

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) Secundária



UNINOVE
Universidade Nove de Julho

Professor Andrés Ricardo Pérez-Riera
Clínica Médica e suas especialidades
Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Campus Mauá

Hipertensão secundária: Atividade de Educação Continuada

A hipertensão secundária é a elevação da pressão arterial (PA), que é secundária a uma causa identificável. Descreveremos as possíveis causas, história clínica e achados do exame físico, testes diagnósticos e manejo da hipertensão secundária, destacando por sua importância ao papel do trabalho em equipe Inter profissional na abordagem desses pacientes. Destacaremos todas as pistas clínicas que podem nos apontar para uma causa secundária de hipertensão arterial.

Introdução. A hipertensão afeta cerca de 30% dos adultos nos Estados Unidos. **(1)** A maioria dos casos é devido à hipertensão essencial, ou seja, hipertensão sem causa identificável. Mas, cerca de 5 a 10% dos casos de hipertensão são devidos à hipertensão secundária. **(2)**

- 1. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. Am Fam Physician. 2017 Oct 01;96(7):453-461.**
- 2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 2014 May 14;35(19):1245-54.**

A hipertensão secundária é a elevação da pressão arterial (PA), que é secundária a uma causa identificável. Como sua prevalência é relativamente baixa, a realização de avaliações de rotina em todos os casos de hipertensão não é custo-efetiva e também consome tempo. No entanto, deve-se estar atento aos indícios clínicos que podem sugerir uma causa secundária de hipertensão.

As pistas clínicas a serem observadas que podem ser sugestivas de uma causa secundária de hipertensão são as seguintes(3):

- I. *Hipertensão resistente, ou seja, pressão arterial persistente superior a **140/90 mmHg** apesar do uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes, que inclui um diurético, todos em doses adequadas.*
- II. *Aumento da labilidade dos valores pressóricos ou aumento agudo da pressão arterial em um paciente que apresentava valores pressóricos previamente estáveis.*
- III. *Hipertensão que se desenvolve em pacientes não negros menores de 30 anos de idade, que não apresentam outros fatores de risco para hipertensão, por exemplo, obesidade, histórico familiar etc.*

3. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. Am Fam Physician. 2010 Dec 15;82(12):1471-8.

- IV. Pacientes com hipertensão grave (PA maior que 180/110 mm Hg) e pacientes com lesão de órgãos-alvo como lesão renal aguda, manifestações neurológicas, edema pulmonar flash, retinopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda, etc.*
- V. Hipertensão associada a distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia ou alcalose metabólica*
- VI. Idade de início da hipertensão antes da puberdade.*
- VII. A não imersão ou a imersão reversa se apresentam durante o monitoramento da pressão arterial ambulatorial de 24 horas. Normalmente, a pressão arterial à noite é menor do que a pressão arterial durante o dia, ou seja, há uma “queda” na pressão arterial à noite. A ausência deste 'dip' ou 'dipping reverso', ou seja, 'dip' presente durante o dia em vez de à noite pode ser sugestiva de uma causa secundária de hipertensão.*

Etiologias

A etiologia da hipertensão secundária é variada. As causas subdividem-se nas seguintes quatro categorias:

- A. Causas renais:** Entre estas, as principais categorias são *doença do parênquima renal* (que inclui doença renal crônica e doença renal policística) e *doença renovascular* (que inclui estenose da artéria renal e displasia fibromuscular).
 - B. Causas endócrinas:** aldosteronismo primário, síndrome/doença de Cushing, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, feocromocitoma incluindo crise de feocromocitoma mediada por drogas, (4) acromegalia, hiperplasia adrenal congênita.
 - C. Vascular:** Coarctação da aorta.
 - D. Apneia obstrutiva do sono ou SAOS** da sigla inglesa **Sleep Obstructive Apnea Syndrome**, Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono
4. Hosseinnezhad A, Black RM, Aeddula NR, Adhikari D, Trivedi N. Glucagon-induced pheochromocytoma crisis. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun;17(3):e51-4.

E. Medicamentos que podem causar hipertensão (5) ou hipertensão induzida por medicamentos:

É uma causa significativa de hipertensão secundária. (5):

- a. Anti-inflamatórios não esteroides
- b. Paracetamol
- c. A aspirina é a droga mais comumente implicada na piora do controle da pressão arterial devido ao seu uso generalizado,
- d. Medicamentos usados para tratar o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH):** Metilfenidato, anfetamina, dexmetilfenidato e dextroanfetamina,
- e. Corticosteróides sistêmicos** como dexametasona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona e fludrocortisona
- f. Mineralocorticoides como carbenoxolona, alcaçuz, 9-alfa fludrocortisona e cetoconazol

5. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. Ann Transl Med. 2017 Sep;5(17):349.

- g. Estrogênios, androgênios e contraceptivos orais
- h. Imunossuppressores como a ciclosporina
- i. Eritropoietina humana recombinante crônica
- j. Drogas recreativas: cocaína, crack; metanfetamina, a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (1), sais de banho "**Cloud** Nine" "nuvem número nove". Mas em inglês "cloud 9" é geralmente usado na expressão "to be on cloud nine", que significa "estar muito feliz", "estar feliz da vida", "estar nas nuvens", "estar num estado de euforia" Que pode se acompanhar de hipertensão,
- k. Nicotina(tabaco)
- l. Maconha
- m. Álcool
- n. Agentes quimioterápicos como gencitabina (causa lesão microvascular)

Epidemiologia

Como dito acima, cerca de 5 a 10% da hipertensão em adultos resulta de hipertensão secundária.

A prevalência de hipertensão secundária varia com a idade, sendo mais prevalente nos extremos da vida. Assim, é responsável por 70 a 85 por cento dos casos de hipertensões em crianças menores de 12 anos e aproximadamente 17 por cento dos casos em adultos com 65 anos ou mais.

A prevalência de hipertensão secundária é mais baixa (5%) entre os pacientes hipertensos de 19 a 39 anos de idade.

A prevalência em adolescentes (12 a 18 anos) é de 10 a 15%. (3)

- 3. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. Am Fam Physician. 2010 Dec 15;82(12):1471-8.**

História e Exame físico

Obter uma história completa e realizar um bom exame físico é muito importante ao tentar encontrar a causa subjacente da hipertensão. A história e os achados do exame físico a seguir podem apontar para uma causa específica de hipertensão secundária:

- I. Ronco, obesidade e sonolência diurna podem ser indicativos de apneia obstrutiva do sono **ou SAOS da sigla inglesa Sleep Obstructive Apnea Syndrome.**
- II. História de insuficiência renal, doença cardiovascular aterosclerótica, edema pode justificar uma avaliação adicional de doença renal crônica (doença do parênquima renal).
- III. História de infecções recorrentes do trato urinário, cálculos renais, dor abdominal/no flanco aguda/crônica, hematúria, insuficiência renal progressiva podem apontar para Doença Renal Policística Autossômica Dominante **ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.** (doença do parênquima renal).
- IV. Um sopro abdominal sistólico/diastólico é audível na doença renovascular/ Hipertensão renovascular.

Menina de 11 meses com face cushingóide, bochechas cheias, obesidade centrípeta com alguma atrofia muscular. O exame físico mostrou hipertensão para a idade. Ela havia usando creme com potente corticoide (fluticasona) por dois meses para assaduras responsável por características cushingóides diariamente por dois meses.





Facies de uma mulher com Síndrome de Cushing iatrogênica três meses após tratamento com fluticasona nasal. Destaca-se a face fácies arredondada ("face de lua cheia"), orelhas "escondidas" na projeção frontal, hirsutismo e acne.



Rosto arredondado e pletórico dando origem à aparência de rosto de lua. Pode haver hirsutismo e acne



Fácies Cushingoide: Traços faciais atenuados, bochechas cheias, rosadas; hirsutismo e acne

| Achados clínicos | Suspeita diagnóstica | Estudos adicionais |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ “Fácies de lua cheia”▪ Ganho de peso▪ “Giba dorsal”▪ Obesidade torácica▪ Estrias purpúreas▪ Diminuição da libido▪ Fadiga▪ Hirsutismo▪ Amenorreia▪ Hipopotassemia ↓ K⁺ | <p>Síndrome de Chushing: hiperplasia, adenoma e excesso de produção de ACTH</p> | <p>Cortisol salivar, Cortisol urinário livre de 24h</p> <p>Teste de supressão: cortisol matinal(8h) após administração de dexametasona 1mg as 24h</p> <p>RNM</p> |

- VIII. Uso de simpaticomiméticos, estresse agudo, cenário perioperatório, taquicardia podem estar no contexto de excesso de catecolaminas.
- IX. Pulsos femorais diminuídos ou atrasados são vistos na coarctação da aorta.
- X. Ganho de peso, fadiga, fraqueza, hirsutismo, amenorreia, face em lua cheia, corcova dorsal, estrias roxas, obesidade central do tronco. diminuição de libido,,, estrias, fraqueza muscular e hirsutismo na síndrome/doença de Cushing

- V. Hipertensão paroxística, dores de cabeça, sudorese, palpitações e taquicardia são características do feocromocitoma.
- VI. Fadiga, perda de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica e fraqueza muscular são observadas no hipotireoidismo.
- VII. Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremor e taquicardia ocorrerão no hipertireoidismo
- XI. Pedras nos rins, osteoporose, depressão, letargia e fraqueza muscular podem estar presentes no hiperparatireoidismo.
- XII. Azia, fenômeno de Raynaud, descaroçamento ungueal ao exame podem ser sugestivos de esclerodermia, ou Esclerose sistêmica (ES) Adolescente de 18 anos com queixas de edema, induração, ulcerações, necrose, coloração azulada da pele das pontas dos dedos, dor à exposição ao

frio, além da presença do fenômeno de Raynaud de aproximadamente 15 meses de evolução. O rosto era inexpressivo devido à mobilidade reduzida da pálpebra, bochecha e boca. A pele era firme e brilhante com perda de linhas de expressão. Tinha diminuição da abertura bucal e os lábios eram finos. O nariz era estreito com uma aparência de bico. A biópsia de pele mostrou expansão da derme com presença de feixes de colágeno espessos e perda de gordura. Anticorpos anticentrômero foram detectados. O diagnóstico de esclerose sistêmica geralmente é feito com base clínica em um paciente com fácies de Mauskopf típica, presença de fenômeno de Raynaud e anormalidades digitais. Em alguns pacientes, uma biópsia da espessura total da pele pode ser necessária, pois é importante diferenciar os subgrupos limitados a pele dos sistêmicos e difusos, uma vez que o prognóstico é melhor nos primeiros.

Fácies típica da esclerodermia (colagenopatia autoimune) “Fácies de múmia”



Quase completa imobilidade facial, fisionomia inexpressiva “fácies de múmia”. pele endurecida (skleros: duro e derma: pele), aderida aos planos profundos, apergaminhada, endurecida (fibrótica), afinamento nasal, lábios repuxados, com rugas perilabiais e redução do diâmetro da boca (microstomia). pálpebras imóveis: “fácies de jogador de pôquer”.

XIII. Dores de cabeça, fadiga, problemas visuais, aumento das mãos, pés e língua são características da acromegalia..

Doenças endócrinas: Acromegalia



Fácies acromegálica ou “fácies semelhante a um gorila” Caracterizada por traços faciais grosseiros com saliências supraorbitárias e mandíbula, (prognatismo) Aumento do espaçamento Inter dentário e má oclusão dos dentes devido ao prognatismo mandibular. Nariz, lábios, orelhas anchas e língua grande (macroglosia).

Avaliação com exames laboratoriais e de imagem

Os exames laboratoriais e as modalidades de imagem também ajudam no diagnóstico da hipertensão secundária. Alguns dos achados em testes comuns que podem criar suspeita de uma causa subjacente de hipertensão são os seguintes:

- A. Painel Metabólico Básico (BMP):** A hipocalcemia se apresenta no hiperaldosteronismo primário(HAP) e na síndrome/doença de Cushing. Também observado no BMP no hiperaldosteronismo primário, é a alcalose metabólica, hipocalcemia e a hipernatremia (ver próximo slide). O nitrogênio ureico no sangue (BUN: **Blood Urea Nitrogen**) e a creatinina tornam-se elevados na doença do parênquima renal.
- B. Hemograma Completo (CBC): “Complete Blood Count”:** Policitemia pode estar presente na apneia obstrutiva do sono. **ou SAOS da sigla inglesa Sleep Obstructive Apnea Syndrome.** Observação: A Polissonografia é o padrão ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia assistida (estudo nível I), que envolve a coleta de sete ou mais canais de dados, incluindo eletroencefalograma e eletrooculograma (para estadiamento do sono), eletromiograma, eletrocardiograma e canais respiratórios.
- C. Análise de urina:** proteinúria pode ser uma característica na doença do parênquima renal.

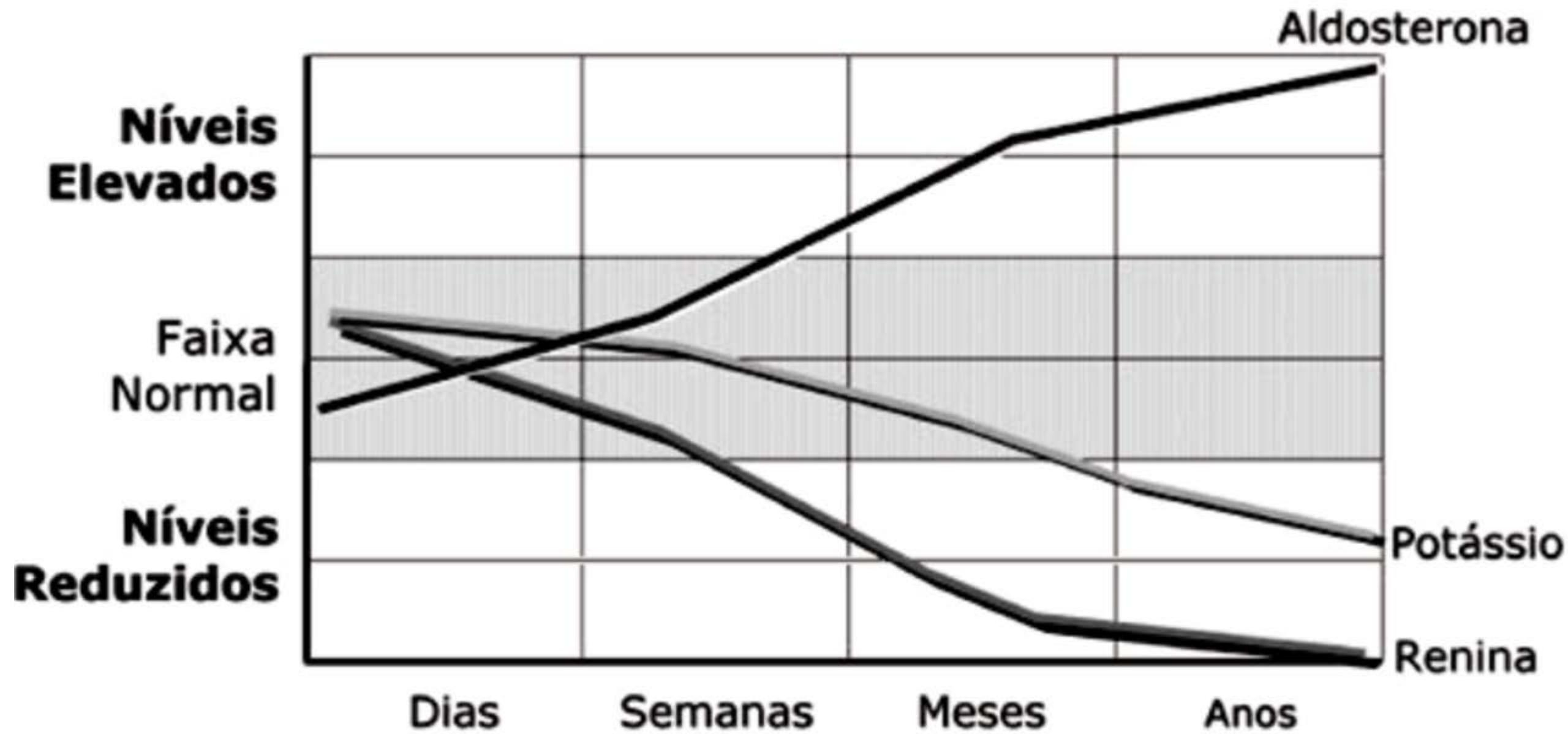


Diagrama da história natural e evolução clínica do hiperaldosteronismo primário.

- d. A radiografia de tórax na coarctação da aorta mostra incisura na costela inferior e o sinal de figura 3 (anormalidade do contorno da aorta).
- e. Ao estabelecer a suspeita de uma causa específica com base na história, achados do exame físico e exames laboratoriais comuns, certos testes podem ser usados para descartar ou excluir especificamente uma causa de hipertensão secundária. Eles são os seguintes:
- a. **Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)/SAOS** da sigla inglesa **Sleep Obstructive Apnea Syndrome** : A polissonografia (preferencialmente polissonografia em laboratório) é o exame diagnóstico de escolha quando há suspeita de AOS.
- b. **Hiperaldosteronismo primário**: Uma relação plasmática de aldosterona/renina > 30 , aponta para um diagnóstico de aldosteronismo primário. Uma tomografia computadorizada (TC) do abdome também é de utilidade na procura da presença de adenomas ou hiperplasia das glândulas adrenais ou RNM.

| Achados clínicos | Suspeita diagnóstica | Estudos adicionais |
|---|--|---|
| <p>Ronco, Sonolência excessiva diurna, (SED), ou hipersonia, é definida como a incapacidade da pessoa se manter acordada ou alerta durante os principais períodos de vigília do dia, resultando em sonolência e lapsos de sono não intencionais.</p> | <p>Síndrome da Apneia-Hipopnéia Obstrutiva do Sono: SAHOS</p> | <p>Polissonografia ou poligrafia residencial/domiciliar com 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopnéia por hora de sono</p> |
| <p>HAR e/ou com hipopotassemia (não obrigatória) e/ou com nódulo adrenal</p> | <p>Hiperaldosteronismo primário (hiperplasia ou adenoma</p> | <p>Determinação de aldosterona (>15ng/dL) e atividade/concentração de renina plasmática: cálculo da relação plasmática aldosterona/renina >30. Testes confirmatórios (furosemida e captopril). Exames de imagem: TC do abdome com cortes</p> |

- c. Doença do parênquima renal:** ocorre diminuição da depuração de creatinina na doença do parênquima renal. A ultrassonografia renal também pode ser usada para determinar a causa da diminuição da depuração de creatinina. Múltiplos cistos se manifestam na **doença renal policística**, e um pequeno rim contraído é uma característica da doença renal crônica. Os testes genéticos também podem ser úteis na **ADPKD. “Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease”**
- d. Doença renovascular:** A angiografia por ressonância magnética/angiografia por TC/doppler das artérias renais podem ser usadas para procurar a presença de estenose das artérias renais. Outros exames que podem ser úteis são a renografia radioisotópica aumentada com captopril e a arteriografia renal.
- e. Uso excessivo de catecolaminas:** Se o paciente estiver normotenso na ausência de catecolaminas altas, descarta-se o excesso de catecolaminas como causa.
- f. Coarctação da aorta:** Doppler ou tomografia computadorizada da aorta mostrará um estreitamento da aorta. A ecocardiografia é outra modalidade de escolha nestes casos.

- g. Síndrome/doença de Cushing:** teste de supressão de 1 mg de dexametasona durante a noite e hormônio adrenocorticotrófico podem ajudar a diagnosticar doença e síndrome de Cushing.
- h. Feocromocitoma:** metabólitos de catecolaminas urinárias (ácido vanililmandélico, metanefrinas, normetanefrinas) tornam-se elevados no feocromocitoma. Hiper/hipotireoidismo: Os níveis séricos de hormônio estimulante da tireoide, tiroxina e triiodotironina ajudam a diagnosticar hipertireoidismo e hipotireoidismo.
- i. Hiperparatireoidismo:** Os níveis séricos de cálcio e hormônio da paratireoide ajudam no diagnóstico de hiperparatireoidismo.
- j. Acromegalia:** O nível elevado de hormônio do crescimento pode apontar para acromegalia.
- k. Esclerodermia/crise renal esclerodermia:** Microangiopatia trombótica, autoanticorpos contra RNA polimerase III, anticorpo antinuclear positivo (ANA) estarão presentes na esclerodermia.

Diagnóstico diferencial da hipertensão secundária

- 1. Doença renal crônica**
- 2. Doença renal policística autossômica dominante do inglês ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.**
- 3. Estenose da artéria renal, doença renovascular/ hipertensão renovascular**
- 4. Displasia fibromuscular:** Abrange um grupo heterogêneo de alterações arteriais sem componentes inflamatórios ou ateroscleróticos, causador de algum grau de estenose ou oclusão vascular, ou aneurisma. A clássica imagem mostra na angiografia o sinal clássico de "colar de contas" (seta) nos paciente com displasia fibromuscular da artéria renal.
- 5. Aldosteronismo primário**
- 6. Síndrome de Cushing/doença**
- 7. Hipertireoidismo**
- 8. Hipotireoidismo**
- 9. Hiperparatireoidismo**

10. Feocromocitoma/s: Os feocromocitomas são tumores compostos de células cromafins que sintetizam e liberam catecolaminas. Os sintomas clássicos são hipertensão arterial, cefaleia, sudorese e taquicardia, decorrentes da excreção de catecolaminas.

11. Acromegalia

12. Hiperplasia adrenal congênita

13. Coarctação da aorta

14. Apneia Obstrutiva do Sono “Obstructive Sleep Apnea” ou SAOS da sigla inglesa Sleep Obstructive Apnea Syndrome

15. Hipertensão induzida por drogas

16. Gravidez

17. Esclerodermia.

Complicações da hipertensão arterial secundária

A condição médica subjacente que causa pressão alta pode ser agravada pela hipertensão secundária.

Algumas das complicações da hipertensão secundária são:

- 1. Aterosclerose**
- 2. Aneurisma**
- 3. Insuficiência cardíaca**
- 4. Síndrome metabólica**
- 5. Insuficiência renal crônica e**
- 6. Retinopatia. (13)**

Tratamento / Gestão da abordagem terapêutica

O manejo da hipertensão secundária compreende o controle adequado da pressão arterial com medicamentos anti-hipertensivos e a abordagem das causas secundárias mencionadas.

Discutiremos brevemente o manejo das causas mais comuns de hipertensão secundária, a saber:

- I. Doença do parênquima renal**
- II. Hipertensão renovascular**
- III. Hiperaldosteronismo primário**
- IV. Apneia Obstrutiva do Sono**
- V. Hipertensão induzida por drogas**
- VI. Gravidez.**

A. Doença do parênquima renal: A hipertensão que causa doença do parênquima renal envolve a Doença Renal Crônica (DRC) e a Doença Renal Policística Autossômica Dominante (ADPKD). Doença Renal Policística Autossômica Dominante do inglês ADPKD: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.

I. O manejo da doença renal crônica compreende o tratamento das causas reversíveis responsáveis por causar DRC (por exemplo, tratar a hipovolemia com líquidos, evitar o uso de nefrotoxinas, aliviar a obstrução do trato urinário) e retardar a taxa de progressão da doença. Para diminuir a taxa de progressão, controle adequado da pressão arterial, diminuição da proteína na urina, controle glicêmico, mudanças no estilo de vida, como restrição de proteína na dieta e cessação do tabagismo, ajudam. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são os melhores anti-hipertensivos a serem usados na DRC proteinúrica. O uso de bicarbonato em pacientes com acidose metabólica crônica retarda a progressão para doença renal terminal. (6)

6. Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Dec;3(4):372-376

II. Pacientes com ADPKD “**Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease**” eventualmente necessitam de terapia de substituição renal. Antes de atingir esse estágio, o manejo da hipertensão é feito com anti-hipertensivos: Inibidores da ECA ou **IECA** (Inibidores da **Enzima Conversora de Angiotensina**) ou **BRA** (**Bloqueadores de Receptores da Angiotensina**) e restrição de sódio. O tolvaptano “**Tolvaptan**” é uma opção em pacientes com alto risco de progressão para DRC. Diminui a taxa de declínio estimado da taxa de filtração glomerular. (7)

7. **Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, Mustafa RA, Rastogi A, Watnick T, Yu ASL, Torres VE. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. J Am Soc Nephrol. 2018 Oct;29(10):2458-2470.**

B. Hipertensão renovascular

O tratamento da hipertensão renovascular (isto é, estenose da artéria renal por doença aterosclerótica ou displasia fibromuscular) divide-se em terapia médica e revascularização. A terapia médica consiste em anti-hipertensivos e, no caso de doença aterosclerótica, o uso de antiplaquetários, estatinas, dieta e mudanças no estilo de vida. Os inibidores da ECA e os BRA são os anti-hipertensivos de escolha. Outros anti-hipertensivos que são opções de tratamento são os bloqueadores dos canais de cálcio e os tiazídicos. A revascularização geralmente é feita por angioplastia percutânea com colocação de stent da artéria renal. A cirurgia (que frequentemente inclui bypass aorto-renal ou, às vezes, remoção do rim “pressor”) se reserva apenas para pacientes com anatomia complexa.



A imagem da angiografia mostra o clássico sinal clássico de "colar de contas" (seta) num paciente com displasia fibromuscular da artéria renal.

Nos seguintes pacientes, a revascularização pode ser mais benéfica do que a terapia médica isolada:

- Pacientes com edema pulmonar “flash” recorrente
- Falha ou intolerância ao tratamento médico ideal
- Hipertensão refratária
- Inexplicável, progressivo declínio da função renal,
- Início recente de diálise em paciente com suspeita de estenose da artéria renal
- Um aumento agudo da creatinina após terapia médica e em pacientes com índice de resistência renal inferior a 80 mmHg no Doppler

C. Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário unilateral (por exemplo, hiperplasia adrenal unilateral ou adenoma produtor de aldosterona) é tratado com **adrenalectomia laparoscópica unilateral**.

Se o paciente não for candidato à cirurgia ou se tiver doença adrenal bilateral, recomenda-se o tratamento médico com um antagonista do receptor mineralocorticóide - sendo a espironolactona o agente primário e a eplerenona a alternativa, **(8)**

- 8. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1889-916.**

D. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) “**Obstructive Sleep Apnea**”

A terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (**CPAP: “Continuous Positive Airway Pressure”**) é a base do tratamento para AOS. Para observar, no entanto, modificações no estilo de vida, como perda de peso, juntamente com o uso de CPAP, têm um efeito sinérgico na redução da pressão arterial e são melhores do que qualquer intervenção isolada. **(9)**. Uma alternativa ao CPAP são os aparelhos orais, usados na AOS leve a moderada, que não são inferiores ao CPAP na redução da pressão arterial e podem até ajudar na melhor adesão dos pacientes. Em pacientes refratários ao tratamento acima, poucas cirurgias de vias aéreas superiores podem ser realizadas para auxiliar nos sintomas e redução da pressão arterial, como a uvulopalatofaringoplastia (UPPP) em adultos e amigdalectomia e adenoidectomia em crianças. Junto com eles, os anti-hipertensivos também ajudam, principalmente os que modulam o sistema renina-angiotensina (inibidores da ECA, BRAs, antagonistas da aldosterona e betabloqueadores são as melhores opções). **(10)**

- 9. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014 Jun 12;370(24):2265-75.**
- 10. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. Int J Hypertens. 2017;2017:1848375.**

E. Hipertensão induzida por drogas: Na hipertensão induzida por drogas, após a identificação da droga culpada, o manejo é retê-la e buscar melhora.

F. Gravidez: A hipertensão na gravidez compreende hipertensão crônica, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. A hipertensão crônica é quando a hipertensão ocorre antes da gravidez ou antes de 20 semanas de gestação, enquanto as outras três ocorrem após 20 semanas. A pré-eclâmpsia está associada à proteinúria e a eclâmpsia está associada a convulsões. As intervenções para hipertensão na gravidez são modificações no estilo de vida e anti-hipertensivos. Os anti-hipertensivos comumente usados na gravidez são labetalol, nifedipina e metildopa. Nos casos de hipertensão grave (pré-eclâmpsia grave, eclâmpsia e síndrome HELLP), o padrão de atendimento é o parto, principalmente após 37 semanas de gestação. Se for necessária uma diminuição aguda da pressão arterial, o labetalol intravenoso ou a hidralazina intravenosa são opções. O sulfato de magnésio previne convulsões. **(11) (12)**

11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e26-e50.

12. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 May;20(3):229-39.

Secondary hypertension



UNINOVE
Universidade Nove de Julho

**Professor Andrés Ricardo Pérez-Riera
Clínica Médica e suas especialidades
Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Campus Mauá**

Secondary hypertension: Continuing Education Activity

Secondary hypertension is elevated blood pressure (BP), which is secondary to an identifiable cause. This activity outlines the causes, history, and physical examination findings, diagnostic tests, and management of secondary hypertension, giving particular importance to the role of interprofessional teamwork in managing such patients. It highlights all the clinical clues that can point towards a secondary cause of hypertension.

Introduction: Hypertension affects about 30% of adults in the United States. (1) Most cases are due to essential hypertension, i.e., hypertension without an identifiable cause. But, about 5 to 10% of cases of hypertension are due to secondary hypertension. (2)

- 1. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. Am Fam Physician. 2017 Oct 01;96(7):453-461.**
- 2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J. 2014 May 14;35(19):1245-54.**

Secondary hypertension is elevated blood pressure (BP), which is secondary to an identifiable cause. Since its prevalence is relatively low, performing routine evaluations in every case of hypertension is not cost-effective and is also time-consuming. However, one must be aware of clinical clues that could suggest a secondary cause of hypertension. The clinical clues to look out for that could be suggestive of a secondary cause of hypertension are as follows(3):

- I. Resistant hypertension, i.e., persistent blood pressure greater than 140/90 mm Hg despite using three anti-hypertensives from different classes, that includes a diuretic, all at adequate doses.
 - II. Increased lability or acute rise in blood pressure in a patient who had previously stable pressures.
 - III. Hypertension that develops in non-black patients less than 30 years of age, who do not have any other risk factors for hypertension, e.g., obesity, family history, etc.
3. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010 Dec 15;82(12):1471-8.

4. Patients with severe hypertension (BP greater than 180/110 mm Hg) and patients with end-organ damage like acute kidney injury, neurological manifestations, flash pulmonary edema, hypertensive retinopathy, left ventricular hypertrophy, etc.
5. Hypertension associated with electrolyte disorders like hypokalemia or metabolic alkalosis
6. Age of onset of hypertension before puberty.
7. Non-dipping or reverse dipping presents while monitoring 24-hour ambulatory blood pressure.

Normally, the blood pressure at night is lower than the blood pressure during the day, i.e., there is a 'dip' in blood pressure at night. The absence of this 'dip' or 'reverse dipping,' i.e., 'dip' present during the day instead of at night can be suggestive of a secondary cause of hypertension.

Etiology

The etiology of secondary hypertension is varied. The causes subdivide into the following four categories:

- A. Renal causes: Among these, the major categories are renal parenchymal disease (which includes chronic kidney disease and polycystic kidney disease) and reno-vascular disease (which includes renal artery stenosis and fibromuscular dysplasia).
- B. Endocrine causes: Primary aldosteronism, Cushing syndrome/disease, hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperparathyroidism, pheochromocytoma including drug-mediated pheochromocytoma crisis, (4) acromegaly, congenital adrenal hyperplasia.
- C. Vascular: Coarctation of the aorta.
- D. Obstructive sleep apnea

4. Hosseinnezhad A, Black RM, Aeddula NR, Adhikari D, Trivedi N. Glucagon-induced pheochromocytoma crisis. Endocr Pract. 2011 May-Jun;17(3):e51-4.

- E. Drugs that can cause hypertension (5) or drug-induced hypertension: It is a significant cause of secondary hypertension. (5):
- a. Non-steroidal anti-inflammatory drugs
 - b. Acetaminophen
 - c. Aspirin are the commonest implicated drugs in the worsening of blood pressure control due to their widespread use,
 - d. Drugs used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD): Methylphenidate, amphetamine, dexamethylphenidate, and dextroamphetamine,
 - e. Systemic corticosteroids like dexamethasone, methylprednisolone, prednisone, prednisolone, and fludrocortisone
 - f. Mineralocorticoids like carbenoxolone, licorice, 9-alpha fludrocortisone and ketoconazole

5. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. Ann Transl Med. 2017 Sep;5(17):349.

- g. Estrogens, androgens, and oral contraceptives
- h. Immunosuppressants like cyclosporine
- i. Chronic recombinant human erythropoietin
- j. Recreational drugs: cocaine, methamphetamine, MDMA, bath salts
- k. Nicotine,
- l. Alcohol
- m. Chemotherapeutic agents like gemcitabine (which causes microvascular injury)

- e. Sodium-containing antacids, and anti-depressants: Monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors
- f. Atypical antipsychotics like clozapine and olanzapine, Decongestants that have phenylephrine or pseudoephedrine, Appetite suppressants, Herbal supplements like St John wort, ephedra, and yohimbine
- g. Herbal supplements like St John wort, ephedra, and yohimbine
- h. Systemic corticosteroids like dexamethasone, methylprednisolone, prednisone, prednisolone, and fludrocortisone
- i. Mineralocorticoids like carbenoxolone, licorice, 9-alpha fludrocortisone and ketoconazole
- j. Estrogens, androgens, and oral contraceptives
- k. Immunosuppressants like cyclosporine

- l. Chronic recombinant human erythropoietin
- m. Recreational drugs: cocaine, methamphetamine, MDMA, bath salts
- n. Nicotine, alcohol
- o. Chemotherapeutic agents like gemcitabine (which causes microvascular injury)

Epidemiology

As stated above, about 5 to 10% of hypertension in adults results from secondary hypertension.

The prevalence of secondary hypertension varies with age, being most prevalent at the extremes of age, accounting for 70 to 85 percent of hypertension cases in children less than 12 years of age, and approximately 17 percent of cases in adults age 65 and older.

The prevalence of secondary hypertension is lowest amongst hypertensive patients who are 19 to 39 years of age at 5 percent.

The prevalence in adolescents (12 to 18 years) is 10 to 15%. **(3)**

- 3. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. Am Fam Physician. 2010 Dec 15;82(12):1471-8.**

History and Physical

Obtaining a complete history and performing a good physical exam is very important when trying to find the underlying cause of hypertension. The following history and physical exam findings point towards a specific cause of secondary hypertension:

- I. Snoring, obesity, and daytime sleepiness could be indicative of obstructive sleep apnea.
- II. History of renal insufficiency, atherosclerotic cardiovascular disease, edema may warrant further evaluation of chronic kidney disease (renal parenchymal disease).
- III. History of recurrent urinary tract infections, kidney stones, acute/chronic abdominal/flank pain, hematuria, progressive renal failure may point towards autosomal dominant polycystic kidney disease (renal parenchymal disease).
- IV. A systolic/ diastolic abdominal bruit is audible in reno-vascular disease.

- V. Use of sympathomimetics, acute stress, perioperative setting, tachycardia could all be in the context of excess catecholamines.
- VI. Decreased or delayed femoral pulses are seen in coarctation of the aorta.
- VII. Weight gain, fatigue, weakness, hirsutism, amenorrhea, moon facies, dorsal hump, purple striae, and truncal obesity present in Cushing syndrome/disease.
- VIII. Paroxysmal hypertension, headaches, diaphoresis, palpitations, and tachycardia are features in pheochromocytoma.
- IX. Fatigue, weight loss, hair loss, diastolic hypertension, and muscle weakness are seen in hypothyroidism.
- X. Heat intolerance, weight loss, palpitations, systolic hypertension, exophthalmos, tremor, and tachycardia will occur in hyperthyroidism

- XI. Kidney stones, osteoporosis, depression, lethargy, and muscle weakness present in hyperparathyroidism.
- XII. Headaches, fatigue, visual problems, enlargement of the hands, feet, and tongue are features of acromegaly.
- XIII. Heartburn, Raynaud phenomenon, nail pitting on the exam may be suggestive of scleroderma.

Evaluation

Laboratory tests and imaging modalities also help in diagnosing secondary hypertension. Some of the findings on common tests that can create suspicion for an underlying cause of hypertension are as follows:

- A. Basic Metabolic Panel (BMP): Hypokalemia presents in primary hyperaldosteronism and Cushing syndrome/disease. Also seen on the BMP in primary hyperaldosteronism, is metabolic alkalosis and hypernatremia. Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine become elevated in renal parenchymal disease.
- B. Complete blood count (CBC): Polycythemia can be present in obstructive sleep apnea.
- C. Urine analysis: Proteinuria can be a feature in renal parenchymal disease.

D. Chest X-Ray in coarctation of aorta shows inferior rib notching and a figure of 3 sign (abnormality of the contour of the aorta).

E. Upon establishing suspicion for a particular cause based on history, physical exam findings, and common laboratory tests, certain tests can be used to specifically rule out or rule in a cause of secondary hypertension. They are as follows:

a) Obstructive Sleep Apnea (OSA) : Polysomnography (preferably in-laboratory polysomnography)

is the diagnostic study of choice when there is a suspicion of obstructive sleep apnea.

b) Primary hyperaldosteronism: A plasma aldosterone to renin ratio greater than 30, points towards

a diagnosis of primary aldosteronism. A CT scan of the abdomen is also done to look for the presence of adenomas or hyperplasia of the adrenal glands.

- c. Renal parenchymal disease:** A decreased creatinine clearance occurs in renal parenchymal disease. Renal ultrasonography can be further used to determine the cause for the decreased creatinine clearance. Multiple cysts demonstrate in polycystic kidney disease, and a small contracted kidney is a feature in chronic kidney disease. Genetic testing can also be useful in ADPKD.
- d. Reno-vascular disease:** Magnetic resonance angiography/CT angiography/doppler of renal arteries can all be used to look for the presence of stenosis of the renal arteries. Other tests that can be useful are captopril-augmented radioisotopic renography and renal arteriography.
- e. Excess catecholamine use:** If the patient is normotensive in the absence of high catecholamines, it rules out excess catecholamines as the cause.
- f. Coarctation of the aorta:** Doppler or CT imaging of the aorta will show a narrowing of the aorta. Echocardiography is another modality of choice.

- g. Cushing syndrome/disease:** Overnight 1 mg dexamethasone-suppression test and adrenocorticotrophic hormone can help diagnose Cushing disease and syndrome.
- h. Pheochromocytoma:** Urinary catecholamine metabolites (vanillylmandelic acid, metanephrines, normetanephrines) become elevated in pheochromocytoma.
- i. Hyper/hypothyroidism:** Serum thyroid stimulating hormone, thyroxine, and triiodothyronine levels help diagnosing hyperthyroidism and hypothyroidism.]Hyperparathyroidism: Serum calcium and parathyroid hormone levels help in the diagnosis of hyperparathyroidism.
- j. Acromegaly:** Elevated growth hormone level can point towards acromegaly.
- k. Scleroderma/ scleroderma renal crisis:** Thrombotic microangiopathy, autoantibodies against RNA polymerase III, positive antinuclear antibody (ANA) will present in scleroderma.

Differential Diagnosis

The differential diagnosis of secondary hypertension as stated above are

1. **Chronic kidney disease**
2. **Autosomal dominant polycystic kidney disease**
3. **Renal artery stenosis,**
4. **Fibromuscular dysplasia,**
5. **Primary aldosteronism**
6. **Cushing syndrome/disease**
7. **Hyperthyroidism**
8. **Hypothyroidism**
9. **Hyperparathyroidism**

10. Pheochromocytoma

11. Acromegaly

12. Congenital adrenal hyperplasia

13. Coarctation of the aorta,

14. Obstructive sleep apnea,

15. Drug-induced hypertension

16. Pregnancy

17. Scleroderma.

Complications

The underlying medical condition that causes high blood pressure can be worsened by secondary hypertension. Some of the complications of secondary hypertension are

1. Atherosclerosis
2. Aneurysm
3. Heart Failure
4. Metabolic Syndrome
5. Chronic Renal Failure, And
6. Retinopathy. (13)

13. Vaidya SR, Aeddula NR. StatPearls [Internet]. Stat Pearls Publishing; Treasure Island (FL): Oct 29,

Treatment / Management

Management of secondary hypertension comprises adequate control of blood pressure with antihypertensive drugs and addressing the secondary causes mentioned above. This section briefly discusses the management of the more common causes of secondary hypertension, viz:

- I. Renal parenchymal disease**
- II. Reno vascular hypertension**
- III. Primary hyperaldosteronism**
- IV. Obstructive Sleep Spnea**
- V. Drug-induced hypertension, and**
- VI. Pregnancy.**

A. Renal parenchymal disease: Renal parenchymal disease-causing hypertension mainly involves Chronic Kidney Disease (CKD) and Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD).

I. Management of chronic kidney disease comprises treating the reversible causes responsible for causing CKD (e.g., treating hypovolemia with fluids, avoid nephrotoxin use, relieve urinary tract obstruction), and slowing the rate of progression of the disease. To slow the rate of progression, adequate blood pressure control, decreasing urine protein, glycemic control, lifestyle changes like dietary protein restriction, and smoking cessation help. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) are the best anti-hypertensives to use in proteinuric CKD. Bicarbonate use in patients with chronic metabolic acidosis slows progression to end-stage renal disease. (6)

6. **Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl (2011). 2013 Dec;3(4):372-376.**

II. Patients with ADPKD eventually require renal replacement therapy. Before that stage reached, hypertension management is with anti-hypertensives: ACE inhibitors or ARBs and sodium restriction. Tolvaptan is an option in patients who are at high risk for progression to CKD. It decreases the rate of estimated glomerular filtration rate decline. (7)

7. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, Dahl NK, Harris PC, Mrug M, Mustafa RA, Rastogi A, Watnick T, Yu ASL, Torres VE. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. J Am Soc Nephrol. 2018 Oct;29(10):2458-2470.

B. Renovascular hypertension

Management of renovascular hypertension (i.e., renal artery stenosis from either atherosclerotic disease or fibromuscular dysplasia) divides into medical therapy and revascularization. Medical therapy involves the use of anti-hypertensives to control blood pressure and in the case of atherosclerotic disease, the use of antiplatelets, statins, diet, and lifestyle changes. ACE inhibitors and ARBs are the anti-hypertensives of choice. Other anti-hypertensives that are treatment options are calcium channel blockers and thiazide diuretics.

Revascularization is usually done by percutaneous angioplasty with stenting of the renal artery. Surgery (which frequently includes aorto-renal bypass or sometimes removal of the 'pressor' kidney) is only for patients with complex anatomy.

In the following patients, revascularization may be more beneficial than medical therapy alone:

- Patients with recurrent flash pulmonary edema
- Failure or intolerance to optimal medical treatment
- Refractory hypertension
- Unexplained, progressive, a decline in renal function,
- Recent initiation of dialysis in a patient with suspected renal artery stenosis
- An acute increase in creatinine after medical therapy and in patients with a renal resistive index of less than 80 mmHg on Doppler

C. Primary hyperaldosteronism

Unilateral primary hyperaldosteronism (e.g., unilateral adrenal hyperplasia or aldosterone-producing adenoma) gets treated with unilateral laparoscopic adrenalectomy. If the patient is not a surgical candidate or a patient has bilateral adrenal disease, then medical management with a mineralocorticoid receptor antagonist is recommended- with spironolactone being the primary agent and eplerenone being the alternative, **(8)**

- 8. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May;101(5):1889-916.**

D. Obstructive Sleep Apnea: Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy is the mainstay of treatment for OSA. To note, however, lifestyle modifications like weight loss, along with usage of CPAP have a synergistic effect on lowering blood pressure and are better than either intervention alone. **(9)** An alternative to CPAP is oral appliances, used in mild to moderate OSA, which are non-inferior to CPAP in the reduction of blood pressure and may even help with better compliance in patients. In patients refractory to the above treatment, few upper airway surgeries can be performed to help with symptoms and reduction in blood pressure, like uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) in adults and tonsillectomy and adenoidectomy in children. Along with these, anti-hypertensive drugs also help, particularly the ones that modulate the renin-angiotensin system (ACE inhibitors, ARBs, aldosterone antagonists, and beta-blockers are the best options). **(10)**

9. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2014 Jun 12;370(24):2265-75.

10. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. Int J Hypertens. 2017;2017:1848375.

E. Drug-induced hypertension: In drug-induced hypertension, upon identification of the culprit drug, the management is to withhold it and look for improvement.

F. Pregnancy: Hypertension in pregnancy comprises chronic hypertension, gestational hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia. Chronic hypertension is when hypertension occurs before pregnancy or before 20 weeks of gestation, whereas the other three occur after 20 weeks. Pre-eclampsia is associated with proteinuria, and eclampsia is associated with seizures. Interventions for hypertension in pregnancy are lifestyle modifications and anti-hypertensives. The anti-hypertensives commonly used in pregnancy are labetalol, nifedipine, and methyldopa. In cases of severe hypertension (severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome), the standard of care is delivery, especially after 37 weeks of gestation. If an acute decrease in blood pressure is required, intravenous labetalol or intravenous hydralazine are options. Magnesium sulfate prevents seizures. **(11) (12)**

11. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019 Jan;133(1):e26-e50.

12. Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2013 May;20(3):229-39.