinary kallikrein activity in the hypertension of renal parenchymal disease. *N Engl J Med* 1978;299:162-5.
27. Stokes GS, Mani MK, Stewart JH. Relevance of salt, water and renin to hypertension in chronic renal failure. *Br Med J* 1970;3:126-9.
28. Ohta K, Hirata Y, Shichiri M, et al. Urinary excretion of endothelin-1 in normal subjects and patients with renal disease. *Kidney Int* 1991;39:307-11.
29. De Wardener HE, MacGregor GA. Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 1980;18:1-9.
30. Glatter KA, Graves SW, Hollenberg NK, et al. Sustained volume expansion and Na K ATPase inhibition in chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1994;7:1016-25.
31. Graves SW, Brown B, Valdes R. An endogenous digoxin-like substance in patients with renal impairment. *Ann Intern Med* 1983;99:604-8.
32. Abraham PA, Macres MG. Blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *JASN* 1991;2:927-36.
33. Muirhead EE. Renomedullary system of blood pressure control. *Hypertension* 1986;8:138-146.

34. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-5.
35. de Zeeuw D, Janssen WMT, de Jong PE. Atrial natriuretic factor: its pathophysiological significance in humans. *Kidney Int* 1992;41:1115-33.
36. Saxenhofer H, Gnädinger MP, Weidmann P, et al. Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1987;32:554-61.
37. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 1993;44:643-53.
38. Kim KE, Onesti G, Schwartz AB. Hemodynamics of hypertension in chronic/end stage renal disease. *Circulation* 1972;46:456-64.
39. Olson JI, Wilson SK, Heptinstall RH. Relation of glomerular injury to preglomerular resistance in experimental hypertension. *Kidney Int* 1986;29:849-57.
40. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, et al. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int* 1989;36:626-35.
41. El Nahas MA. Growth factors and glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1992;41:S15-S20.