

## Hipertensão Arterial Sistêmica Secundária

### Coordenador:

Celso Amodeo (SP)

### Secretário:

Armando da Rocha  
Nogueira (RJ)

### Participantes:

Adelaide A. Pereira (SP)  
Antonio Carlos  
Cordeiro Jr. (SP)  
Armando Nogueira (RJ)  
Eduardo Pimenta  
(SP – Austrália)  
Flávio Antonio Borelli  
(SP)  
José Gastão Rocha  
Carvalho (PR)  
Luciano Ferreira Drager  
(SP)  
Pedro Jabur (SP)  
Rogério A. Mulinari  
(PR)

A hipertensão arterial sistêmica secundária (HAS-S) tem prevalência de 3% a 5%. Antes de se investigarem causas secundárias de HAS devem-se excluir:

- medida inadequada da PA;
- hipertensão do avental branco;
- tratamento inadequado;
- não adesão ao tratamento;
- progressão das lesões nos órgãos-alvos da hipertensão;
- presença de comorbidades;
- interação com medicamentos.

As situações em que se deve investigar a possibilidade de HAS-S estão na Tabela 1. A seguir, serão discutidas as principais causas de HAS-S.

### HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO (HAP)

É um grupo de doenças nas quais a produção de aldosterona está aumentada de uma forma relativamente autônoma em relação ao sistema renina-angiotensina, não sendo supressível por sobrecarga salina ou bloqueio do SRAA. Essas doenças são representadas, principalmente, pela hiperplasia bilateral das adrenais (HBA) e pelo adenoma unilateral produtor de aldosterona (APA), mas podem ser causadas por hiperplasia adrenal unilateral, carcinoma adrenal, tumores extra-adrenais produtores de aldosterona ou ter origem genética. A prevalência do HAP na população de hipertensos, de modo geral, está em torno de 6,1%, mas pode variar de 3% a 22%, sendo mais alta nos hipertensos em estágio 3 e/ou de difícil controle. Sabe-se que a prevalência de hipopotassemia no hiperaldosteronismo primário varia de 9% a 37%.<sup>1-3</sup> As etapas para rastreamento, confirmação de diagnóstico e tratamento estão descritas na Figura 1.

### FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMAS

São tumores de células argentafins que se localizam na medula adrenal (feocromocitomas) ou em regiões extra-adrenais (paragangliomas), que, em geral, produzem catecolaminas e se associam a quadro clínico de HAS paroxística (30% dos casos) ou sustentada com ou sem paroxismos (50% a 60%). O diagnóstico laboratorial do tumor é baseado nas dosagens de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina (Tabela 2).

Para o diagnóstico topográfico dos tumores e de metástases, os métodos de imagens recomendados são: tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), ambas com sensibilidade próxima a 100% para tumores adrenais. Entretanto, a RNM mostra-se superior na identificação dos paragangliomas. O mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG) tem sensibilidade de 56% para os tumores malignos a 85% para os tumores benignos, com especificidade aproximada de 100%.

Octreoscan, mapeamento ósseo e tomografia por emissão de pósitrons (PET) com diferentes marcadores podem ser decisivos quando os exames de localização anteriormente citados são negativos ou então na investigação de doença maligna.<sup>4</sup> O tratamento preferencial é o cirúrgico.

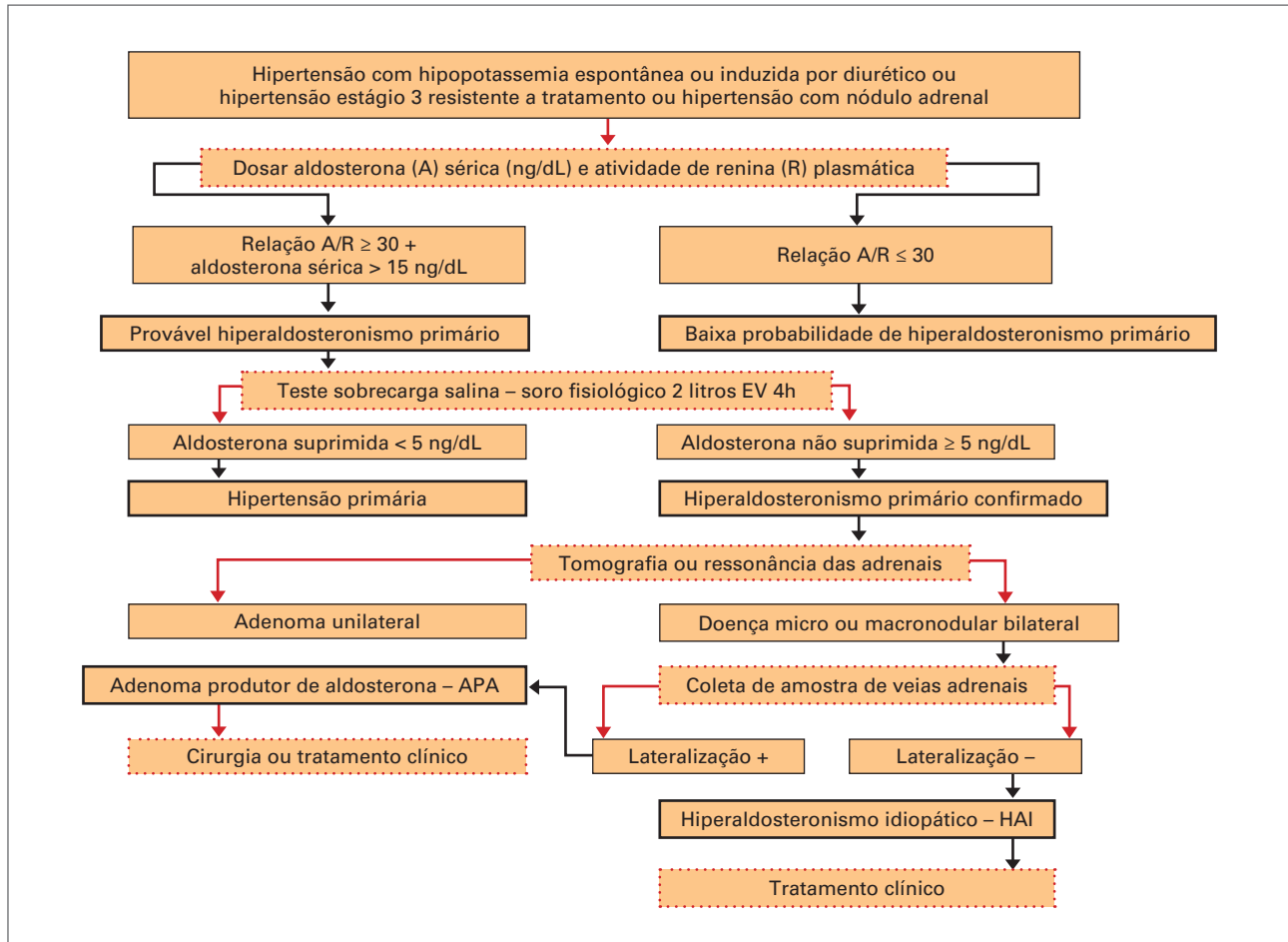
No tratamento clínico, medicamentoso, pré-operatório ou crônico são usados alfabloqueadores como prazosina ou doxazocina, combinados ou não com outros agentes, como inibidores da ECA, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores (utilizados apenas após alfabloqueio efetivo). Em tumores inoperáveis ou no preparo pré-operatório pode ser utilizada, quando disponível, droga

**Tabela 1** ACHADOS QUE SUGEREM HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

Achados	Suspeita diagnóstica	Estudos diagnósticos adicionais
Ronco, sonolência diurna, síndrome metabólica (ver página 48)	Apneia obstrutiva do sono	Polissonografia
Hipertensão resistente ao tratamento e/ou com hipocalcemia e/ou com nódulo adrenal	Hiperaldosteronismo primário	Relação aldosterona/atividade de renina plasmática
Insuficiência renal, doença cardiovascular aterosclerótica, edema, ureia elevada, creatinina elevada, proteinúria/hematúria	Doença renal parenquimatosa	Taxa de filtração glomerular, ultrassonografia renal, pesquisa de microalbuminúria ou proteinúria
Sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, alteração de função renal por medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina	Doença renovascular	Angiografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, ultrassonografia com Doppler, renograma, arteriografia renal
Uso de simpaticomiméticos, perioperatório, estresse agudo, taquicardia	Catecolaminas em excesso	Confirmar normotensão em ausência de catecolaminas
Pulsos em femorais reduzidos ou retardados, raios-x de tórax anormal	Coarctação da aorta	Doppler ou tomografia computadorizada de aorta
Ganho de peso, fadiga, fraqueza, hirsutismo, amenorreia, face em "lua cheia", "corcova" dorsal, estrias purpúricas, obesidade central, hipopotassemia	Síndrome de Cushing	Determinações: cortisol urinário de 24 horas e cortisol matinal (8h) basal e 8 horas após administração de 1 mg de dexametasona às 24h.
Hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações	Feocromocitoma	Determinações de catecolaminas e seus metabólitos em sangue e urina
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica, fraqueza muscular	Hipotireoidismo	Determinações de T4 livre e TSH
Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremores, taquicardia	Hipertireoidismo	Determinações de T4 livre e TSH
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza muscular	Hiperparatireoidismo	Determinações de cálcio sérico e PTH
Cefaleias, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua	Acromegalia	Determinação IGF-1 e de hormônio do crescimento basal e durante teste de tolerância oral à glicose

**Tabela 2** PERCENTUAIS DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE COM OS RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA DOS TESTES BIOQUÍMICOS PARA DIAGNÓSTICO DO FEOCROMOCITOMA

Teste bioquímico	Sensibilidade	Especificidade
Plasma		
Metanefrinas livres	99 (96–100)	89 (87–92)
Catecolaminas	84 (78–89)	81 (78–84)
Urina		
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)

**Figura 1.** Fluxograma para investigação e tratamento do hiperaldosteronismo primário (HAP)

inibidora da síntese de catecolaminas: a alfametiltirosina (Demser®). Para a intervenção cirúrgica, recomenda-se controle da PA com o uso endovenoso de nitroprussiato de sódio e reposição volêmica, se necessária. Em crises agudas e durante a cirurgia, nitroprussiato de sódio e antiarrítmicos endovenosos (xilocaína) são agentes frequentemente utilizados.<sup>5,6</sup>

O seguimento clínico, bioquímico e radiológico contínuo dos pacientes é essencial para a detecção de recorrências ou metástases na doença maligna e de um segundo tumor nas síndromes familiares.

## HIPOTIREOIDISMO

A prevalência de hipotireoidismo no Brasil não é conhecida com precisão, mas estima-se que esteja entre 5% e 10%, sendo mais frequente no sexo feminino.<sup>7</sup> A hipertensão arterial sistêmica ocorre em 20% dos pacientes com hipotireoidismo.<sup>8-10</sup> O diagnóstico precoce é feito pela dosagem de TSH aumentado e confirmado com a diminuição gradativa de T4 livre. Achados clínicos mais comuns são ganhos de peso, queda de cabelo e fraqueza muscular.

O tratamento deve ser iniciado com a reposição de hormônio tireoidiano e caso persista a HAS está indicado o uso de medicamentos anti-hipertensivos (C).

## HIPERTIREOIDISMO

A prevalência de hipertireoidismo no Brasil está em torno de 6,5%,<sup>7</sup> mas pelo excesso de iodo na dieta provavelmente essa doença deve estar se tornando mais prevalente.

A apresentação clínica mimetiza um quadro hiperadrenérgico. Os principais sintomas incluem palpitação, tremor, fadiga, intolerância ao calor, hiperatividade, perda de peso e labilidade emocional. Os sinais mais importantes são: exoftalmia, hipertermia, reflexos exaltados, primeira bulha com acentuação do componente pulmonar e pele úmida.<sup>11</sup> O diagnóstico é confirmado por nível baixo de TSH e elevado de T4 livre. O tratamento é geralmente acompanhado por normalização da PA. Betabloqueadores são a primeira escolha para controlar os sintomas adrenérgicos (C).

## HIPERPARATIREOIDISMO

O hiperparatireoidismo primário pode ser devido a um adenoma ou a hiperplasia da glândula paratireoide. O hiperparatireoidismo secundário geralmente surge em estágios avançados de insuficiência renal crônica. Existe ainda o pseudo-hiperparatireoidismo, que é devido a uma resistência à ação do paratormônio. Em todas essas situações é frequente HAS com prevalências de 10% a 70% em hiperparatireoidismo primário e 40%–50% em pseudo-hiperparatireoidismo. As causas que levam ao aumento da PA são multifatoriais. O quadro clínico manifesta-se, geralmente, por história de litíase renal, osteoporose, depressão, letargia e fraqueza muscular. O diagnóstico é feito pela dosagem de cálcio e PTH. A correção cirúrgica do hiperparatireoidismo reduz a PA dos hipertensos e não modifica a PA nos normotensos.<sup>12</sup>

## SÍNDROME DE CUSHING

Hipertensão arterial sistêmica com obesidade central, fascies em lua cheia, pletora, fraqueza muscular, cansaço fácil, hirsutismo, estrias abdominais e distúrbios emocionais levantam a suspeita clínica de HAS secundária à síndrome de Cushing. Essa síndrome é devida ao excesso de cortisol, que aumenta a retenção de sódio e água promovendo expansão de volume, sendo esse fato um dos fatores da síndrome relacionados com o aparecimento de HAS em cerca de 80% dos casos. A causa do excesso de cortisol pode ser exógena, devido à administração de glicocorticoides ou do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), ou endógena, por excesso de produção de cortisol ou de ACTH. Teste de supressão com dexametasona e medida do cortisol livre na urina de 24h são os exames recomendados para a investigação para fins diagnósticos.

A escolha e o sucesso do tratamento dependem do diagnóstico correto e da instituição do tratamento adequado. O tratamento de escolha da síndrome de Cushing é a ressecção cirúrgica da pituitária, da fonte ectópica de ACTH ou, em alguns casos, a remoção do tumor adrenocortical produtor de cortisol. Para o controle da PA é fundamental o controle hidrossalino com dieta e diuréticos, bem como associação com outras classes de medicamentos, como os inibidores da angiotensina II, os antagonistas dos canais de cálcio e os simpatolíticos centrais.<sup>13</sup>

## ACROMEGALIA

A grande maioria dos casos de acromegalia decorre do excesso de hormônio de crescimento (GH) produzido

por um adenoma da glândula pituitária. Outras formas de acromegalia são liberações do GH em excesso devido a um tumor hipotalâmico ou carcinoide localizado em outras áreas.

As alterações estruturais e funcionais da acromegalia respondem bem ao controle dos níveis sanguíneos de GH. Em muitos casos há cura com controle da PA, particularmente quando o diagnóstico e o tratamento da acromegalia são realizados precocemente.<sup>14</sup>

## COARCTAÇÃO DA AORTA<sup>15</sup>

A coarctação da aorta (CoAo) é causa de HAS-S encontrada especialmente em crianças e adultos jovens, sendo a quarta causa mais frequente de cardiopatia congênita, e corresponde a 7% das doenças cardíacas inatas. É mais prevalente no sexo masculino, requerendo tratamento cirúrgico no primeiro ano de vida.

Pode ocorrer em qualquer local da aorta, embora seja mais comum logo após a origem da subclávia esquerda. É muito importante o diagnóstico precoce, pois há uma relação inversa entre o tempo de exposição à HAS e a sua reversão após a correção. O exame físico revela HAS em membros superiores com uma pressão arterial sistólica pelo menos 10 mmHg maior na artéria braquial em relação à artéria poplítea. A ausência ou diminuição dos pulsos pediosos pode também representar indício da CoAo. A ausculta pode revelar sopro sistólico interescapular proveniente do local da coarctação e também sopro sistólico amplo em crescendo-decrescendo em toda a parede torácica por causa da dilatação das artérias intercostais colaterais.

O tratamento da CoAo é sempre intervencionista, podendo ser realizado por procedimento endovascular, em indivíduos mais jovens ou em crianças, ou cirurgia, nos casos de hipoplasia do arco aórtico e/ou necessidade de ressecção da coarctação. A resposta sobre a PA ao tratamento intervencionista da CoAo depende, em grande parte, da duração da hipertensão no período pré-operatório e da idade do paciente. Há cura da HAS em até 50% dos pacientes, mas pode recorrer tardiamente, especialmente se a intervenção foi feita em idades mais avançadas.

## HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

A hipertensão renovascular (HR) é definida como HAS decorrente de uma isquemia renal, geralmente causada por uma lesão obstrutiva parcial ou completa de uma ou ambas as artérias renais. Sua prevalência atinge 5% dos pacientes com HAS.<sup>16,17-19</sup>

A HR pode ser causada por aterosclerose, a causa mais comum, com prevalência em torno de 90%, ou displasia fibromuscular.<sup>20,21</sup> A estenose aterosclerótica de artéria renal é geralmente progressiva. Cerca de 40% das obstruções arteriais acima de 75% evoluem para obstrução total entre um a cinco anos.<sup>22-25</sup>

A displasia fibromuscular, por sua vez, é mais frequentemente encontrada em mulheres jovens de cor branca. Entre os vários tipos de lesões fibrodisplásicas a mais comum é aquela que envolve a camada média da parede do vaso. Geralmente seu acometimento é bilateral envolvendo as porções distais da artéria renal.

#### DIAGNÓSTICO

Devido à baixa incidência de HR em pacientes com hipertensão não complicada, o rastreamento aplicado a todos os indivíduos não é custo-efetivo nessas condições.<sup>25</sup> Algumas características clínicas (Tabela 3) chamam a atenção para a possibilidade de hipertensão renovascular.

Os métodos disponíveis e mais comumente utilizados para o diagnóstico de HR apresentam sensibilidade e especificidade diferentes (Tabela 4) (nível de evidência B).

**Tabela 3** CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS DE HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Início abrupto da hipertensão arterial, antes dos 30 ou após os 50 anos

Hipertensão estágio II ou III, acelerada ou maligna

Hipertensão refratária à múltipla terapia

Hipertensão estágio II ou III na presença de aterosclerose difusa

Presença de sopro epigástrico sistólico/diastólico

Hipertensão estágio II ou III com insuficiência renal sem explicação

Azotemia significativa induzida por inibidor da enzima conversora da angiotensina ou por bloqueador do receptor da angiotensina

Assimetria no tamanho renal

Edema pulmonar sem causa aparente em paciente com hipertensão

**Tabela 4** TESTES PARA DETECÇÃO DE HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Tipo de teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Cintilografia com captopril	92-94	95-75
Ultrassom com Doppler	84-91	95-97
Angiografia digital	88	90
Angiorressonância*	90-95	95

\* Na identificação de estenoses da artéria renal acima de 50%.

#### TRATAMENTO

Três são as possibilidades terapêuticas na HR: medicamentosa, dilatação da estenose da artéria renal com ou sem implante de *stents* no vaso acometido e abordagem cirúrgica por revascularização ou autotransplante.

#### MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso é uma opção terapêutica bastante aceitável na ausência de evidências sugestivas de que a estenose da artéria renal é causadora de HAS ou isquemia renal. A maior parte dos pacientes com estenose de artéria renal é formada por indivíduos com HAS primária preexistente e doença aterosclerótica concomitante. Não existe teste que determine se há uma relação causal entre estenose da artéria renal e hipertensão arterial. O estudo CORAL (*Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions*), ainda em andamento, tem por objetivo responder qual a abordagem mais apropriada para os casos de HR de causa aterosclerótica.<sup>26</sup>

Como a HAS secundária à estenose da artéria renal pode ser dependente da ativação do SRAA, o uso de medicamentos que o bloqueiem, como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (nível de evidência A) e os bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina II (nível de evidência B), pode ser especialmente eficaz.<sup>27</sup> Contudo, esses medicamentos são contraindicados em pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou unilateral em rim único. No mesmo nível de evidência em que estão os inibidores da enzima conversora da angiotensina estão os antagonistas dos canais de cálcio (nível de evidência A).<sup>28,29</sup>

#### CIRURGIA X PROCEDIMENTO PERCUTÂNEO

Considera-se estenose significativa de artéria renal a que oclui pelo menos 60% da luz do vaso estimada visualmente com gradiente de lesão maior que 20 mmHg ou gradiente médio maior que 10 mmHg.<sup>30</sup>

Pacientes com lesões fibrodisplásicas e aparecimento recente de HAS tendem a se beneficiar mais com a correção da estenose, podendo até mesmo evoluir para a normalização da PA.<sup>31,32</sup> Pacientes com lesões ateroscleróticas e longa história de HAS podem apresentar pouca ou nenhuma melhora após o procedimento.<sup>33-36</sup> Podem ocorrer complicações em decorrência da intervenção percutânea para correção da estenose de artéria renal. A Tabela 5 mostra as possíveis complicações em decorrência da angioplastia.

#### SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS)

A SAHOS é definida como a obstrução recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em



**Tabela 5** COMPLICAÇÕES POSSÍVEIS DA REVASCULARIZAÇÃO PERCUTÂNEA

Formação de hematomas
Hemorragias
Infecção
Formação de pseudoaneurisma
Formação de fístula arteriovenosa
Nefropatia induzida por contraste
Insuficiência renal por microembolização de cristais de colesterol
Embolia para membros inferiores ou mesentério
Perfuração da artéria renal
Óbito (raramente)

períodos de apneia, hipopneia, dessaturação de oxiemoglobina e despertares frequentes com alteração da arquitetura do sono.<sup>36</sup> Diversas evidências clínicas e experimentais sugerem que a SAHOS está relacionada ao desenvolvimento de HAS independentemente da obesidade.<sup>37-41</sup> O conjunto dessas e de outras evidências fez com que fosse incluída, em 2003, como uma causa de HAS-S.<sup>42</sup> Estima-se que a prevalência da SAHOS em pacientes com HAS e hipertensão arterial refratária gire em torno de 30% a 56% e 71% a 82% respectivamente.<sup>43-46</sup> Evidências sugerem também que a SAHOS pode contribuir para o surgimento de lesões de órgãos-alvo<sup>47</sup> e de aceleração do processo de aterosclerose nos pacientes hipertensos.<sup>68</sup> No entanto, a falta de diagnóstico de SAHOS é ainda muito frequente.<sup>44,49,50</sup> Embora os mecanismos precisos pelos quais promova o aumento persistente da PA, não somente durante o período de sono, não sejam totalmente conhecidos, alguns importantes componentes que contribuem diretamente para o remodelamento vascular já foram descritos. Entre eles incluem-se ativação simpática, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores, aumento de marcadores inflamatórios, espécies reativas de oxigênio, endotelina-1, além de disfunção endotelial, dentre outros.<sup>51</sup>

A suspeita clínica deve ser realizada especialmente se o paciente tiver diagnóstico concomitante de síndrome metabólica, pois esta condição mostrou ser uma excelente preditora de AOS em pacientes com HAS.<sup>44</sup> Deve-se, também, considerar essa possibilidade em pacientes hipertensos entre 40 e 70 anos, sobretudo se houver alta probabilidade estimada pela aplicação do questionário de Berlin<sup>51</sup> ou quando o paciente apresentar alterações no padrão de descenso fisiológico do sono.<sup>53</sup>

O diagnóstico é confirmado pelo achado de cinco ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora – índice de apneia-hipopneia – na polissonografia.<sup>37</sup>

Para o tratamento da SAHOS, considerar sempre a perda de peso, particularmente nos indivíduos com HAS associada a sobrepeso ou obesidade.<sup>54</sup> O tratamento de escolha para os casos moderados e graves (índice de apneia-hipopneia  $\geq 15$  eventos por hora) é o uso da pressão positiva contínua em vias aéreas superiores (CPAP) durante o sono.<sup>52</sup> Esse tratamento parece resultar em reduções da PA em hipertensos não controlados e especialmente em hipertensos refratários.<sup>55-58</sup> No que diz respeito ao tratamento anti-hipertensivo medicamentoso, não há, até o momento, evidências de que uma classe anti-hipertensiva seja superior a outra.<sup>58</sup>

## DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A associação entre HAS e DRC é bem conhecida, tendo em vista que a doença renal é de longe a maior causa de HAS secundária.<sup>59-62</sup> Sua prevalência é bastante elevada em pacientes com doença renal, situando-se entre 60%–100%, de acordo com o tipo de população estudada.<sup>59-62</sup> Entretanto, existem diferentes tipos de acometimento renal, sendo o diagnóstico causal importante para a escolha adequada do tratamento anti-hipertensivo a ser instituído.<sup>63,64</sup>

Os principais mecanismos patogênicos da HAS na DRC são a sobrecarga de volume e a maior ativação do SRAA.<sup>60-62,64</sup> A meta a ser atingida com o tratamento da HAS em pacientes com DRC deve ser de PA  $\leq 130/80$  mmHg<sup>63,65</sup> (B). Todas as classes de anti-hipertensivos são eficazes na redução da PA nesses pacientes.<sup>63,65,66</sup> Assim, o tratamento deve ser individualizado, tendo-se em mente a causa da DRC e a presença de doença cardiovascular preexistente. O tratamento anti-hipertensivo em pacientes com DRC deve visar não apenas a redução da PA, mas também a redução da proteinúria.<sup>63,65,66</sup> Os IECAs e os BRAs II reduzem a proteinúria e a progressão da DRC independentemente da doença de base<sup>63(A)</sup>.

Os inibidores diretos de renina mostraram-se efetivos na redução da PA e da albuminúria em pacientes diabéticos; contudo, pelo pequeno número de estudos, e pela não inclusão de pacientes com DRC estágios 4–5 nos estudos realizados, a importância desta classe de medicamentos nessas condições ainda não está completamente estabelecida.<sup>67,71</sup>

Tendo-se em mente que a hipervolemia é um importante determinante da elevação da PA nesses pacientes, os diuréticos devem ser incluídos na maioria dos esquemas anti-hipertensivos<sup>63,65,73,74</sup> (A). Antagonistas dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos são efetivos na redução da proteinúria em

pacientes com DRC secundária a nefropatia diabética.<sup>63,74-76</sup> Em contrapartida, os di-hidropirimidínicos, além de terem mostrado ser menos efetivos que outras classes de drogas em reduzir a progressão da doença renal, podem também agravar a proteinúria em pacientes com DRC, diabéticos e não-diabéticos. Por esta razão, em pacientes com DRC e proteinúria, recomenda-se o uso dos ACC di-hidropirimidínicos apenas se associados a um IECA ou BRA.<sup>63,77-80</sup> Como é grande a prevalência de doença coronariana em pacientes com DRC, os betabloqueadores com frequência fazem parte do esquema anti-hipertensivo desta população. Nesse sentido é interessante notar que o carvedilol, especificamente, mostrou-se eficaz na redução da albuminúria em pacientes diabéticos tipo 2.<sup>63,81</sup> Sabendo-se, também, que pacientes com DRC apresentam atividade aumentada do sistema nervoso simpático, os alfabloqueadores e os inibidores adrenérgicos de ação

central são medicamentos que podem ser utilizados, alternativamente, em associação com outras classes de anti-hipertensivos.<sup>85,82</sup> Por fim, antagonistas da aldosterona também se mostraram efetivos na redução da proteinúria, mesmo em pacientes que já se encontravam utilizando IECA e BRA em associação, contudo com aumento do risco de hipercalemia.<sup>63,83</sup>

Em pacientes com DRC estágio 5 em terapia dialítica, a hipervolemia tem papel preponderante na etiologia da HAS. Dessa forma, o ajuste adequado do “peso-seco” é a medida primordial para controle da PA nessa população (A).<sup>84-95</sup>

## MEDICAMENTOS E DROGAS

A Tabela 6 apresenta os medicamentos e drogas, lícitas e ilícitas, relacionadas com o desenvolvimento ou agravamento da HAS.

**Tabela 6** MEDICAMENTOS E DROGAS, LÍCITAS E ILÍCITAS, RELACIONADAS COM O DESENVOLVIMENTO OU AGRAVAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Classe de medicamentos	Efeito sobre a PA e frequência	Ação sugerida
<b>Imunossupressores</b>		
Ciclosporina, tacrolimus	Intenso e frequente	Inibidor de ECA e antagonista de canal de cálcio (nifedipino/anlodipino). Ajustar nível sérico. Reavaliar opções
<b>Glicocorticoides</b>		
<b>Anti-inflamatórios não esteroides</b>		
Inibidores da ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2	Eventual, muito relevante com uso contínuo	Observar função renal e informar efeitos adversos
<b>Anorexígenos/Sacietógenos</b>		
Anfepramona e outros	Intenso e frequente	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 ergot	Variável, mas transitório	Usar por período determinado
<b>Hormônios</b>		
Eritropoietina humana	Variável e frequente	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
<b>Antidepressivos</b>		
Inibidores da monoaminoxidase	Intenso, infrequente	Abordar como crise adrenérgica
Tricíclicos	Variável e frequente	Abordar como crise adrenérgica Vigiar interações medicamentosas
<b>Drogas ilícitas e álcool</b>		
Anfetamina, cocaína e derivados	Efeito agudo, intenso. Dose-dependente	Abordar como crise adrenérgica
Álcool	Variável e dose-dependente Muito prevalente	Vide tratamento não medicamentoso

## REFERÊNCIAS

- Funder JW, Carey RM, Fardella C *et al.* Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3266–3281.
- Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3623–3630.
- Wiebke A. A detour guide to The Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2009 Oct 1. [Epub ahead of print].
- Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current Progress and Future Challenges in the Biochemical Diagnosis and Treatment of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Horm Metab Res* 2008; 40:329–447.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H *et al.* Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 2007; 3(2):92–102.
- Pacak K. Approach to the patient. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4069–4079.
- Duarte GC, Tomimori EK, Camargo RYA *et al.* The prevalence of thyroid dysfunction in elderly cardiology patients with mild excessive iodine intake in the urban area of São Paulo. *Clinics* 2009; 64:135–142.
- Chiong JR, Aronow WS, Khan IA *et al.* Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2008; 124:6–21.
- Liu D, Jiang F, Shan Z *et al.* A cross-sectional survey of relationship between serum TSH level and blood pressure. *J Hum Hypertens* 2009; advance on line publication 25 June.
- Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J* 2002; 143:718–724.
- Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO *et al.* Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J End* 2009; 161:615–621.
- Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009 Dec; 146(6):1042–1047.
- Magiakou MA, Smymaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 2006; 20:467–482.
- Ezzat S, Foster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994; 73:233–240.
- Webb GD, Smallhorn J F, Therrien J *et al.* Congenital heart disease. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P (eds). *Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier; 2005:1532–1535.
- Elliott WJ. Secondary hypertension: reno-vascular hypertension. In: Black & Elliott WG (eds). *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease*. Saunders Elsevier 2007, pp 93–105. RV.
- Uzu T, Inoue T, Fujii T *et al.* Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:733–738.
- Wilms G, Marchal G, Peene P *et al.* The angiographic incidence of renal artery stenosis in the arteriosclerotic population. *Eur J Radiol* 1990; 10:195–197.
- Swartbol P, Thorvinger BO, Parsson H *et al.* Renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and its correlation to hypertension: a retrospective study. *Int Angiol* 1992; 11:195–199.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:431–442.
- White, CJ. Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 2006; 113:1464–1473.
- Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11:383–392.
- Zierler RE, Bergelin RO, Davidson RC *et al.* A prospective study of disease progression in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Hypertens* 1996; 9:1055–1056.
- Zierler RE. Screening for renal artery stenosis: is it justified? *Mayo Clin Proc* 2002; 77:307–308.
- Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A *et al.* Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. *Am Heart J* 2006; 152:59–66.
- Plouin P F, Chatellier G, Darne B *et al.* Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs. Angioplastie (EMMA) Study Group. Hypertension* 1998; 31:823–829.
- Hollenberg NK. Medical therapy of renovascular hypertension: efficacy and safety of captopril in 269 patients. *Cardiovasc Rev Repl* 1983; 4:852–876.
- Olin JW. Role of duplex ultrasonography in screening for significant renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1994; 21:215–226.
- Luscher T F, Keller HM, Imhof HG *et al.* Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome: results of the University Hospital Zurich Cooperative Study on Fibromuscular Hyperplasia. *Nephron* 1986; 44 (suppl 1):109–114.
- Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC. The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11:383–392.
- Watson PS, Hadjipetrou P, Cox SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 2000; 102:1671–1677.
- Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Ballon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114:44–50.
- Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL *et al.* Stent placement for renal artery stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 2000; 216:78–85.
- Boisclair C, Therasse E, Oliva VL *et al.* Treatment of renal angioplasty failure by percutaneous renal artery stenting with Palmaz stents. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168(1):245–251.
- Stanley JC. Surgical treatment of renovascular hypertension. *Am J Surg* 1997; 174(2):102–110.



36. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22(5):667–689.
37. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378–1384.
38. Nieto FJ, Young TB, Lind BK *et al*. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000; 283(14):1829–1836. Erratum in: *JAMA* 2002; 288(16):1985.
39. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320(7233):479–482.
40. Brooks D, Horner RL, Kozar L F, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99(1):106–109.
41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al*. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42(6):1206–1252.
42. 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):602–607.
43. Drager L F, Genta PR, Pedrosa RP *et al*. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 (in press).
44. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M *et al*. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132(6):1858–1862.
45. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A *et al*. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(12):2271–2277.
46. Drager L F, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007; 131:1379–1386.
47. Drager L F, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009; 53(1):64–69.
48. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997; 10:1319–1325.
49. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D *et al*. Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a casecontrol study. *Am J Hypertens* 2008; 21(7):832–835.
50. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373(9657):82–93.
51. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl K P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):485–491.
52. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*. 1996; 19(5):382–387.
53. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284(23):3015–3021.
54. André A, Sjöquist M, Tegelberg A. Effects on blood pressure after treatment of obstructive sleep apnoea with a mandibular advancement appliance – a three-year follow-up. *J Oral Rehabil*. 2009; 36(10):719–725.
55. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004; 27(5):934–941.
56. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1(8225):862–865.
57. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50:417–423.
58. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A *et al*. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):757–764.
59. Campese VM, Mitra D, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006; 69(6):967–973.
60. Ritz E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71(5):371–372.
61. Siamopoulos K. Treatment of hypertension in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 6):46–47.
62. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1):S1–290.
63. Sica DD, Carl D. Pathologic basis and treatment considerations in chronic kidney disease-related hypertension. *Semin Nephrol* 2005; 25(4):246–251.
64. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A *et al*. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105–1187.
65. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2):229–235.
66. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers *versus* other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50(5):1641–1650.

67. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861–869.
68. Chan JC, Ko GT, Leung DH *et al.* Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2000; 57(2):590–600.
69. Hebert LA, Bain RP, Verme D *et al.* Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Collaborative Study Group. *Kidney Int* 1994; 46(6):1688–1693.
70. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Smidt UM, Parving HH. Remission and regression in the nephropathy of type 1 diabetes when blood pressure is controlled aggressively. *Kidney Int* 2001; 60(1):277–283.
71. Lebovitz HE, Wiegmann TB, Cnaan A, *et al.* Renal protective effects of enalapril in hypertensive NIDDM: role of baseline albuminuria. *Kidney Int Suppl* 1994; 45:S150–155.
72. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456–1462.
73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):851–860.
74. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, Skott P, Smidt UM, Parving HH. Impact of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1994; 43(9):1108–1113.
75. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12):870–878.
76. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118(8):577–581.
77. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104(16):1985–1991.
78. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent *diabetes mellitus* and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994; 271(4):275–279.
79. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ *et al.* Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(2):308–314.
80. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation* 2008; 118(7):773–784.
81. Musini VM, Fortin PM, Bassett K, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens* 2009; 23(8):495–502.
82. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2433–2446.
83. Peixoto AJ, Orias M. Is there a role for direct renin inhibitors in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(5):397–403.
84. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ *et al.* Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008; 73(12):1419–1425.
85. Segura J, Ruilope LM. Should diuretics always be included as initial antihypertensive management in early-stage CKD? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(5):392–396.
86. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(3):798–805.
87. Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with *diabetes mellitus*. *Ann Intern Med* 1990; 112(9):707–708.
88. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41(4):912–919.
89. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*, 2003. 163(13):1555–1565.
90. Koshy S, Bakris GL. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: focus on calcium channel blockers. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14(3):295–301.
91. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE *et al.* Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 46(6):1309–1315.
92. Marin R, Gorostidi M, Fernandez-Vega F, Alvarez-Navascues R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: the dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2005; (99):S52–56.
93. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli G F. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD007004.
94. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53(3):500–507.
95. Horl MP, Horl WH. Dialysis: Normovolemia is a therapeutic target for hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(8):438–439.