

## 8. Hipertensão Arterial Secundária

Apresenta causa identificável, passível ou não de correção. Sua prevalência, em torno de 3% a 10%, depende da experiência de quem investiga e dos recursos diagnósticos disponíveis.

As situações em que se deve investigar a possibilidade de hipertensão arterial secundária estão na tabela 1.

Entretanto, antes de se prosseguir na investigação, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com as seguintes possibilidades: medida inadequada da pressão arterial; hipertensão do avental branco; tratamento inadequado; não-adesão ao tratamento; progressão da doença; presença de comorbidades; interação com medicamentos.

### 8.1. Hiperaldosteronismo Primário

Caracteriza-se por produção aumentada de aldosterona pela supra-renal, originada por hiperplasia da glândula, adenoma, carcinoma ou por formas

genéticas. A prevalência nos hipertensos varia de 3% a 22%, sendo mais alta nos hipertensos de difícil controle<sup>242</sup>. Em geral, os pacientes têm hipertensão arterial estágio 2 ou 3, podendo ser refratária ao tratamento. Atualmente, sabe-se que a prevalência de hipopotassemia no hiperaldosteronismo primário varia de 9% a 37% dos casos.

A abordagem do hiperaldosteronismo primário inclui quatro etapas principais: rastreamento, confirmação do diagnóstico, diagnóstico diferencial entre hiperplasia e adenoma e tratamento (Figura 1)<sup>243,245</sup>. O rastreamento deve ser realizado em todo hipertenso com hipocalcemia espontânea ou provocada por diuréticos, em hipertensos resistentes aos tratamentos habituais e em hipertensos com tumor adrenal pela determinação da relação aldosterona sérica/atividade de renina plasmática (A/R). Relação A/R  $\geq 30$  ng/dl/ng, com aldosterona sérica superior a 15 ng/dl, é achado considerado positivo e sugestivo de hiperaldosteronismo primário.

**Tabela 1.** Achados que sugerem hipertensão arterial secundária

Achados	Suspeita diagnóstica	Estudos diagnósticos adicionais
Ronco, sonolência diurna, obesidade	Apnéia obstrutiva do sono	Polissonografia
Hipertensão resistente ao tratamento	Hiperaldosteronismo primário	Relação aldosterona/renina
Hipertensão com hipopotassemia		
Hipertensão com nódulo adrenal		
Sódio plasmático normal alto, hipopotassemia	Aldosteronismo	Relação aldosterona/renina, tomografia de adrenais
Insuficiência renal, doença cardiovascular aterosclerótica, edema, uréia elevada, creatinina elevada, proteinúria/hematuria	Doença renal parenquimatosa	Taxa de filtração glomerular, ultra-sonografia renal
Sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, alterações de função renal por medicamentos	Doença renovascular	Angiografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, ultra-sonografia com Doppler, renograma, arteriografia renal
Uso de simpaticomiméticos, peri-operatório, estresse agudo, taquicardia	Catecolaminas em excesso	Confirmar normotensão em ausência de catecolaminas
Pulsos em femorais reduzidos ou retardados, raios X de tórax anormal	Coartação da aorta	Doppler ou tomografia computadorizada de aorta
Ganho de peso, fadiga, fraqueza, hirsutismo, amenorréia, face em "lua cheia", "corcova" dorsal, estrias purpúricas, obesidade central, hipopotassemia	Síndrome de Cushing	Cortisol basal e após teste de supressão com dexametasona
Uso de medicamentos/substâncias pró-hipertensivas	Efeito adverso de medicamento/substância	Eliminar uso do medicamento, se possível
Ingestão elevada de sal, abuso de álcool, obesidade	Efeitos de estilos de vida	Tentar modificação dietética
Hipertensão paroxística, cefaléias, sudorese, palpitações, taquicardia	Feocromocitoma	Catecolaminas e metabólitos de catecolaminas em sangue e urina
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica, fraqueza muscular	Hipotireoidismo	Dosagem de TSH
Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremores, taquicardia	Hipertireoidismo	Dosagem de TSH
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza muscular	Hiperparatireoidismo	Dosagem do cálcio sérico e PTH
Níveis de PTH		
Cefaléias, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua	Acromegalia	Dosagem do hormônio do crescimento

Paciente com rastreamento positivo para hiperaldosteronismo primário deve ter este diagnóstico confirmado pela determinação de aldosterona após sobrecarga de sal realizada pela administração endovenosa de soro fisiológico (2 l em 4 horas) ou pela administração via oral, durante quatro dias, de acetato de fludrocortisona (0,1 mg 6/6 horas), além de dieta rica em sal. Pacientes com concentrações de aldosterona  $\geq 5$  ng/dl e  $\geq 6$  ng/dl, após o final do primeiro e do segundo testes, respectivamente, têm o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário confirmado.

O terceiro passo no diagnóstico do hiperaldosteronismo primário é fazer a diferenciação entre hiperplasia e adenoma, essencial para o tratamento adequado dessas duas condições. Isso pode ser feito a partir de dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e, finalmente, da determinação da aldosterona nas veias adrenais por cateterismo das adrenais, que indica se existe lateralização na produção de aldosterona ou se ela é bilateral. Do ponto de vista clínico e laboratorial, pacientes portadores de adenoma são, em geral, mais jovens, têm hipocalcemia mais acentuada e concentrações mais elevadas de aldosterona ( $> 25$  ng/dl)<sup>244</sup>.

A investigação radiográfica do hiperaldosteronismo primário tem o objetivo de indicar a presença ou a ausência de tumor. Deve ser feita pela tomografia computadorizada ou pela ressonância magnética das adrenais. Entretanto, cerca de 20% dos adenomas são tumores menores que um centímetro e podem não ser visualizados.

## 8.2. Feocromocitoma

São tumores neuroendócrinos da medula adrenal ou de paragânglios extra-adrenais (paragangliomas), com prevalência de 0,1% a 0,6%. O tumor pode se apresentar como esporádico ou associado a síndromes genéticas familiares (20% dos casos), em que predominam a de Von-Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e 2B, neurofibromatose tipo 1 e paragangliomas, com pelo menos seis genes de suscetibilidade (RET, VHL, NF1, SDHB, SDHD e SDHC). Geralmente, o tumor é adrenal unilateral, mas pode ser bilateral (síndromes familiares), múltiplo e extra-adrenal, benigno ou maligno (5% a 26% dos casos). A hipertensão paroxística (30% dos casos) ou sustentada (50% a 60% dos casos) e os paroxismos são acompanhados principalmente de cefaléia (60% a 90%), sudorese (55% a 75%) e palpitações (50% a 70%). O diagnóstico é baseado na dosagem de catecolaminas plasmáticas ou de seus metabólitos no sangue e na urina (Tabela 2) e na identificação de mutações nos genes envolvidos. No Brasil, não se dispõe de dosagem sérica de metanefrina no sangue, mas pode-se fazê-la na urina.

Para o diagnóstico topográfico dos tumores e, eventualmente, de metástases, os métodos de imagens recomendados são: tomografia computadorizada e ressonância magnética, ambas com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais e mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina, com sensibilidade de 56% (tumores malignos) a 85% e alta especificidade. Octreoscan, mapeamento ósseo

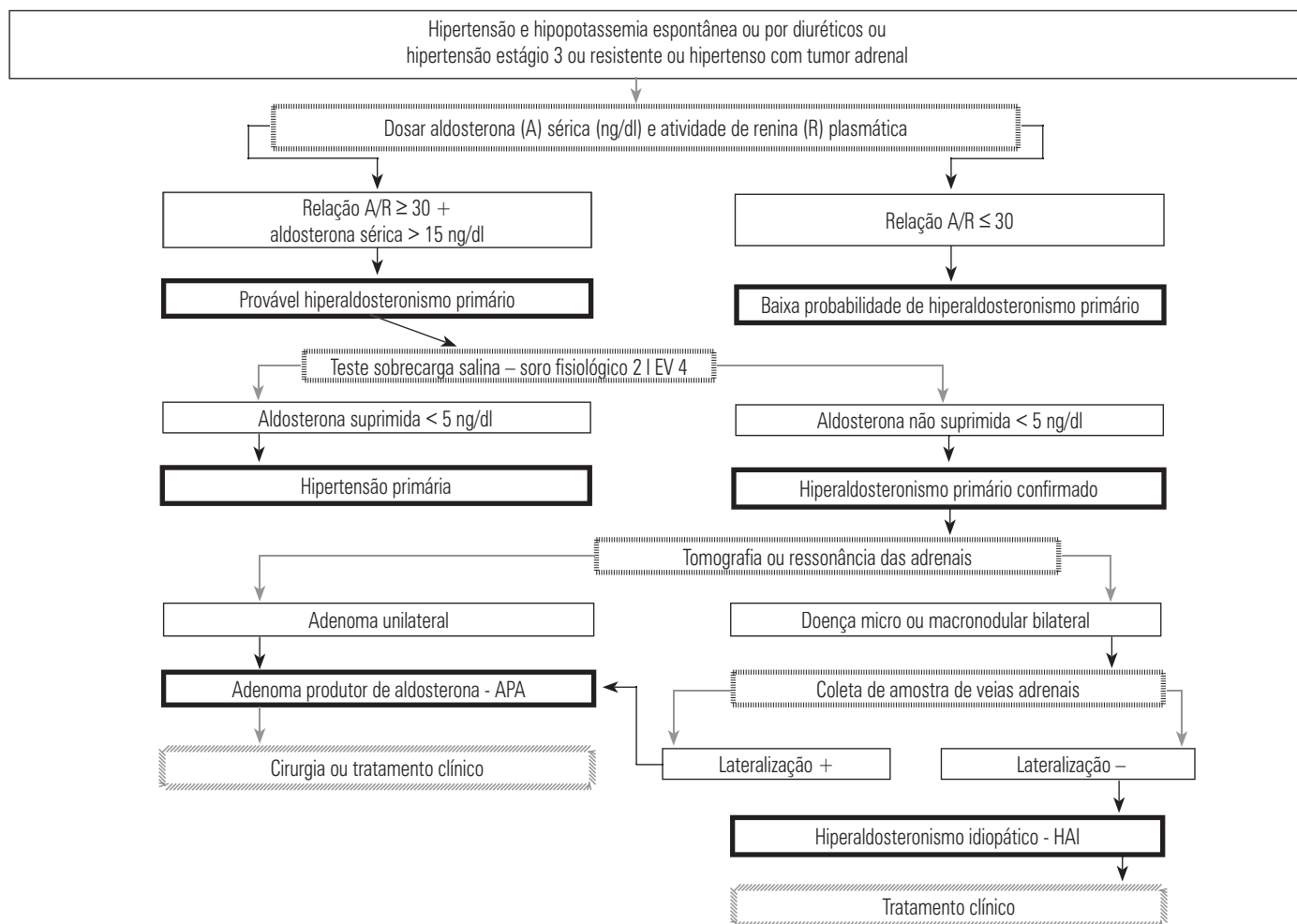


Figura 1. Fluxograma para investigação de hiperaldosteronismo primário (A/R = relação aldosterona/atividade renina plasmática).

**Tabela 2.** Percentuais de sensibilidade e especificidade com os respectivos intervalos de confiança dos testes bioquímicos para diagnóstico do feocromocitoma

Teste bioquímico	Sensibilidade	Especificidade
<i>Plasma</i>		
Metanefrinas livres	99% (96%-100%)	89% (87%-92%)
Catecolaminas	84% (78%-89%)	81% (78%-84%)
<i>Urina</i>		
Metanefrinas fracionadas	97% (92%-99%)	69% (64%-72%)
Catecolaminas	86% (80%-91%)	88% (85%-91%)
Metanefrinas – Total	77% (68%-85%)	93% (89%-97%)
Ácido vanilmandélico	64% (55%-71%)	95% (93%-97%)

e PET com diferentes marcadores podem ser decisivos quando os exames de localização anteriores são negativos ou na investigação de doença maligna. O tratamento preferencial é cirúrgico. No tratamento farmacológico pré-operatório ou crônico, são utilizados alfabloqueadores (prazosina, doxazocina e dibenzilina), combinados ou não a outros agentes como inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, sempre após alfabloqueio efetivo e, principalmente em tumores inoperáveis, alfametilrosina (Demser®). Para a intervenção cirúrgica, recomenda-se controle da hipertensão arterial e reposição volêmica. Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio e antiarrítmicos são agentes freqüentemente utilizados (vide capítulo 6, item 6.6). O seguimento do paciente é essencial para a detecção de recorrências ou metástases. No rastreamento familiar recomenda-se a detecção de mutações dos genes envolvidos e de outros exames relativos às síndromes<sup>245,246</sup>.

### 8.3. Hipotireoidismo

É relativamente comum, principalmente em mulheres, com prevalência de aproximadamente 8% na população geral.

Hipertensão, principalmente diastólica, atinge 40%. Outros achados são: ganho de peso, queda de cabelos e fraqueza muscular. Pode ser diagnosticado precocemente pela elevação dos níveis séricos de TSH e confirmado com a diminuição gradativa dos níveis de T4 livre. Caso persista hipertensão arterial após a correção com tiroxina, está indicado o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos<sup>247</sup> (C).

### 8.4. Hipertireoidismo

A prevalência das formas clínica e subclínica em adultos varia de 0,5% a 5%. A suspeita clínica é feita em presença de hipertensão arterial sistólica isolada ou sistodiastólica acompanhada de sintomas como intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, exoftalmia, tremores e taquicardia. O diagnóstico é feito pela identificação do TSH baixo e elevação dos níveis de T4 livre. A correção geralmente se acompanha de normalização da pressão arterial<sup>248</sup> (C).

### 8.5. Hiperparatireoidismo

A suspeita clínica deve ser feita em casos de hipertensão arterial acompanhada de história de litíase renal, osteoporose, depressão, letargia

e fraqueza muscular. O diagnóstico é feito pela dosagem dos níveis plasmáticos de cálcio e PTH. A correção do hiperparatireoidismo não necessariamente se acompanha de normalização da pressão arterial.

### 8.6. Hipertensão Arterial Renovascular

Caracteriza-se por aumento de pressão arterial decorrente do estreitamento único ou múltiplo das artérias renais. Entretanto, a simples identificação de uma estenose de artéria renal não faz o diagnóstico de hipertensão arterial renovascular. Geralmente, o diagnóstico é confirmado após a correção da estenose e o desaparecimento ou a melhora da hipertensão arterial<sup>249</sup> (Figura 2).

A prevalência é de 4% na população geral, mas pode ser mais alta em paciente com doença arterial coronária e periférica<sup>250,251</sup>. Estima-se que 12% dos pacientes em programa de diálise apresentem doença renovascular<sup>252</sup>.

A estenose de artéria renal pode ser causada por aterosclerose (90%) ou por displasia fibromuscular<sup>253</sup>. As outras causas de estenose de artéria renal incluem aneurisma de artéria renal, arterite de Takayasu, tromboembólica, síndrome de Williams, neurofibromatose, dissecação espontânea de artéria renal, malformações arteriovenosas, fístulas, trauma e radiação abdominal prévia. Os indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão arterial renovascular estão apresentados na tabela 3<sup>254</sup> (B).

#### Tratamento da doença renovascular

Os objetivos principais do tratamento são a cura ou a melhora da hipertensão arterial e/ou a melhora ou a preservação da função renal. O tratamento da hipertensão arterial renovascular pode ser clínico, cirúrgico ou por meio de revascularização percutânea com ou sem a colocação de próteses endovasculares (*stents*).

##### Tratamento clínico

Os inibidores da ECA, os bloqueadores dos canais de cálcio e os betabloqueadores<sup>255,256</sup> são medicamentos efetivos para o tratamento da hipertensão arterial associada à estenose unilateral de artéria renal (A). Os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> também são efetivos para o tratamento da hipertensão arterial associada à estenose de artéria renal (B).

As indicações clínicas para correção da estenose de artéria renal por via percutânea ou por revascularização cirúrgica<sup>257,258</sup> são: a) hipertensão resistente, hipertensão acelerada ou maligna e hipertensão com intolerância à medicação (B); b) perda progressiva da função renal com estenose bilateral ou estenose em rim único (B) ou na estenose unilateral (C); c) insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar agudo de repetição<sup>259,260</sup> (B).

**Tabela 3.** Indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular

<b>Baixa (0,2%)</b> Hipertensão estágio 1 sem complicações
<b>Média (5% a 15%)</b> Hipertensão estágio 2 ou 3 refratária; hipertensão antes dos 30 ou após os 55 anos; sopros abdominais ou lombares, doença aterosclerótica evidente em coronárias, carótidas ou vasos de extremidade em fumantes; assimetria de pulsos, insuficiência renal mal definida, edema pulmonar agudo sem causa aparente, hipertensão arterial importante com o uso de inibidores da ECA
<b>Alta (25%)</b> Hipertensão arterial maligna ou refratária com insuficiência renal progressiva; elevação da creatinina sérica com uso de inibidor da ECA, assimetria de tamanho ou função renal

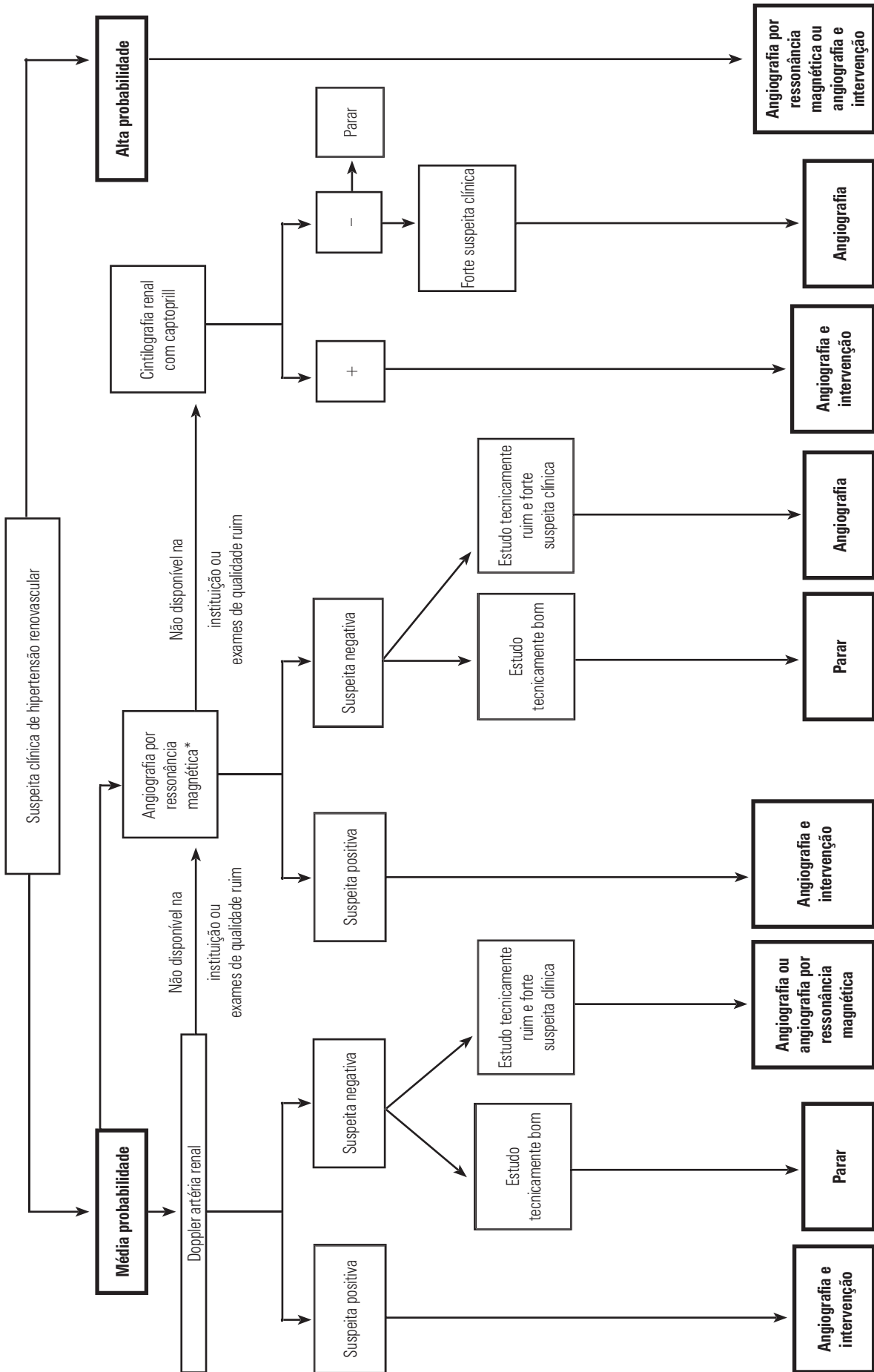


Figura 2. Fluxograma de rastreamento e tratamento de hipertensão renovascular

### Tratamento cirúrgico

Está indicado em: a) obstrução total da artéria renal; b) grandes fistulas arteriovenosas; c) lesões de aorta englobando as artérias renais; d) insucesso do tratamento endovascular (C); e) insucesso do tratamento clínico.

A técnica a ser empregada depende da experiência e da decisão da equipe.

### Tratamento por via percutânea (angioplastia isolada ou com stent)<sup>263</sup> (B)

Salvo as indicações citadas para cirurgia, o tratamento endovascular deverá ser a abordagem inicial desde que atenda aos critérios clínicos para intervenção. O implante de *stent* é considerado superior ao balão no tratamento da estenose de artéria renal de etiologia aterosclerótica<sup>261</sup>, de modo que o implante de *stent* é recomendado para lesões ostiais ateroscleróticas<sup>262</sup> e a angioplastia com balão para as lesões fibrodissiplásicas<sup>264</sup>.

## 8.7. Hipertensão em Diálise e Transplante Renal

Hipertensão arterial é altamente prevalente nos pacientes dialisados (60% a 80%) e nos transplantados. Os eventos cardiovasculares são os principais responsáveis pela morbidade e pela mortalidade nesses indivíduos, sendo a hipertensão arterial considerada fator de risco independente<sup>263</sup> (B). Na fase precoce da diálise (< 2 anos), os níveis normais baixos de pressão arterial e os episódios de hipotensão arterial estão mais relacionados com a mortalidade do que a hipertensão arterial, o que provavelmente reflete a associação com outros estados mórbidos graves<sup>264</sup>. Em fases mais tardias e, principalmente, após cinco anos, a hipertensão arterial representa papel mais relevante para mortalidade nesses pacientes. Tem sido relatada intrigante elevação do risco de mortalidade na vigência de redução acentuada (< 110 mmHg) da pressão arterial sistólica pré-diálise. A curva de associação entre pressão arterial e mortalidade adquire padrão em forma de “U”, em que os pacientes de maior risco são aqueles muito hipertensos (pressão arterial sistólica pré-diálise > 180 mmHg) e os muito hipotensos (pressão arterial sistólica pré-diálise < 110 mmHg). Sugere-se que esta condição seja evitada tanto quanto possível, assim como maior atenção deva ser dada à hipertensão arterial pós-diálise<sup>265</sup> (A).

Hipertensos em diálise são, em geral, mal controlados, em decorrência da hipervolemia, hiperatividade simpática, alterações do SRAA, concentração de sódio do dialisato, hiperparatireoidismo, uso de eritropoietina e redução da resposta vasodilatadora dependente do endotélio, sendo a sobrecarga de volume o mais importante (A). Há evidências de que a hemodiálise diária e a CAPD estariam associadas ao melhor controle da pressão arterial<sup>266,267</sup> (B). A monitoração ambulatorial da pressão arterial, por períodos de 48 h, pode ser útil no período interdialítico.

A hipertensão arterial ocorre em mais da metade dos transplantados, sendo considerada um fator de risco não-imunológico na sobrevida em longo prazo do enxerto<sup>268</sup> (B). Pode ser induzida por ciclosporina e outros imunossuppressores, corticosteróides, rejeição, recidiva da doença renal, estenose de artérias renais e hipertensão arterial primária superajuntada. A terapia imunossupressora também eleva a ocorrência de dislipidemia<sup>269,270</sup> (B).

O tratamento nos pacientes em programa de diálise pode ser feito com todas as classes de medicamentos anti-hipertensivos, exceto os diuréticos tiazídicos e os de alça nos pacientes anéfricos ou que não apresentam diurese com os diuréticos, além da adequação da diálise (B). Nos transplantados, há evidências de que os medicamentos que

bloqueiam o SRAA podem melhorar os resultados<sup>271</sup> (B). Nos pacientes em uso de ciclosporina, os bloqueadores de canais de cálcio são indicados por reverter a vasoconstrição ocasionada pela medicação, e o verapamil e o diltiazem podem aumentar os níveis séricos de ciclosporina<sup>272</sup> (C).

## 8.8. Coartação da Aorta

É causa de hipertensão secundária especialmente em crianças e adultos jovens, em que há evidência de níveis de pressão arterial mais elevados em membros superiores em relação aos inferiores ou quando há ausência ou diminuição de pulsos em membros inferiores. Os exames complementares diagnósticos indicados são ecocardiograma e angiografia por ressonância magnética. É muito importante o diagnóstico precoce, pois pode ser causa de insuficiência cardíaca na infância e há relação inversa entre o tempo de exposição à hipertensão e a reversão desta após a correção. A intervenção pode ser realizada por procedimento endovascular, principalmente em crianças, ou por cirurgia.

## 8.9. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

É definida como a obstrução recorrente completa ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apnéia, dessaturação de oxiemoglobina e despertares freqüentes com sonolência diurna. Está relacionada ao desenvolvimento de hipertensão arterial independentemente da obesidade<sup>273</sup> (B) e alterações precoces da estrutura e da função arterial<sup>274</sup> (C), sendo reconhecida como fator de risco para aterosclerose e doença cardiovascular<sup>275</sup> (B).

A ativação simpática e as respostas humorais, como consequência aos episódios repetidos de hipoxemia, causam vasoconstrição, disfunção endotelial, elevação da PCR, aumento dos níveis de fibrinogênio, das citocinas e da pressão arterial.

A suspeita clínica deve ser realizada na presença dos seguintes sintomas: ronco alto, episódios de engasgo freqüentes, cansaço diurno, sonolência diurna excessiva, alterações de memória e capacidade de concentração prejudicada. Alguns achados clínicos associados auxiliam na suspeita diagnóstica, tais como obesidade, aumento da circunferência do pescoço, orofaringe pequena e eritematosa, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar e cor pulmonale. Alguns pacientes podem ter apresentações clínicas atípicas, como palpitações noturnas, cefaléia matutina, tonturas, refluxo gastroesofágico e noctúria. O diagnóstico é confirmado pelo achado de cinco ou mais episódios de apnéia e/ou hipopnéia por hora de sono (índice de apnéia-hipopnéia) na polissonografia.

O tratamento inclui o uso de máscara de pressão positiva contínua (CPAP) em vias aéreas superiores por via nasal durante o sono<sup>276</sup> (B), tratamento cirúrgico do processo obstrutivo e redução do peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

## 8.10. Hipertensão Induzida por Medicamentos e Drogas

A tabela 4 relaciona algumas classes de substâncias com seu potencial hipertensivo e sugestões de intervenção. Recomenda-se, em geral, avaliar a relação risco-benefício e adequar as doses e associações dos anti-hipertensivos (vide capítulos 7 e 9).

**Tabela 4.** Fármacos e drogas que podem induzir hipertensão

<b>Classe farmacológica</b>	<b>Efeito pressor e frequência</b>	<b>Ação sugerida</b>
<i>Imunossupressores</i>		
Ciclosporina, tacrolimus, Glicocorticóide	Intenso e freqüente	Inibidor de ECA e antagonista de canal de cálcio (nifedipino/anlodipino). Ajustar nível sérico. Reavaliar opções
<i>Antiinflamatórios não-esteróides, Inibidores da ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2</i>		
Inibidores da COX-1 e COX-2	Eventual, muito relevante com uso contínuo	Observar função renal e informar efeitos adversos
Anorexígenos/Sacietógenos		
Anfepramona e outros	Intenso e freqüente	Suspensão ou redução de dose
Sibutramina	Moderado, mas pouco relevante	Avaliar a redução da pressão arterial obtida com a redução de peso
Vasoconstritores, incluindo derivados do <i>ergot</i>	Variável, mas transitório	Usar por período determinado
<i>Hormônios</i>		
Eritropoietina humana	Variável e freqüente	Avaliar hematócrito e dose semanal
Anticoncepcionais orais	Variável, prevalência de hipertensão até 5%	Avaliar a substituição do método com especialista
Terapia de reposição estrogênica (estrogênios conjugados e estradiol)	Variável	Avaliar risco e custo-benefício
Hormônio de crescimento (adultos)	Variável, uso cosmético	Suspensão
<i>Antidepressivos</i>		
Inibidores da monoaminoxidase	Intenso, infreqüente	Abordar como crises adrenérgica
Tricíclicos	Variável e freqüente	Abordar como crise adrenérgica. Vigiar interações medicamentosas
<i>Drogas ilícitas e álcool</i>		
Anfetamina, cocaína e derivados	Efeito agudo, intenso. Dose-dependente	Abordar como crise adrenérgica
Álcool	Variável e dose-dependente. Muito prevalente	Vide tratamento não-medicamentoso