

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION

Rui Manoel dos Santos Póvoa¹

RESUMO

A maioria dos pacientes com hipertensão arterial não tem etiologia clara e é classificada como hipertensão primária. No entanto, 5% a 10% desses pacientes podem ter hipertensão secundária, o que indica presença de uma causa subjacente e potencialmente reversível. A prevalência e etiologias potenciais da hipertensão secundária variam de acordo com a idade. As causas mais comuns em crianças são doença do parênquima renal e coarctação da aorta. Em adultos com 65 anos ou mais, estenose da artéria renal aterosclerótica, insuficiência renal e hipotireoidismo são causas comuns. A hipertensão secundária deve ser considerada na presença de sintomas e sinais sugestivos, como hipertensão grave ou resistente, idade de início inferior a 30 anos (especialmente antes da puberdade), hipertensão maligna ou acelerada e aumento agudo da pressão arterial a partir de leituras previamente estáveis. Além disso, a hipertensão renovascular deve ser considerada em pacientes com um aumento da creatinina sérica de pelo menos 50% ocorrendo dentro de uma semana após o início da terapia com inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com bloqueadores dos receptores da angiotensina; hipertensão grave e rim menor unilateral ou diferença no tamanho do rim maior que 1,5 cm; ou edema pulmonar instantâneo recorrente. Outras causas subjacentes da hipertensão secundária incluem hiperaldosteronismo, apneia obstrutiva do sono, feocromocitoma, síndrome de Cushing, doença da tireoide, coarctação da aorta e uso de certos medicamentos. O tratamento adequado da hipertensão secundária geralmente pode controlar tanto a condição subjacente quanto hipertensão arterial, o que reduz o risco de complicações sérias como eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, dissecação aguda de aorta e doença aterosclerótica carotídea e periférica) e doença renal crônica.

Descritores: Hipertensão Arterial; Feocromocitoma; Síndrome de Cushing; Doença Renal Terminal.

ABSTRACT

Most patients with hypertension have no clear etiology and are classified as primary hypertension. However, 5% to 10% of these patients may have secondary hypertension, indicating the presence of an underlying and potentially reversible cause. The prevalence and potential etiologies of secondary hypertension vary with age. The most common causes in children are renal parenchymal disease and aortic coarctation. In adults 65 years and older, atherosclerotic renal artery stenosis, renal failure, and hypothyroidism are common causes. Secondary hypertension should be considered in the presence of suggestive symptoms and signs such as severe or resistant hypertension, onset age less than 30 years (especially before puberty), malignant or accelerated hypertension, and acute blood pressure increase from previously stable readings. In addition, renovascular hypertension should be considered in patients with a serum creatinine increase of at least 50% occurring within one week of initiation of therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers; severe hypertension and unilateral minor kidney or kidney size difference greater than 1.5 cm; or recurrent instant pulmonary edema. Other underlying causes of secondary hypertension include hyperaldosteronism, obstructive sleep apnea, pheochromocytoma, Cushing's syndrome, thyroid disease, aortic coarctation, and the use of certain medications. Appropriate treatment of secondary hypertension can usually control both the underlying condition and hypertension, which reduces the risk of serious complications such as cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, acute aortic dissection, and carotid and peripheral atherosclerotic disease) and end-stage renal disease.

Keywords: Arterial Hypertension; Pheochromocytoma; Cushing Syndrome; Terminal Renal Disease.

DEFINIÇÃO

A hipertensão arterial secundária (HAssec) é definida como um aumento de pressão arterial devido a uma causa identificável que pode ser tratada com uma intervenção específica

para causa. Um alto índice de suspeição e detecção precoce das causas secundárias de hipertensão arterial pode resultar em intervenção bem sucedida, especialmente em jovens com coarctação da aorta, ou angioplastia em pacientes

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo, SP, Brazil.

Correspondência: rmspvoa@cardiol.br

com hipertensão renovascular por doença fibromuscular, adrenalectomia em pacientes com adenoma de adrenal ou feocromocitoma e tratamento medicamentoso em pacientes com defeito do transporte de sódio, reversível com amilorida (Síndrome de Liddle).^{1,2}

A prevalência de hipertensão secundária varia de 5-15%. Assim, pacientes com características que levantam a suspeita de HAsec devem ser submetidos a rastreamento. As principais manifestações que sugerem HAsec, são listadas na Tabela 1.

As principais causas de HAsec, os sinais e sintomas mais

Tabela 1. Características do paciente que devem levantar a suspeita de hipertensão secundária.

Pacientes mais jovens (<40 anos) com hipertensão estágio 2 ou início de qualquer grau de hipertensão na infância
Agravamento agudo da hipertensão em pacientes com normotensão cronicamente estável previamente documentada
Hipertensão arterial resistente
Hipertensão grave (estágio 3) ou uma emergência hipertensiva
Presença de lesões em órgãos alvo
Características clínicas ou bioquímicas sugestivas de causas endócrinas de hipertensão ou DRC
Aspectos clínicos sugestivos de apneia obstrutiva do sono
Sintomas sugestivos de feocromocitoma ou história familiar de feocromocitoma

DRC = doença renal crônica.

frequentes, sua prevalência e os métodos de rastreamento sugeridos pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial são apresentados na Tabela 2.³

A incidência das principais causas de HAsec por grupo etário é mostrada na Tabela 3.

Tabela 3. Incidência de causas secundárias de hipertensão arterial por grupo etário.

Grupo etário	Incidência	Causas
Crianças < 12 anos	70-85%	Doença parenquimatosa renal, coarctação da aorta, Doença monogênica
Adolescentes 12-18 anos	10-15%	Doença parenquimatosa renal, coarctação da aorta, Doença monogênica
Adulto jovem 19-40 anos	5-10%	Doença parenquimatosa renal, Doença renovascular (fibrodíplasia - mulheres) Doença monogênica não diagnosticada
Adulto meia idade 41-65	5-15%	Aldosteronismo primário SAOS Cushing Feocromocitoma Doença parenquimatosa renal Doença renovascular aterosclerótica

Tabela 2. Principais causas de hipertensão arterial secundária, sinais indicativos e métodos de diagnóstico.

Causas não endócrinas		
Sinais e sintomas	Causa - Prevalência	Método de diagnóstico
Ronco, cefaleia matinal Sonolência diurna	SAOS 5-10%	Escore de Epworth Questionário de Berlin Polissonografia
Edema, fadiga, anorexia, hematúria, proteinúria, noctúria, anemia, em adultos rim policístico	Doença renal parenquimatosa 2-10%	Creatinina, eletrólitos, RFG, sedimento urinário, relação albumina/creatinina ultrassom renal
Doença renovascular		
Idosos com aterosclerose diabetes, edema pulmonar recorrente, sopro abdominal Jovens, mais comum em mulheres, sopro abdominal	Aterosclerótica 1-10% Displasia fibromuscular	Doppler de artérias renais Angiotomografia Angioressonância
Causas endócrinas		
Sinais e sintomas	Causa - Prevalência	Método de rastreamento
HAR com ou sem hipocalcemia, fraqueza muscular (raro). Tumor adrenal	Aldosteronismo primário 5-10%	Aldosterona plasmática (>15) Atividade da renina. Relação Aldosterona/renina >30, hipocalcemia (pouco frequente), TC com cortes finos RNM
Sintomas episódicos (5 Ps) hipertensão Paroxística, cefaleia Pulsátil, Perspiração, Palpitações, Palidez. PA lábil, fármacos que desencadeiam crises (beta-bloqueadores, metoclopramida, simpatomiméticos, opiáceos, antidepressivos tricíclicos.	Feocromocitoma <1%	Metanefrinas plasmáticas, ou urinárias fracionadas de 24 h. Exames de imagem TC com cortes finos (adrenal)
Fácies de lua cheia, hirsutismo, obesidade central, atrofia de pele, estrias purpúreas, giba dorsal, uso crônico de corticoides	Síndrome de Cushing <1%	Cortisol livre na urina de 24 h Teste de supressão Exames de imagem TC com cortes finos (adrenal) RNM hipófise
Sinais de hiper ou hipotireoidismo	Hipertireoidismo/hipotireoidismo 1-2%	Teste de função tireoideana
Outras causas		
Pulsos femorais ausentes ou diminuídos. Diferença de PAS ou PAD > 20/10 mmHg entre as extremidades superiores e inferiores ou entre MSD e MSE, pulsação radial femoral tardia, sopro interescapular, corrosão de arcos costais (Rx tórax)	Coarctação da aorta < 1%	Ecocardiograma

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; RFG: ritmo de filtração glomerular estimada; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA DE CAUSAS NÃO-ENDÓCRINAS

Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS)

A SAOS é definida como a cessação total do fluxo das vias aéreas durante o sono, resultando em pausas respiratórias não inferiores a 10 segundos (apneia) ou obstrução transitória e incompleta do fluxo aéreo superior a 50% (hipopneia) acompanhada de dessaturação da oxihemoglobina, micro despertares durante o sono e sonolência diurna.

A SAOS está presente em 50-60% dos indivíduos com hipertensão arterial, obesidade, diabetes, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte súbita.⁴⁻⁶ Essa associação é de aproximadamente 83% em pacientes com HAR.^{7,8} A associação entre obesidade (particularmente a obesidade central) e SAOS tem efeito aditivo sobre a hipertensão arterial.

A elevada presença de SAOS em pacientes com HAR foi associada a um aumento da retenção de líquidos com edema das vias aéreas superiores (consequência do deslocamento de fluidos das extremidades inferiores para a parte superior do corpo durante o sono em decúbito dorsal), excesso de aldosterona, assim como, a alta ingestão de sódio nesse grupo de pacientes.^{9,10} Esse efeito é atenuado pela intensificação da terapia diurética, incluindo o uso de espironolactona.¹¹⁻¹³

A prevalência de SAOS é estimada em 17% dos adultos americanos, de 30% na população de hipertensos e pode atingir 60-80% entre os hipertensos resistentes.⁷ Uma recente meta-análise concluiu que a presença de SAOS está relacionada a um maior risco de HAR.¹⁴

Fisiopatologia

Os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial associada à SAOS incluem hiperatividade do sistema simpático manifestada pela excitação dos quimiorreceptores e a disfunção dos barorreceptores que levam à elevação da PA.¹⁵ A obesidade também estimula de forma independente o sistema nervoso autônomo e, assim, reduz o controle pressórico. O excesso de aldosterona por mecanismos que envolvem retenção de líquidos e edema da nasofaringe promove obstrução das vias aéreas superiores.¹⁶

A disfunção endotelial promove alterações na vasoreatividade associada à SAOS e tem sido relatado que a função endotelial que pode ser restaurada após a terapia com CPAP (*continuous positive airway pressure*).¹⁷ Outras consequências das alterações da integridade do endotélio vascular incluem maior rigidez arterial, desenvolvimento de doença aterosclerótica e arritmias cardíacas.¹⁸ Assim, recomenda-se triagem agressiva para SAOS em pacientes com hipertensão não controlada que são obesos e têm relação aldosterona/renina aumentada.¹⁹

Diagnóstico

A suspeita clínica deve ser realizada em indivíduos que apresentem ronco alto, cansaço e sonolência diurna, redução da capacidade de concentração, obesidade, circunferência do pescoço aumentada, insuficiência cardíaca e sinais de hipertensão pulmonar. O rastreamento pode ser iniciado aplicando-se o questionário de Berlin²⁰ ou a escala de Epworth. O diagnóstico é feito com a polissonografia, que registra os índices de apneia/hipopneia maiores que cinco eventos/hora.

Tratamento

As orientações sobre qualidade do sono, perda de peso e redução do consumo de sódio devem ser instituídas antes de iniciar-se terapia para desobstrução das vias aéreas, com uso de equipamento que produz pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP = *continuous positive airway pressure*). O impacto desse tratamento na redução dos valores de pressão arterial ainda é matéria de debate.^{21,22}

DOENÇA DO PARÊNQUIMA RENAL (DPR)

A doença parenquimatosa renal é causa e complicação da hipertensão não controlada. A hipertensão arterial é uma das principais causas de insuficiência renal dialítica e de transplante renal, com elevada incidência de eventos cardiovasculares responsáveis pela alta morbidade e mortalidade dessa população.²³ A progressão da disfunção renal nos portadores de DPR é diretamente relacionada aos valores pressóricos. As doenças parenquimatosas renais são representadas pelas glomerulopatias, doença renal policística, nefropatia por refluxo e nefropatias tubulointersticiais.

Prevalência

A prevalência varia de acordo com o comprometimento renal existente. O envelhecimento da população provoca um aumento proporcional da prevalência de DPR. Segundo dados do NHANES (1999-2010), o risco de desenvolver doença renal crônica terminal para hipertensos em estágio 1 por faixa etária seria de 54% (faixa etária 30-49 anos), 52% (50-64 anos) e 42% (>65 anos).²⁴ Adequada terapia anti-hipertensiva é necessária para maioria dos pacientes com DRC (doença renal crônica) (30,2% para pacientes com DRC estágio 1 e 78,9% para DRC estágio 4). No entanto, o alcance do alvo terapêutico (PA > 130/80 mmHg) é menor quanto maior o estágio da DRC (49,5% para estágio 1 e 30,2% para estágio 4), apesar do arsenal terapêutico existente.²⁵

Fisiopatologia

A redução da função renal resulta em retenção de sódio, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e elevação das catecolaminas plasmáticas. Além disso, o sal tem um efeito direto sobre a vasculatura, acelerando a arteriosclerose e diminuindo a resposta vascular à medicação.

A participação do sistema simpático tornou-se mais complexa com uma descoberta da renase, um novo regulador da função cardíaca e pressão arterial produzido pelos rins.²⁶ Em contraste porém, não é detectada em pacientes urêmicos. Contribui, ainda, de modo importante no metabolismo de dopamina, epinefrina e norepinefrina, mas com a diminuição de sua capacidade nos urêmicos ocorre um importante incremento da atividade simpática e consequente elevação da pressão arterial.²⁷

São fatores de risco conhecidos para progressão da DRC: idade > 50 anos, sexo masculino, predisposição genética, história familiar, afrodescendência, duração e estágio da HA, baixo nível socioeconômico, intensidade da albuminúria, grau de disfunção renal, dislipidemia, obesidade, diabetes, estilo de vida (dieta hipersódica, hiperproteica e fumo), uso de substâncias nefrotóxicas, entre outros.²⁸

Diagnóstico

Na avaliação e acompanhamento da lesão renal são recomendados: exame de urina, creatinina sérica para estimar o RFGe pelas fórmulas MDRD ou CKD-EPI (disponíveis no site: <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/>), ultrassonografia renal e de vias urinárias e cálculo da razão albuminúria ou proteinúria/creatininúria para a classificação do estágio de DRC. ^{28,29} (Figura 1)

Tratamento

Nos portadores de DRP e nos transplantados renais, os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II demonstraram proteção renal adicional, além da obtida pela redução do nível pressórico, sendo, por isso, os fármacos preferenciais. ^{1,2,30}

DOENÇA RENOVASCULAR

Mais de 80 anos se passaram desde as observações originais indicando que a constrição das artérias renais produz um aumento da PA. ³¹ Esses estudos estabeleceram o papel primordial do rim na regulação da circulação e da PA. Desde então, as lesões renais vasculares obstrutivas têm sido reconhecidas como uma forma importante de “hipertensão secundária” e têm sido um modelo amplamente aplicado para a compreensão do papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A doença renovascular (DRV) é o termo usado para definir o acometimento das artérias renais (estenose de artéria renal - EAR) por diferentes patologias, como doença aterosclerótica, displasia fibromuscular e vasculites, que podem levar à obstrução. Quando há discreta obstrução arterial, usualmente não há sintomas. Porém, pode ocorrer HA grave e até mesmo nefropatia isquêmica quando há obstruções maiores que 70%.

Epidemiologia

Nos países ocidentais, a principal causa de DRV (85%) é a estenose aterosclerótica da artéria renal. Ocorre como parte da doença aterosclerótica sistêmica que afeta diversos leitos vasculares, incluindo artérias coronarianas, cerebrais e artérias periféricas. Estudos sugerem que 6,8% dos indivíduos acima de 65 anos têm estenose aterosclerótica da artéria renal que

promove redução da luz vascular superior a 60%. ³² Estudos de imagem de pacientes com doença vascular coronariana, aórtica e periférica indicam que mais de 50% da oclusão de luz nas artérias renais pode ser detectada em 14% a 33% desses indivíduos. ³³ Deve ser enfatizado que muitos desses casos são incidentais sem importância clínica ou hemodinâmica. ³⁵ Sabe-se que EAR pode existir em indivíduos que não apresentaram hipertensão arterial durante a evolução da doença aterosclerótica, assim como pode ocorrer EAR em hipertensos com insuficiência renal que não foram adequadamente diagnosticados. ³⁵

A fibrodysplasia da camada média (FDM) das artérias renais, que se apresenta de forma semelhante a um “colar de contas” e de localização preferencial no segmento distal da artéria renal, é outra causa de EAR, particularmente, na população jovem do sexo feminino. (Figura 2) Raramente é detectada em homens e mulheres normotensas. Todavia, 3% dos doadores renais apresentam FDM das artérias renais. A evolução para HRV ocorre predominantemente em mulheres tabagistas.

Causas menos frequentes de EAR incluem trauma renal, oclusão de artéria renal por dissecção, trombose, embolia e vasculite inflamatória como a arterite de Takayasu, esta última, muito prevalente no Sudeste Asiático.

Fisiopatologia

O principal mecanismo fisiopatológico envolvido é a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) que resulta em liberação de diversos peptídeos vasoativos. Inicialmente, a renina sintetizada no aparelho justaglomerular do rim cliva o angiotensinogênio produzido pelo fígado para angiotensina I (Ang I) A Ang I é convertida em angiotensina II (Ang II) por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA)

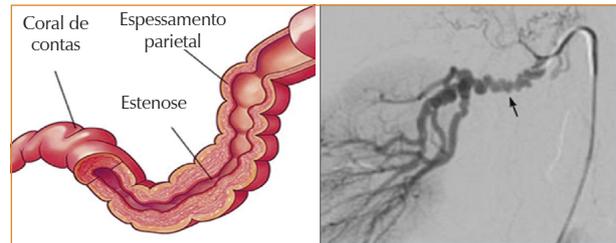


Figura 2. Fibrodysplasia da camada média da artéria renal.

Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e intervalos		
				A1 Normal a levemente aumentada	A2 Moderadamente aumentada	A3 Gravemente aumentada
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>30 mg/g >3 mg/mmol
Categorias de RFG (ml/min/1,73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Levemente diminuído	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
	G3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
	G4	Extremamente diminuído	15-29			
G5	Doença renal terminal	≤15				

Verde = baixo risco; amarelo = risco moderado; laranja = alto risco; vermelho = risco muito alto.

Figura 1. Prognóstico da DRC de acordo com os graus de albuminúria e declínio do RFG-e.

presente no endotélio dos capilares pulmonares (40%) e em outros leitos vasculares (60%), como coração e coronárias.^{36,37} A Angiotensina II atua via receptores de angiotensina 1 (AT1) e causa vasoconstrição, fibrose intersticial, crescimento, migração celular e liberação de aldosterona a partir da adrenal.³⁸ A aldosterona, além de aumentar a pressão arterial, está implicada na gênese da hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca e vascular, arritmias ventriculares e a fibrilação atrial.³⁹⁻⁴¹ Outros mecanismos envolvem a participação do sistema simpático e o aumento da atividade inflamatória manifestada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, (TGF- β , MCP-1), biomarcadores de lesão (NGAL), além do aparecimento de linfócitos T e macrófagos no parênquima renal.⁴²

Diagnóstico

O diagnóstico da DRV inicia-se com o reconhecimento de um quadro clínico caracterizado por hipertensão arterial progressiva e não controlada com ou sem doença renal associada. A Tabela 4 exhibe as situações clínicas nas quais deve ser investigada DRV.⁴³

Os principais métodos de avaliação para detecção da DRV utilizados em estudos clínicos dedicados à investigação de hipertensão secundária por comprometimento das artérias renais estão descritos a seguir.

DOPPLER DE ARTÉRIAS RENAI

A ultrassonografia Doppler (USD) de artérias renais é a modalidade de imagem de primeira linha para rastreamento de estenoses significativas ($\geq 60\%$).^{44,45} Embora possa superestimar o grau de estenose, pode ser repetido para avaliar a progressão da estenose e suas consequências hemodinâmicas (velocidade de fluxo e resistência vascular). O pico de velocidade sistólica na artéria renal principal mostra a melhor sensibilidade (85%) e especificidade (92%) para identificar estenoses angiograficamente significativas.⁴⁶ (Figura 3) Ainda, outros critérios devem ser usados para apoiar o diagnóstico. O índice de resistência renal (IRR) ajuda identificar EAR mais grave e fornece informações adicionais sobre a resposta do paciente à intervenção.

Tabela 4. Situações clínicas suspeitas de Hipertensão Renovascular.

Hipertensão arterial com início em jovens <30 a
Hipertensão arterial com início após 55 a, associada à DRC e/ou ICC
Hipertensão arterial e sopro abdominal
Agravamento rápido e persistente de hipertensão previamente controlada
Hipertensão arterial resistente (excluídas as causas secundárias de HA e meta não alcançada com quatro ou mais classes de anti-hipertensivos)
Crise hipertensiva (insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca, encefalopatia hipertensiva ou retinopatia grau 3-4)
Uremia ou piora da função renal após tratamento com bloqueadores do SRAA
Rim atrófico ou discrepância no tamanho do rim ou insuficiência renal inexplicável
Edema pulmonar

Borelli e cols.⁴⁷ avaliaram a sensibilidade e especificidade, assim como os valores preditivos positivo e negativo dos exames não invasivos mais utilizados para o diagnóstico de estenose da artéria renal comparados ao padrão ouro. Concluíram que a tomografia e o Doppler das artérias renais mostraram qualidade e grande possibilidade no diagnóstico de EAR, com vantagem para o segundo, pois não há necessidade do uso de meio de contraste na avaliação de uma doença que frequentemente, ocorre em diabéticos e associa-se a disfunção renal e a disfunção ventricular esquerda grave. Os principais critérios para o diagnóstico são: o pico sistólico de velocidade do fluxo renal ≥ 150 cm/s; relação dos picos sistólicos de velocidade na artéria renal e na aorta (relação AR/Ao) $\geq 3,5$ descritos por Caps e cols,⁴⁸ e são apresentados na Tabela 5.

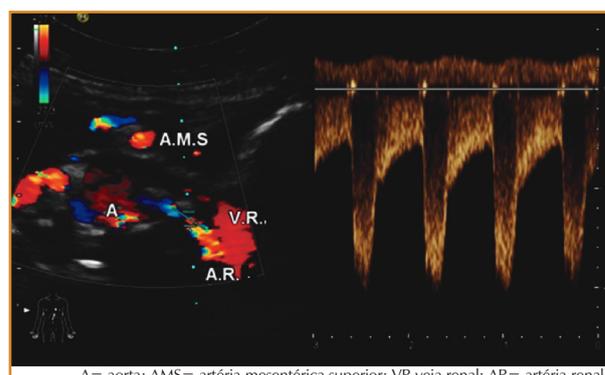


Figura 3. Doppler de artérias renais (estenose de artéria renal esquerda figura ilustrativa).

Tabela 5. Critérios Doppler-ultrassonográficos para avaliação do grau de estenose renal.

Grau de estenose	VSP na artéria renal	Relação Artéria renal/ Aorta
Normal	< 180 cm/s	< 3,5
< 60%	< 180 cm/s	< 3,5
> 60%	> 180 cm/s	> 3,5
Oclusão	Ausência de fluxo	Ausência de sinal

CINTILOGRAFIA RENAL

A cintilografia renal com DTPA-Tc-99m (ácido triamino dietileno pentacético marcado com tecnécio-99) ainda é realizada utilizando uma gama-câmara dotada de dois detectores de cintilação, angulados a 90°, com colimadores de furos paralelos de alta resolução e baixa energia. O exame é realizado três dias após a suspensão de inibidores da enzima conversora da angiotensina e/ou dos bloqueadores do receptor da angiotensina II. A captação das imagens cintilográficas nas fases pré e pós administração de captopril são obtidas, e quando necessário, o imageamento é repetido após a injeção endovenosa de 40 mg de furosemida, 20 minutos após a injeção de DTPA-Tc-99m. É importante levar em consideração que a qualidade do exame, assim como a confiabilidade dos resultados está diretamente relacionada à integridade do parênquima renal, pouco presente na população com estenose de artéria renal, na qual a disfunção renal é vista com muita frequência.

ANGIOTOMOGRAFIA E RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

A angiotomografia de múltiplos detectores e a ressonância nuclear magnética (com ou sem gadolínio) têm alta sensibilidade (64-100% e 94-97%) e especificidade (92-98% e 85-93%), respectivamente, para detecção de EAR.⁴⁹

A RNM com gadolínio proporciona uma excelente caracterização das artérias renais, dos vasos circundantes, da massa renal e até da função de excreção renal. Entretanto, tende a superestimar a gravidade da estenose. É menos útil em pacientes com *stents* da artéria renal devido à presença de artefatos.

A angiografia de artérias renais é o padrão ouro para o diagnóstico de EAR.⁴⁹ Como a correlação entre a estenose angiográfica e o impacto hemodinâmico é ruim, uma grande vantagem da angiografia é a possibilidade de medir o gradiente de pressão ao longo da lesão, o que é especialmente útil, quando a estenose é moderada. Um gradiente de pressão sistólica > 20 mmHg ou uma razão de pressão de repouso distal à estenose <0,90 é suficiente para confirmar estenose significativa em pacientes sintomáticos.⁵⁰ A reserva de fluxo da artéria renal medida durante hiperemia máxima induzida por papaverina, dopamina ou acetilcolina é um método alternativo, avalia a gravidade da estenose e pode prever a resposta clínica à intervenção. Devido aos riscos potenciais dos procedimentos invasivos, a angiografia geralmente se limita à visualização e quantificação da estenose antes da intervenção vascular. Também é indicada quando a suspeita clínica é alta e os resultados de exames não invasivos são inconclusivos.⁴⁹ A investigação diagnóstica deve ser realizada de forma custo/efetiva mediante seleção apropriada da população com suspeita de EAR por meio de exames que permitam avaliação anatômica e funcional e auxiliem a estabelecer a etiologia renovascular da hipertensão. A Figura 4 mostra um estudo angiográfico de EAR de etiologia aterosclerótica.

A Tabela 6 mostra as recomendações (classe e nível de evidência) atuais para diagnóstico de DRV por estenose da artéria renal.⁴³

Tratamento

O controle pressórico adequado e o adiamento da progressiva deterioração da função renal são os objetivos principais do tratamento desses pacientes. Duas são as possibilidades terapêuticas: clínico ou intervencionista (cirúrgico ou percutâneo, com ou sem implante de próteses vasculares (*stents*)).

O tratamento clínico inclui administração de fármacos anti-hipertensivos (bloqueadores do SRAA – IECAS e BRAS, bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos) em doses eficientes e bem toleradas para adequado controle da PA e desaceleração da progressão da lesão renal.⁵¹

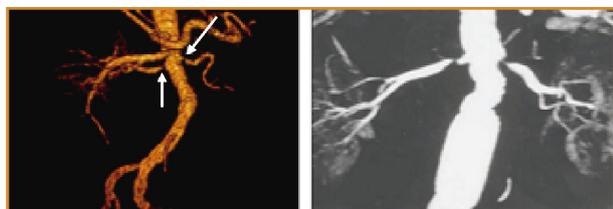


Figura 4. Angiografia de artérias renais.

Tabela 6. Recomendações atuais para diagnóstico de EAR.

Recomendações	Classe	Nível de evidência
Doppler de artérias renais (exame inicial), Angiotomografia e Ressonância Nuclear Magnética são indicadas para estabelecer o diagnóstico de EAR	I	B
Angiografia por subtração digital pode ser considerada para confirmar EAR, quando a suspeita clínica é alta e os exames não invasivos inconclusivos	IIb	C
Cintilografia renal, dosagem de renina plasmática antes e após administração de captopril não são recomendadas para pesquisa de EAR.	III	C

A tolerância a IECA e BRAs é boa nesse grupo de pacientes. Tratamento clínico mostrou benefício na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com EAR.^{52,53} Todavia, redução da pressão intraglomerular e da pressão hidrostática renal provocada por esses fármacos pode acompanhar-se de discreta e transitória redução da taxa de filtração glomerular e discreta elevação da creatinina plasmática, requerendo acompanhamento próximo para evitar complicações.^{51,54}

A prescrição de estatinas esta associada à maior sobrevida em pacientes com EAR, lenta progressão da lesão e redução do risco de re-estenose após angioplastia.⁵⁵ A terapia antiplaquetária, também está indicada pós-intervenção.

A terapia intervencionista está recomendada para os pacientes com HAR ou HA acelerada, com perda progressiva da função renal, com estenose bilateral ou com estenose em rim “único” e com graves complicações (insuficiência cardíaca congestiva e edema agudo de pulmão de repetição).^{2,56-58}

Em portadores de EAR por fibrodilasia e arterite de Takayasu o tratamento intervencionista está indicado.⁵⁹ Os resultados mostram melhora ou cura de hipertensão arterial em um percentual bastante elevado, cerca de 90% dos casos, pois as lesões fibrodilásicas acometem uma população mais jovem e com pouco comprometimento dos órgãos alvo, o que justificaria resultados finais mais satisfatórios.⁶⁰⁻⁶²

As indicações para intervenções cirúrgicas são excepcionais, como obstrução total da artéria renal, grandes fístulas arteriovenosas, lesão de aorta englobando as artérias renais, insucesso no tratamento clínico ou endovascular e dissecação de artéria renal durante angioplastia mal sucedida.⁶¹⁻⁶³ A meta-análise de Trinquart e cols,⁶² incluiu 47 estudos para terapia endovascular (1616 pacientes) e 23 estudos para cirurgia (1014 pacientes) demonstrou taxas de complicações graves e de mortalidade menores para terapia endovascular (6,3% e 0,9% vs. 15,4% e 1,2%, respectivamente). Portanto, a cirurgia aberta deve ser reservada para o manejo da estenose associado a aneurismas, lesões complexas (bifurcação arterial ou ramos) ou falha na terapia endovascular.

Assim, excetuando-se as indicações precisas, o tratamento clínico ainda e a primeira opção terapêutica nessa população. A Tabela 7 sumariza o fluxograma de avaliação e tratamento da DRV.

Tabela 7. Fluxograma de avaliação e tratamento de doença renovascular.

Probabilidade pré-teste	Características clínicas	Tratamento recomendado	Indicação de exames de imagem
Baixo risco	Função renal estável adequado controle pressórico	Tratamento conservador	Não
Moderado risco	Hipertensão não controlada Piora aguda ou subaguda da função renal	Otimização terapêutica, adesão a MEV. Confirmar hipertensão não controlada (MAPA). Avaliar outras possíveis causas de disfunção renal. Glomerulopatia, nefrotoxicose e outras	Doppler de artérias renais
Alto risco	Hipertensão resistente, maligna ou acelerada Deterioração inexplicável da função renal (>30% TFGe em < 3 meses) Edema agudo de pulmão em paciente com boa adesão ao tratamento	Estudos de imagem Avaliar risco/benefício de intervenção Considerar intervenção para pacientes com clínica e exames de imagem sugestivos de lesão significante	Doppler de artérias renais Se negativo, porém com forte suspeita clínica Angiotomografia ou Angiorressonância Se positivo angiografia e intervenção com <i>stent</i> se presente lesão significante

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA DE CAUSAS ENDÓCRINAS

Aldosteronismo primário

Hipertensão arterial acompanhada de supressão da atividade da renina plasmática (ARP) e aumento da excreção de aldosterona caracteriza a síndrome de aldosteronismo primário. Esse quadro foi descrito pela primeira vez em 1955 por Conn em um paciente hipertenso grave hipocalêmico e com secreção elevada de aldosterona, que submetido à adrenalectomia direita resultou em cura da HA.⁶⁴

Durante décadas, vários pesquisadores demonstraram diferentes graus de associação entre HA e níveis plasmáticos de aldosterona,⁶⁵⁻⁶⁷ sobretudo da sua apresentação clínica na forma normocalêmica descrita em 1965.⁶⁸ Trabalhos publicados nas últimas décadas revelaram que níveis elevados de aldosterona também estão associados à hipertrofia ventricular esquerda, lesão renal, doença vascular⁶⁹⁻⁷¹ e alterações estruturais e funcionais das artérias de médio calibre,⁷² assim como a lesões da microcirculação.⁷³⁻⁷⁵

Prevalência

Anteriormente era considerada forma rara de HA secundária (1%), na atualidade parece estar presente em 22% dos pacientes com HAR.^{76,77} Gordon e cols. observaram entre 52 hipertensos normocalêmicos em tratamento com anti-hipertensivos submetidos à quantificação da relação aldosterona - atividade da renina plasmática confirmada por medidas repetidas e por testes de supressão da aldosterona, que a incidência de aldosteronismo primário na população de hipertensos primários está entre 5 a 15%, provavelmente, cerca de 12%.⁷⁸ A mesma conclusão chegou Lim e cols. que demonstraram em população do Reino Unido que um em cada 10 pacientes hipertensos apresenta relação aldosterona - atividade da renina plasmática elevada sem necessariamente apresentar tumor adrenal (adenoma) ou hiperplasia.⁷⁹

O adenoma da adrenal é a causa mais frequente, enquanto a hiperplasia uni ou bilateral é menos detectada. Carcinomas, apesar de infrequentes, também podem ser responsáveis pela instalação da doença.

As principais causas de hipertensão arterial que acompanham o excesso de secreção de mineralocorticoide estão categorizadas com base nos níveis de renina e aldosterona, e apresentadas na Tabela 8.

Diagnóstico

O diagnóstico de aldosteronismo primário é geralmente feito em pacientes que estão na terceira à sexta década de vida. Poucos são os sintomas específicos, porém, pacientes com importante hipocalcemia podem apresentar fraqueza muscular, cólicas, dores de cabeça, palpitações, polidipsia, poliúria, noctúria ou combinação dessas.⁸⁰ Outra manifestação é a tetania associada à diminuição do cálcio ionizado com alcalose hipocalêmica acentuada. A poliúria e noctúria são um resultado da concentração renal induzida por hipocalcemia e a apresentação é frequentemente confundida com prostatismo nos homens.

O grau de hipertensão é tipicamente moderado a grave. Todos os portadores de HAR, não apenas aqueles que apresentem hipocalcemia devem ser avaliados para a presença de aldosteronismo primário.² A triagem inclui avaliação da

Tabela 8. Principais causas de secreção elevada de aldosterona.

Renina baixa Aldosterona elevada	Renina baixa Aldosterona baixa	Renina alta Aldosterona elevada
Aldosteronismo primário	Hiperdeoxocortisonismo	Hipertensão renovascular
Adenoma (35%)	Hiperplasia adrenal congênita	Abuso de diuréticos
Hiperplasia bilateral (60%)	Deficiência de 11 β hidroxilase	Hipertensão maligna
Hiperplasia unilateral (23%)	Deficiência de 17 β hidroxilase	Tumor secretor de renina
Carcinoma adrenocortical (<1%)	Resistência a cortisol	Coarctação de aorta
Hiperaldosteronismo familiar	Aparente excesso de mineralocorticoide	
Secreção ectópica de aldosterona	Síndrome de Cushing iatrogena	

razão AP/ARP, aldosterona plasmática (AP, expressa em ng/dL) pela atividade de renina plasmática (ARP, expressa ng/mL/h). Esse método tem grande sensibilidade, mas pode apresentar falsos positivos. Dessa forma, recomenda-se utilizar como valores mínimos de AP e de ARP, respectivamente, 15 ng/dL e 0,5 ng/mL/h. Considera-se a razão AP/ARP com valores ≥ 100 diagnóstico da aldosteronismo; valores $<20-30$ indicam baixa probabilidade; e valores entre esses extremos detectam “potenciais portadores” dessa condição. Nesse último caso, testes para avaliação do eixo renina-aldosterona (prova de infusão de volume, caminhada, uso de diuréticos) podem ser realizados.

Para identificação de adenomas ou hiperplasia na adrenal por imagem, usa-se a tomografia computadorizada com cortes finos para adrenal ou a ressonância magnética. A ausência de um tumor visível à tomografia não exclui um microadenoma, daí a importância na procura de um excesso na produção lateralizada de aldosterona. Imagens funcionais, obtidas pela cintilografia de adrenal, podem ser úteis na detecção dos adenomas podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos. A coleta de amostra de sangue na veia adrenal pode ser utilizada para confirmar a lateralização na secreção de aldosterona e a presença de adenoma unilateral.⁸¹

Tratamento

Na presença de adenoma unilateral, a ressecção unilateral geralmente corrige a produção excessiva de aldosterona e a perda de potássio. A resposta da pressão arterial ao tratamento cirúrgico é variável. As hiperplasias são beneficiadas com o bloqueio dos receptores de aldosterona.⁸¹ A dosagem inicial de 12,5 - 25 mg/dia de espironolactona é recomendada e pode ser aumentada até 400 mg/dia. Suplementação de potássio deve ser feita se necessário. Hipocalemia responde prontamente, mas o controle da hipertensão arterial pode levar até quatro a oito semanas. A dosagem de espironolactona pode ser reduzido para apenas 25 a 50 mg por dia posteriormente.⁸²

Feocromocitoma

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino raro, originário de células cromafins (produtoras de catecolaminas) e cuja manifestação clínica mais comum é a hipertensão arterial. O tumor pode ser originário da medula adrenal ou de tecidos extra-adrenais (paragangliomas). Seu pico de exacerbação clínica está entre a terceira e quarta década de vida, porém 10% dos casos surgem na infância. Ocorre numa proporção de 2-8 casos por milhão de habitantes e são causa rara de hipertensão (0,2-0,6%), entretanto correspondem a 4-7% dos incidentalomas das adrenais. O tumor pode se apresentar de modo esporádico ou associado a síndromes genéticas.^{83,84} (aproximadamente 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 é unilateral, mas nas síndromes familiares pode ser bilateral, múltiplo e extra-adrenal, benigno ou maligno (5-26% dos casos).

Essa etiologia deve ser investigada em todos os pacientes que apresentem HAR e/ou sintomas ou sinais sugestivos de liberação adrenérgica. A hipertensão paroxística ocorre em 30% dos casos, sendo desencadeada por atividades físicas

habituais, exercícios mais intensos, procedimentos cirúrgicos, e pelo uso de algumas substâncias, como antidepressivos tricíclicos, histamina e opiáceos. Os paroxismos podem ser acompanhados de cefaleia (60-90%), sudorese (55-75%) e palpitações (50-70%). Sintomas de insuficiência cardíaca e alterações no eletrocardiograma podem ser indicativos de miocardite induzida por excesso de catecolaminas, assim como infarto agudo do miocárdio e diabetes.⁸⁵

Diagnóstico

A dosagem de metanefrinas, (metabólitos das catecolaminas), tanto no plasma quanto na urina de 24h apresenta maior sensibilidade e especificidade que a dosagem direta de catecolaminas. Quando os exames laboratoriais não foram elucidativos, o teste de supressão com clonidina pode ser realizado (administração de 0,200 mg de clonidina com dosagem de catecolaminas uma hora antes e duas horas após a ingestão do fármaco). Para o diagnóstico topográfico dos tumores e eventualmente de metástases, os métodos de imagens recomendados são tomografia computadorizada com cortes finos para adrenal e a ressonância nuclear magnética, ambas com sensibilidades próximas a 100% para tumores adrenais. O mapeamento de corpo inteiro com 131 ou 123 Iodo-metaiodobenzilguanidina (MIBG), possui sensibilidade de 56% a 85% (tumores malignos), e alta especificidade. O octreoscan, mapeamento ósseo e PET (com diferentes marcadores) podem ser decisivos quando os exames de localização anteriores são negativos ou na investigação de doença maligna.⁸⁶

Tratamento

O tratamento é cirúrgico. No tratamento medicamentoso pré-operatório ou crônico é usado inicialmente alfa bloqueadores (prazosin, doxazocin e dibenzilina), combinados ou não a outros agentes, como betabloqueadores (após alfa bloqueio efetivo), inibidores da enzima conversora e bloqueadores dos canais de cálcio. Para a intervenção cirúrgica, recomenda-se controle prévio dos níveis de pressão arterial e reposição volêmica.⁸⁷ Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio, pode ser utilizado.⁸⁷

O acompanhamento do paciente é essencial para detecção de recorrências ou de metástases, recomendando-se, atualmente, detecção de mutações dos genes envolvidos para rastreamento familiar e de outros exames relativos a apresentações de cada uma das síndromes.

SÍNDROME DE CUSHING

A síndrome de Cushing é uma síndrome rara que afeta 0,1% da população geral.⁸⁸ O hipercortisolismo (endógeno e/ou exógeno) é responsável pelas manifestações clínicas. Os pacientes com esta síndrome apresentam obesidade, facies de lua cheia, giba dorsal, hirsutismo e estrias purpúreas.⁸⁹ Hipertensão é muito comum afetando 80% dos pacientes com Cushing, corresponde a 0,2-0,6% dos casos de hipertensão arterial. É recomendado teste de supressão com 1 mg de dexametasona às 23:00 horas e quantificação da concentração plasmática de cortisol na manhã seguinte (valores inferiores a 1,8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ são considerados normais) para rastreamento. Se o teste de supressão for considerado positivo, testes comprobatórios de hipercortisolismo devem realizados. Se confirmado o

hipercortisolismo, a dosagem de ACTH deve ser realizada. A ausência de supressão por ACTH sugere produção independente de cortisol e a localização adrenal deve ser pesquisada com tomografia computadorizada de adrenal ou RNM de hipófise nos casos de hipercortisolismo ACTH-dependente. Os exames de imagem só devem ser realizados após diagnóstico clínico e laboratorial de hipercortisolismo. O tratamento do Cushing endógeno depende da etiologia do hipercortisolismo, a conduta pode ser cirúrgica ou medicamentosa.⁹⁰

HIPOTIREOIDISMO, HIPERTIREOIDISMO

A hipertensão arterial pode estar presente em 40% dos portadores que apresentam distúrbios da tireoide (hipo ou hipertireoidismo). A correção da disfunção glandular geralmente é responsável pelo controle da pressão arterial.⁹¹ No hipotireoidismo, ocorre elevação da PA diastólica, pois o débito cardíaco baixo é compensado pela vasoconstrição periférica para manter a perfusão tecidual adequada. O hipertireoidismo está associado a um aumento do débito cardíaco com elevação predominantemente da PA sistólica. A dosagem de TSH e dos hormônios tireoideanos livres estabelece o diagnóstico. Uma vez corrigido o hipo ou o hipertireoidismo, e persistindo níveis elevados de pressão arterial, está indicado o uso de fármacos anti-hipertensivos.^{92,93}

COARCTAÇÃO DA AORTA

A coarctação da aorta é segunda causa mais comum de hipertensão arterial em crianças e adultos jovens, caracteriza-se por constrição do lúmen após a origem da subclávia esquerda próximo ao ducto arterioso. Representa 7% de todas as causas de cardiopatia congênita.⁹⁴ É mais prevalente no sexo masculino e sua correção precoce guarda relação direta com o controle adequado da hipertensão arterial. Define-se como coarctação importante aquela com

gradiente ≥ 20 mmHg no local da constrição. Geralmente, os pacientes apresentam-se assintomáticos, porém sintomas de insuficiência cardíaca, angina do peito e hemorragia cerebral podem ocorrer nos casos mais graves.⁹⁵ O exame físico revela a presença de hipertensão arterial em membros superiores, com uma pressão sistólica no mínimo 10 mmHg maior na artéria braquial em relação a artéria poplítea. A ausência ou diminuição dos pulsos pediosos pode também representar indício da coarctação. A ausculta pode revelar sopro sistólico interescapular proveniente do local da coarctação e também em toda a parede torácica, devido a dilatação das artérias intercostais (circulação colateral). Os exames complementares incluem o eletrocardiograma, a radiografia de toras (entalhes nos arcos posteriores) e o ecocardiograma com Doppler e mapeamento de fluxo a cores (essencial). A angiorrisonância e a tomografia contrastada são exames para confirmação diagnóstica e permitem indicar o tratamento definitivo. O tratamento é sempre intervencionista, podendo ser realizado por procedimento endovascular em indivíduos mais jovens e crianças, ou cirurgia, nos casos de hipoplasia do arco aórtico e/ou necessidade de ressecção da coarctação.⁹⁶ A Figura 5 mostra uma coarctação e o aspecto pós-procedimento.



Figura 5. Coarctação de aorta e aspecto pós-procedimento.

REFERÊNCIAS

- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014; 35(19): 1245-54.
- Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 1 - Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Suppl 3): 1-6.
- Malachias MVB, Bortolotto LA, Drager LF, Borelli FAO, Lotaf LAD, Martins LC. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 12 - Secondary Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3 Suppl 3): 67-74.
- Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002; 57(7): 602-7.
- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbas FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105(8): 1135-9.
- Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; 307(20): 2169-76.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(5): 811-7.
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014; 27(8): 1069-78.
- Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010; 6(4): 363-8.
- Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest*. 2013; 143(4): 978-983.
- Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(8): 532-7.
- Yang L, Zhang H, Cai M, Zou Y, Jiang X, Song L, et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38(5): 464-8.
- Kasai, T, et al., Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014; 32(3): 673-80.
- Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018; 8(1): 010405.
- Duchna HS, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(1): 187-91.
- Dudenbostel T, Calloun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens*. 2012; 26(5): 281-7.
- Duchna HW, Stoohs R, Guilleminault C, Christine Anspach M, Schultze-Werninghaus G, Orth M. Vascular endothelial dysfunction in patients with

- mild obstructive sleep apnea syndrome. *Wien Med Wochenschr.* 2006; 156(21-22): 596-604.
18. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(5): 613-8.
 19. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag.* 2017; 13: 403-411.
 20. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017; 36: 116-24.
 21. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014; 145(4): 762-71.
 22. Guo J, Sun Y, Xue LJ, Huang ZY, Wang YS, Zhang L, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2016; 20(3): 965-74.
 23. Hörl MP, Hörl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2): 227-44.
 24. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(3): 403-11.
 25. Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 132.
 26. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest.* 2005; 115(5): 1275-80.
 27. Desir GV, Wang L, Peixoto AJ. Human renalase: a review of its biology, function, and implications for hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2012; 6(6): 417-26.
 28. Rodrigues CIS, C.R., Almeida FA. In: Moura LRR, Alves MAR, Santos DR, Pecoito Filho R. *Hipertensão Arterial Resistente. Tratado de Nefrologia.* Vol. 1. 2018; São Paulo: Atheneu.
 29. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements* 2013; 3(1): 5-14.
 30. Wolley MJ, Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(5): 36.
 31. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on Experimental Hypertension: I. The Production of Persistent Elevation of Systolic Blood Pressure by Means of Renal Ischemia. *J Exp Med.* 1934; 59(3): 347-79.
 32. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* 2002; 36(3): 443-51.
 33. de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens.* 2009; 27(7): 1333-40.
 34. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, Dillon JJ, Stegall MD, Li X, et al. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(3): 431-8.
 35. Textor SC, Misra S, Oderich GS, Oderich, Percutaneous revascularization for ischemic nephropathy: the past, present, and future. *Kidney Int.* 2013; 83(1): 28-40.
 36. Giestas A, Palma I, Ramos MH. [Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its pharmacologic modulation]. *Acta Med Port.* 2010; 23(4): 677-88.
 37. Bernstein KE, Ong FS, Blackwell WL, Shah KH, Gianj JF, Gonzalez-Villalobos RA, et al. A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme. *Pharmacol Rev.* 2013; 65(1): 1-46.
 38. Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, Ristic A, Lalic N, Seferovic J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone--Focus on the special pharmacologic properties of eplerenone. *Int J Cardiol.* 2015; 200:3-7.
 39. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3): 104-7.
 40. Funder JW. The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007; 7(3): 151-7.
 41. Gaddam KK, Pimenta E, Husain S, Calhoun DA. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2009; 34(2): 51-84.
 42. Textor SC, Lerman LO. Paradigm Shifts in Atherosclerotic Renovascular Disease: Where Are We Now? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2015; 26(9): 2074-80.
 43. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2018; 55(3): 305-68.
 44. Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. Renal Artery Stenosis—When To Screen, What To Stent? *Current Atherosclerosis Reports.* 2014; 16(6): 416.
 45. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal Artery Stenosis. *Cardiology Clinics.* 2015; 33(1): 59-73.
 46. Williams CJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, et al. Comparative Accuracy of Renal Duplex Sonographic Parameters in the Diagnosis of Renal Artery Stenosis: Paired and Unpaired Analysis. *American Journal of Roentgenology.* 2007; 188(3): 798-811.
 47. Borelli FA, Pinto IM, Amodeo C, Smanio PE, Kambara AM, Petisco AC, et al. Analysis of the sensitivity and specificity of noninvasive imaging tests for the diagnosis of renal artery stenosis. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(5): 423-33.
 48. Schäberle W, Leyerer L, Schierling W, Pfister K. Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis: Stenosis criteria, CEUS and recurrent in-stent stenosis. *Gefasschirurgie.* 2016; 21:4-13.
 49. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg.* 2013; 26(4): 134-43.
 50. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NH, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, et al. Assessment of renal artery stenosis severity by pressure gradient measurements. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9): 1851-5.
 51. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(7): 1199-206.
 52. Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8): 1604-9.
 53. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J.* 2008; 156(3): 549-55.
 54. Chrysochou C, Foley RN, Young JF, Khavandi K, Cheung CM, Kalra PA. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atherosclerotic renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(4): 1403-9.
 55. Hackam DG, Wu F, Li P, Austin PC, Tobe SW, Mamdani MM, et al. Statins and renovascular disease in the elderly: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2011; 32(5): 598-610.
 56. Bavishi C, de Leeuw PW, Messerli FH. Messerli, Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Hypertension: Pragmatism, Pitfalls, and Perspectives. *Am J Med.* 2016; 129(6): 635 e5-635 e14.
 57. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengelé JP, Berra E, Sarafidis P, Persu A. Renal Artery Stenosis in Patients with Resistant Hypertension: Stent It or Not? *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(1): 5.
 58. Kane GC, Xu N, Mistrik E, Roubicek T, Stanson AW, Garovic VD. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3): 813-20.
 59. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, Gray WA, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(9):1048-78.
 60. Davies MG, Saad WE, Peden EK, Mohiuddin IT, Naoum JJ, Lumsden AB. The long-term outcomes of percutaneous therapy for renal artery fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2008; 48(4): 865-71.
 61. Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. Short- and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg.* 2012; 55(2): 421-7.
 62. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2010; 56(3): 525-32.
 63. Mulherin JL Jr, Edwards WH. Alternative methods of renal revascularization. *Ann Surg.* 1987; 205(6): 740-6.
 64. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med.* 1955; 45(4): 661-4.
 65. Lim RC Jr, Nakayama DK, Biglieri EG, Schambelan M, Hunt TK. Primary aldosteronism: changing concepts in diagnosis and management. *Am J Surg.* 1986;152(1): 116-21.

66. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1994; 21(4): 315-8.
67. Lim PO, MacDonald TM. MacDonald, Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 59(4): 427-30.
68. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR, Nesbit RM. Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable "Essential" Hypertension. *JAMA*. 1965; 193: 200-6.
69. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML, De Backer TL, Kaufman JM, Van Hoecke J, et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1993; 71(3): 17A-20A.
70. El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, et al. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. *Hypertension*. 2001;37(3): 845-50.
71. Dartsch T, Fischer R, Gapeilyuk A, Weiergraeber M, Ladage D, Schneider T, et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. *Int J Cardiol*. 2013; 164(2):170-8.
72. Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, Aglony M, Bolte L, Garcia H, et al., Primary aldosteronism and its impact on the generation of arterial hypertension, endothelial injury and oxidative stress. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23(4): 323-30.
73. Rocha R, Stier Jr CT, Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*. 2000; 141(10): 3871-8.
74. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, Seccia TM, Piva A, Porteri E, Tiberio GAM, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*. 2008; 51(5): 1366-71.
75. Tsioufis C, Kyvelou S, Dimitriadis K, Syrseloudis D, Sideris S, Skiadas J, et al. The diverse associations of uric acid with low-grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives. *J Hum Hypertens*. 2011; 25(9): 554-9.
76. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension*. 2007; 50(3): 447-53.
77. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017; 189(22): E773-E778.
78. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; 20(5): 296-8.
79. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000; 14(5): 311-5.
80. Young WF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, Textor SC. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 2017; 38(2): 103-122.
81. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016;101(5): 1889-916.
82. Sechi LA, Colussi GL, Novello M, Uzzau A, Catena C. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Clinical Outcomes in Primary Aldosteronism: As Good as Surgery? *Horm Metab Res*, 2015; 47(13): 1000-6.
83. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*, 2005; 366(9486): 665-75.
84. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 100: 190-208.
85. Martin JF, Martin LN, Yugar-Toledo JC, Loureiro AA, Cury PM, Júnior HM. Coronary emergency and diabetes as manifestations of pheochromocytoma. *Int J Cardiol*. 2010;139(3): e39-41.
86. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10.
87. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31(4): 1427-39.
88. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006; 367(9522): 1605-17.
89. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(5): 1526-40.
90. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8): 2807-31.
91. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension*. 1983;5(1): 112-5.
92. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med*. 1990;88(6): 642-6.
93. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021-104.
94. Prisant LM, Mawulawde K, Kapoor D, Joe C. Coarctation of the aorta: a secondary cause of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(6): 347-50, 352.
95. Weber HS, Cyran SE. Endovascular stenting for native coarctation of the aorta is an effective alternative to surgical intervention in older children. *Congenit Heart Dis*. 2008;3(1): 54-9.
96. Christopher AB, Apfel A, Sun T, Kreutzer J, Ezon DS. Diastolic velocity half time is associated with aortic coarctation gradient at catheterization independent of echocardiographic and clinical blood pressure gradients. *Congenit Heart Dis*. 2018;13(5): 713-20.