

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

SECONDARY HYPERTENSION: DIAGNOSTIC EVALUATION

José Gastão Rocha de Carvalho

Docente. Serviço de Nefrologia - Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná
CORRESPONDÊNCIA: José Gastão Rocha de Carvalho. Rua Pedro Demetero nº 984 - Jardim América - CEP: 81050-320 - Curitiba - PR

CARVALHO JGR de. Hipertensão arterial secundária. *Medicina, Ribeirão Preto*, 29: 220-231, abr./set. 1996.

RESUMO: Apesar do importante avanço em técnicas diagnósticas, as causas de hipertensão arterial secundária podem ser suspeitadas através de história e exame físico cuidadosos, com o auxílio de estudos laboratoriais simples e acessíveis. Pacientes hipertensos nos quais o diagnóstico etiológico de hipertensão arterial secundária não é definido, na avaliação inicial, podem ser submetidos à investigação adicional, durante o seu seguimento clínico. Incluem-se entre estas situações, resposta terapêutica inadequada, elevação de níveis pressóricos após controle inicial, formas mais graves de hipertensão arterial, alterações eletrolíticas ou de função renal e qualidade de vida prejudicada, entre outras indicações. Este artigo aborda as considerações mais relevantes em relação à abordagem clínica e laboratorial das causas mais freqüentes de hipertensão arterial secundária.

UNITERMOS: Hipertensão. Hipertensão secundária. Hormônios.

1. INTRODUÇÃO

Similarmente a outras áreas de medicina clínica, o estudo de hipertensão arterial tem sido beneficiado com o desenvolvimento de novos métodos e técnicas diagnósticas, que permitiram a definição de sua importância, particularmente em relação à sua prevalência, etiologias diversas e sua morbi-mortalidade. Paralelamente, a consideração de aspectos econômicos da assistência médica tem sido cada vez mais explorada, à medida que os gastos com saúde atingem proporções importantes do produto nacional bruto, como algo em torno de 11%, nos Estados Unidos, a partir de um valor de 5%, já elevado para países em desenvolvimento¹.

Deste modo, cada vez mais se pratica a contenção de despesas em assistência médica, quer por seus valores elevados, quer pela própria evolução da

tecnologia médica moderna, que permite a qualquer um, num sentido abrangente, ser candidato à uma doença rara ou excepcional, ou pior ainda, de consequências catastróficas, no sentido de letalidade e de dispêndios para o seu tratamento. Por outro lado, ainda que análises de custo já tenham sido realizadas em hipertensão arterial, sem resolver disputas, torna-se claro que nossas estimativas de prevalência de hipertensão secundária provêm, freqüentemente, de unidades de cuidados terciários, por vezes localizadas em outros países, dificultando, por vezes, a tomada de decisões em relação à investigação de pacientes hipertensos^{2,3,4,5}. No Brasil, persistem problemas cruciais na abordagem de hipertensão arterial, principalmente em relação à sua detecção, acesso da população hipertensa às drogas anti-hipertensivas, e à deficiente aderência terapêutica. Pior ainda, 15 a 50% dos hipertensos desconhecem a sua condição, e um número

significante de pacientes abandonam o seguimento terapêutico, de modo a se citar que 22,4%, apenas, comparecem regularmente a ambulatórios, decorridos 2 anos do atendimento inicial^{6,7}. Numa era de recursos finitos, estes fatos têm contribuído para uma insuficiente atenção ao diagnóstico de hipertensão arterial secundária. Defrontando-nos, às vezes, com a possibilidade de sacrifício da curiosidade científica e depreciação da qualidade da assistência médica dedicada aos hipertensos, motivada pela consideração menos judiciosa das análises da relação custo-benefício na investigação etiológica de hipertensão. De qualquer modo, no universo da população hipertensa, existem várias formas de hipertensão que podem ser tratadas e, eventualmente, curadas, e certamente identificadas, num período em que, ainda, as complicações dela advindas podem ser evitadas. O objetivo desta apresentação concentrar-se-á mais na dinâmica de abordagem diagnóstica, nas formas mais comuns e importantes de hipertensão arterial secundária, sem detalhamento de formas mais raras que podem ser encontradas em livros textos apropriados.

2. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DO HIPERTENSO

A resposta aos problemas anteriormente definidos passa, essencialmente, por quatro questões fundamentais que antecedem a abordagem terapêutica e que devem ter respostas em cada paciente avaliado:

1. O paciente é, realmente, hipertenso?
2. Se hipertenso, tem envolvimento de órgãos alvos?
3. Tem outros fatores de risco associados?
4. O paciente tem hipertensão arterial secundária?

Nesta dinâmica, algumas premissas são fundamentais.

Em primeiro lugar, hipertensão é extremamente comum, e, no Brasil, verificam-se prevalências entre adultos (20-74 anos) de ambos os sexos de 11,3%, desde que observados os antigos critérios da O.M.S., numa população estudada no Rio Grande do Sul⁸. Na grande São Paulo, em população adulta selecionada, hipertensão (diastólica acima de 90 mmHg) foi diagnosticada em 18,1% dos homens e 6,6% das mulheres^{9,10}. Deste modo, ainda que as respostas às questões acima delineadas sejam relevantes, não se recomenda adicionar à avaliação de cada paciente hipertenso exames outros que não aqueles recomendados por diferentes estudos consensuais. No Brasil, o

“2º Consenso Brasileiro para o Tratamento de Hipertensão Arterial” recomendou como avaliação laboratorial os seguintes exames:

1. exame de urina para pesquisa de elementos anormais e sedimento;
2. dosagens de creatinina e potássio séricos;
3. glicemia de jejum;
4. colesterol total, e,
5. eletrocardiograma¹¹.

Esta avaliação mínima, em outros países e em unidades terciárias, pode ser ampliada, com a inclusão de dosagem de ácido úrico sérico, cálcio sérico, HDL-colesterol, triglicerídeos séricos e hemograma⁵. Qualquer outro exame somente será útil em casos selecionados, uma vez que qualquer teste adicional, em virtude da grande prevalência de hipertensão, acompanhar-se-ia de importante aumento do gasto assistencial, e poderia determinar a redução de orçamentos para outras programas de doenças crônicas, também, importantes.

Em segundo lugar, como uma das premissas, não existem exames complementares que definam causas de hipertensão secundária e que sejam ideais, reunindo as quatro propriedades essenciais de precisão, segurança, simplicidade e baixo custo. Prevalecem, portanto, as recomendações de estudos consensuais, de que a história e exame físico competentes são os melhores indicadores diagnósticos para hipertensão secundária. Neste raciocínio, existem condições clínico-laboratoriais que indicam procedimentos investigativos adicionais, como delineados na **Tabela I**, em que não necessariamente são elaboradas situações raras, ou aquelas em que história e exame físico cuidadosos, além de investigação laboratorial mínima recomendada, podem revelar, como coarctação de aorta, síndrome de Cushing, mixedema, hipertireoidismo, acromegalia, insuficiência renal crônica, diabetes, gestação e abuso alcoólico, entre outros.

Em terceiro lugar, a noção de que hipertensão secundária potencialmente curável é rara, deve ser criticamente lembrada. Em unidades de cuidados terciários, a sua proporção atinge níveis elevados como 5,9%, na Cleveland Clinic, nos Estados Unidos, mas pode ser tão baixa quanto 0,8%, em clínica geral^{12,13}. Na Mayo Clinic, nos Estados Unidos, apenas 0,18% dos pacientes hipertensos foram candidatos à cirurgia reparadora de lesão de artéria renal, em 3 anos de estudo e para feocromocitoma e aldosteronismo (adenoma), as frequências foram, respectivamente 0,04% e 0,01%, na mesma população¹⁴.

Tabela I . Condições clínico-laboratoriais que indicam investigação adicional.

01. Característica racial (displasia fibromuscular é mais freqüente em etnia branca)
02. Pacientes com hipertensão arterial grave (pressão arterial diastólica igual ou maior do que 115 Hg).
03. Hipertensão, instalada antes dos 25 anos ou após os 45 anos de idade.
04. Evidência de lesão significativa em órgãos alvo: fundoscopia III ou IV (KWB), creatinina sérica acima de 1,5mg/dL, cardiomegalia ou sobrecarga ventricular esquerda (no ECG), ou HVE no ecocardiograma, pulso periférico ausente ou deficiente, aneurisma, prévio AVC.
05. Resposta pobre à terapêutica ou deficiente aderência terapêutica.
06. Qualidade de vida prejudicada por terapêutica apropriada.
07. Hipertensão arterial, após trauma abdominal ou renal.
08. Teste farmacológico positivo (captopril, prazosin e outros), ou resposta inapropriada a bloqueio de angiotensina.
09. Instalação ou agravamento rápido de hipertensão.
10. Hipopotassemia não provocada, ou inapropriada.
11. Sopros abdominal, ou intercostal, ou sopros em outras localizações.
12. Pressões variáveis com taquicardia, sudorese e cefaléia.
13. História familiar de hipertensão arterial
14. Proteinúria inapropriada (>2g/dia) e/ou hematúria glomerular.
15. Massa tumoral palpada ou localizada por outros meios.
16. Tumor endócrino.

Assim, estes dados justificam, de certo modo, algumas das restrições oferecidas por aqueles que advogam uma abordagem meramente pragmática, ainda que a noção fundamental que deve ser preservada acima de qualquer atitude antiintelectual é de que hipertensão arterial pode ser curável e, certamente, diagnosticada num período em que as complicações dela advindas podem ser totalmente evitadas.

A história, exame físico e investigação laboratorial mínima anteriormente definidas, além das diferentes características clínico-laboratoriais que podem ser elaboradas, permitem a seleção adequada de pacientes, visando o aproveitamento máximo da sensibilidade e especificidade de cada um dos testes diagnósticos empregado. Este exercício pode ser aplicado em relação à feocromocitoma, cuja baixa prevalência na população hipertensa já foi comentada. A tríade de cefaléia, sudorese e palpitações pode ter uma sensibilidade de 90,9% e uma especificidade de 93,8, ainda que o valor preditivo positivo seja relativamente baixo, aproximado a 5,9%, mas com um alto valor de exclusão, da ordem de 99,9%, de tal modo que na ausência destes três sintomas, a probabilidade de feocromocitoma pode ser inferior a 1:1000¹⁵.

3. HIPERTENSÃO POR ANTICONCEPCIONAL

Entre as causas hormonais de hipertensão, talvez uma das formas mais comuns seja aquela devida ao uso de estrógenos, encontrada em mulheres que fazem uso de anticoncepcionais orais ou estrógenos conjugados prescritos para sintomas de menopausa, e que pode ocorrer em homens recebendo dietilestilbestrol, para carcinoma prostático. Na década de 60, demonstrou-se que hipertensão arterial ocorria em até 5% das mulheres que usavam anticoncepcional hormonal contendo estrógeno e progestogênio durante 5 anos, com um risco relativo de 2-3 vezes ao das não-usuárias^{16, 17, 18, 19}. Assim, esta causa de hipertensão, freqüentemente subestimada em nossos ambulatórios, é relevante, ainda que as formulações mais recentes, e mais dispendiosas, com 30 ug de etinilestradiol e 75ug de gestodene não modificaram a pressão arterial, num estudo de 18 meses²⁰. Com o uso do anticoncepcional, hipertensão se desenvolve, pois, em uma pequena porcentagem de mulheres e, geralmente, com pouca ou moderada gravidade clínica, e, infreqüentemente, pode ter uma apresentação acelerada-maligna^{21, 22, 23}. O mecanismo pelo qual os anticoncepcionais produzem hipertensão não é

conhecido, cogitando-se de alterações do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com uma atividade acima do basal, retenção de sódio, diminuição do nível da enzima que inativa angiotensina II, maior nível sanguíneo de estrógeno, aumento da atividade simpática como avaliada pelo nível de dopamina-hidroxiase plasmática, além da possível diminuição de produção de prostaciclina^{16, 19}. Aparentemente, a dose de estrogênio não correlaciona com a elevação pressórica²⁴.

Destes comentários, verifica-se que não existe um teste diagnóstico apropriado, e o diagnóstico, quando feito, é retrospectivo, de modo geral com a interrupção da droga, em que, geralmente, ao redor de 3 meses, poderá acontecer um retorno da pressão aos níveis normais, pelo menos em metade das pacientes¹⁶. Após este período, persistindo a hipertensão, completa-se a investigação diagnóstica, se não obtida anteriormente, não exigindo uma abordagem terapêutica particular. Neste grupo de pacientes, o maior número, sem dúvida, é de casos de hipertensão essencial, antecipada ou agravada pelo anticoncepcional, ou em alguns casos, de hipertensão arterial secundária. Claro é que os anticoncepcionais orais são seguros na maioria das mulheres, e em prévias usuárias, não há um risco aumentado de subsequente doença cardiovascular²⁵. Por outro lado, terapêutica hormonal substitutiva em mulheres, após a menopausa, pode ter um efeito fisiológico favorável, com efeitos protetores em doença cardiovascular^{26, 27}. O grupo de risco mais suscetível à complicações cardiovasculares inclui as mais idosas, obesas e fumantes, sendo desnecessário enfatizar a importância do seguimento clínico freqüente para detecção precoce de níveis pressóricos e instituição de método anticoncepcional alternativo. Pesquisa adicional se torna necessária em relação à resposta pressórica observada com anticoncepcionais de baixa dosagem estrogênica usados atualmente, e em relação a aspectos fisiopatológicos, envolvendo esta resposta em alguns pacientes.

4. HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Uma das formas curáveis mais comuns de hipertensão aquela associada a lesões reno-vasculares, geralmente devida à estenose da artéria renal ou de seus ramos, com múltiplas outras causas (**Tabela II**).

Sua freqüência pode chegar a 4% entre os modelos de hipertensão²⁸. É uma das formas mais comuns e uma das mais difíceis de ser identificadas pela observação clínica usual, mas a sua presença pode ser suspeitada por alguns dados clínico-laboratoriais, conforme **Tabela III**²⁹.

Tabela II. Causas de Hipertensão Reno-Vascular

ATEROSCLEROSE
DISPLASIA FIBRO-MUSCULAR
• Fibrodisplasia intimal
• Displasia fibro-muscular medial
– Fibroplasia medial
– Fibroplasia perimedial
– Hiperplasia medial
– Dissecção medial
DOENÇA TROMBO-EMBÓLICA
• Embolia ou trombose de artéria renal
• Atero-embolismo de colesterol
ANEURISMA DE ARTÉRIA RENAL
VASCULITE
• Poliarterite nodosa
• Arterite de Takayasu
OUTRAS
• Neurofibromatose
• Cisto intra-renal
• Fístula artério-venosa
• Compressão tumoral

Tabela III. Indicativos Clínicos para Hipertensão Arterial Reno-Vascular

HISTÓRIA
• Hipertensão, antes dos 30 anos ou depois dos 50 anos
• Instalação abrupta de hipertensão
• Sintomas ou sinais de doença aterosclerótica
• História familiar negativa para hipertensão
• Tabagismo
• Disfunção renal, após o uso de inibidores da enzima conversora
• Edema pulmonar recorrente
• Raça branca (doença displásica)
• Resistência ou escape à terapêutica com diuréticos e anti-adrenérgicos
• Hipertensão acelerada ou maligna
• Hipertensão refratária com tratamento apropriado
EXAME FÍSICO
• Sopros abdominais
• Outros sopros
• Doença vascular oclusiva (coronária, cerebral, periférica)
• Alterações fundoscópicas avançadas
LABORATÓRIO
• Hipopotassemia
• Proteinúria
• Alta concentração de renina
• Rim pequeno unilateral

Apesar de todas estas características em que se deve concentrar a investigação da causa reno-vascular, não há, realmente, nenhum elemento que isoladamente seja diagnóstico, exceto a presença de sopro sistólico e diastólico epigástrico (às vezes em flanco ou região lombar). Mesmo assim, é necessário ressaltar que o sopro é 6-9 vezes mais freqüente em hipertensão reno-vascular, e que 7-9% dos hipertensos essenciais têm sopro similar. Com a maior freqüência destes últimos pacientes, a significância do sopro é atenuada^{23, 24}. Os exames de maior utilidade diagnósticas com as respectivas sensibilidades e especificidades estão apresentados na Tabela IV^{29/32}.

Em alguns pacientes em que há extrema suspeição de hipertensão reno-vascular, é preferível a avaliação objetiva por arteriografia renal, que perma-

nece como o exame final de eleição, definido como “gold-standard”, entre os testes diagnósticos. Testes menos invasivos podem ser aplicados em outros pacientes, nos quais o diagnóstico necessita ser excluído. Algumas indagações persistem em relação a testes, como a urografia excretora de rápida seqüência (minutada), em razão de que a sensibilidade não é consistentemente elevada. Todavia, recentemente o seu valor diagnóstico foi reexaminado em 241 pacientes selecionados em razão de indicativos clínicos para doença renal parenquimatosa ou hipertensão reno-vascular. A urografia excretora foi anormal em 27% dos pacientes, com doença reno-vascular provada em 5% e suspeitada em 3%, não se excluindo pois a necessidade de arteriografia quando é essencial excluir a etiologia reno-vascular³³.

Tabela IV. Sensibilidade de exames complementares para detecção de hipertensão reno-vascular

Teste	Sensibilidade	Especificidade
Renina periférica	57%	66%
Teste do captopril	39-100%	72-100%
Renina periférica+captopril	73-100%	72-100%
Urografia excretora minutada	74-78%	86-88%
Renograma radioisotópico	74%	77%
Renograma com captopril	92-94%	95-97%
Renina de veias renais	62-80%	60-100%
Ultra-sonografia com Doppler	84-91%	95-97%
Angioressonância magnética	88%	90%
Angiografia digital por subtração	84-91%	95-97%

De qualquer modo, hipertensão reno-vascular é um diagnóstico que pode ser considerado retrospectivo, baseado na resposta terapêutica após a correção anatômica da lesão de artéria renal ou de seus ramos. A obtenção de estudo diferencial de renina de veias renais, simples ou estimulada por diferentes agentes farmacológicos que maximizam os critérios de lateralização é de extrema importância, particularmente em condições de abordagem terapêutica complexa, quando se vislumbra a possibilidade de nefrectomia, cirurgia vascular complexa, ou para avaliação racional de resultados terapêuticos³⁴. Usualmente, uma relação de 1,5:1, favorecendo o lado afetado (ou mais afetado), é empregado, e alternativamente, os critérios abrangendo atividade de renina periférica elevada em relação à excreção de sódio, relação da renina do rim con-

tralateral e veia cava inferior igual a 1,0, como indicador de normalidade do rim contralateral e relação entre renina de rim suspeito e veia cava inferior, igual ou maior do que 1,5, como indicador de secreção de renina unilateral^{35, 36}. O porquê desta indicação repousa na conhecida presença de estenose de artéria renal tanto em normotensos como hipertensos essenciais, sem definir a característica reno-vascular^{37, 38}. Mesmo assim, freqüentemente estes exames complementares têm sido omitidos, quer em razão de dificuldades de operacionalizar a colheita e separação de amostras sanguíneas, ou de dificuldades com técnicas laboratoriais adequadas, ou mais, pela possibilidade de realizar a dilatação arterial transluminal durante o exame diagnóstico, geralmente, a arteriografia renal, apesar de que continuem as suas indicações em razão de uti-

lidade na avaliação de resultados terapêuticos. Em algumas situações, a indicação cirúrgica pode ser exercida na dependência de lesão reno-vascular presente, como em um de nossos casos, em que havia coexistência de lesão displásica de ramo de artéria renal e de aneurisma de ramo de artéria renal, em que se optou por cirurgia de banco com correção da lesão estenótica, reparação do aneurisma, e auto-transplante renal, em um paciente com hipertensão refratária. A pressão arterial foi controlada, no seguimento, com menor dose dos mesmos agentes anti-hipertensivos, empregados anteriormente (**Figura 1**). Certamente, alguns dos pacientes submetidos a procedimento cirúrgico não têm resultado terapêutico adequado, em razão de que a lesão presente não tem significância etiológica, ou porque o rim que sofreu intervenção não era recuperável (principalmente aqueles com pobre circulação colateral, efeito nefrográfico tardio pobre, ou extremamente contraídos, <8 cm em seu maior diâmetro), ou simplesmente, pela gravidade da lesão obstrutiva. No caso de coleta de sangue de veias renais e de veia cava inferior, há exigência de cuidados rigorosos no procedimento, que evitam resultados falso-positivos ou falso-negativos, que ainda são complicados por erros na preservação e separação de amostras, de erros laboratoriais, problemas anatômicos e patofisiológicos, e falha em estimular adequadamente a renina¹⁶. Geralmente, uma relação de veias renais superior a 1,5 prediz uma queda de pressão arterial, após a correção da lesão da artéria renal em cerca de 90% dos casos^{35, 39}. O teste do captopril, frequentemente lembrado, surgiu da utilização do análogo de angiotensina II, conhecido como saralalina, empregado como teste farmacológico na detecção de hipertensão reno-vascular. Atualmente, o teste, além de incluir a redução da pressão arterial, inclui a medida da atividade de renina periférica, antes e após a droga⁴⁰. O teste é positivo quando o incremento da atividade de renina periférica for superior a 16-17ng/mL/h, com a sensibilidade variando de 39 a 90% e a especificidade de 96 a 87%^{41, 42}. Um aumento maior do que 5,7 ng/mL/h apresenta uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 80% para hipertensão reno-vascular⁴². A dose de captopril empregada é de 25 a 50 mg.

Em condições práticas e na dependência de probabilidade maior ou menor de hipertensão reno-vascular, tem se utilizado a atividade de renina periférica, estimulada com captopril ou o renograma pré- e pós-captopril, ou mesmo, renina diferencial de veias renais, onde a prevalência de índices de sensibilidade

e especificidade permitem indicar a arteriografia para os casos positivos, lembrando que o renograma, atualmente, é freqüentemente disponível. Adicionalmente, o renograma permite uma avaliação estrutural e da função residual dos rins contraídos. A ultra-sonografia com Doppler, por não ser invasiva é indicada, principalmente, em situações em que haja comprometimento da função renal ou na presença de rim único, como em transplante renal, em que pode ter vantagens sobre outros métodos, para indicação final de arteriografia, ou no seguimento de auto-transplante renal.

De qualquer modo, ainda que o desenvolvimento tecnológico tenha sido uma constante neste campo, incluindo a angioressonância magnética, o exame final ainda é a arteriografia renal, que define a lesão, o seu grau e a sua operabilidade. Durante a sua realização, a angioplastia transluminal pode ser realizada em 90% das estenoses de artéria renal, o que por si pode se constituir num procedimento diagnóstico, ao reverter ou reduzir a elevação de pressão arterial⁴³. Todavia, o tratamento de hipertensão reno-vascular deve ser individualizado a cada um dos pacientes, e certamente, cirurgia pode ser eletiva na presença de aneurismas, lesões segmentares, algumas lesões ostiais, obstruções totais de artéria renal, ou na presença de lesões concomitantes de aorta, ou em doença inflamatória aorto-renal.



Figura 1. Aneurisma de ramo de artéria renal, com displasia à arteriografia.

5. ALDOSTERONISMO

Entre as formas secundárias de hipertensão arterial, existem aquelas induzidas por mineralocorticóides, dos quais as mais comuns são representadas por aldosteronismo relacionado à presença de adenoma e à hiperplasia cortical, ao lado de outras situações menos comuns como carcinoma supra-renal, hiperplasia unilateral e secreção ectópica tumoral de aldosterona, como mostrado na Tabela V⁴⁴.

Tabela V. Causas de aldosteronismo primário

- Adenoma solitário produtor de aldosterona
- Hiperplasia bilateral (idiopático)
- Hiperaldosteronismo glicocorticóide- suprimível
- Carcinoma produtor de aldosterona
- Hiperplasia unilateral
- Neoplasia não-supra-renal, com produção ectópica de aldosterona

Recentemente, o conhecimento de aldosteronismo foi ampliado pela elucidação genética de uma de suas variedades⁴⁵. Pela mais ampla utilização da relação aldosterona/renina, tem se demonstrado que esta forma de hipertensão é uma situação mais comum do que previamente se concebia, mesmo em estágios em que não existe alteração do potássio plasmático, provavelmente na maioria dos pacientes^{46,47,48}. Deste modo, foram descritas duas variedades genéticas de aldosteronismo primário expressas como hiperplasia, ou, eventualmente, neoplasia⁴⁹. Na primeira delas, denominada “FH I”, há uma mutação dos genes (CYP11B1 e CYP11B2) que codificam enzimas que participam na biosíntese de esteróides, e que catalizam, respectivamente, a produção de cortisol na zona fasciculada sob o controle de corticotropina (ACTH) e produção de aldosterona na zona glomerulosa sob o controle de angiotensina, resultando num gene híbrido. Este novo gene contém a região promotora de CYP11B1 e a região codificadora da CYP11B2, e, conseqüentemente, influenciando a produção de uma enzima que catalisa a formação de aldosterona, mas é muito sensível a ACTH. Esta seria a forma de aldosteronismo glicocorticóide-suprimível, ou hiperaldosteronismo dexametasona-suprimível, descrita em 1966, transmitido por herança dominante, e usualmente

manifesta como hiperplasia adrenocortical que pode ser nodular, e que histologicamente sugere atividade aumentada da zona fasciculada^{49, 50}.

Uma segunda variedade de hiperaldosteronismo familiar foi posteriormente descrita, e que envolve a formação de adenoma, eventualmente, denominado “FH II”, e que parece ser mais comum do que o tipo “FH I”⁴⁹. Esta variedade envolve uma mutação diferente, como se poderia esperar. Interessantemente, adenomas responsivos à angiotensina têm sido mais freqüentemente encontrados, de modo a demonstrar diferentes comportamentos para adenomas⁴⁸.

Existem vários testes utilizados na investigação de pacientes com aldosteronismo, a complexidade e custos de alguns apontam para a falta de um procedimento discriminatório simples, ainda que se faça referência freqüente à presença de hipopotassemia, baixa excreção de potássio urinário (< 30 mEq/dia), e à baixa atividade de renina plasmática. Hipopotassemia pode ser encontrada em até 90% dos pacientes com adenoma e em 40-50 dos casos de hiperplasia, mas a utilização mais freqüente da relação diagnóstica aldosterona/renina como teste de detecção de aldosteronismo, tem permitido, junto com a falha em suprimir aldosterona pela utilização de fludrocortisona e dieta hiperssódica, ampliar o número de pacientes com este diagnóstico e com níveis normais de potássio plasmático^{46,47,48}. Entre os diferentes testes empregados, o teste de supressão com infusão de solução salina, com infusão de 2 litros em período de 4 horas, valoriza valores plasmáticos de aldosterona menores do que 10 ng/mL ao término da infusão, combinado com atividade de renina plasmática menor do que 4 ng/mL/h, após contração de volume e bípode-estação^{51/54}. Em um dos protocolos empregando determinação de aldosterona e renina, o paciente é internado, ambientando-se à unidade, no primeiro dia. No segundo dia, com dieta normal, ainda, há colheita de amostras sanguíneas para renina e aldosterona plasmática às 8 horas, após duas horas de deambulação. A seguir, realiza-se a infusão de solução salina, como anteriormente mencionado, colhendo-se, ao final da infusão amostras de sangue para aldosterona e renina. No terceiro dia, o paciente recebe dieta hipossódica (10 mEq/dia), com prescrição de furosemida, 40 mg três vezes ao dia (se adulto). Finalmente, no quarto dia, novamente são colhidas amostras para os mesmos exames, após duas horas de deambulação, às 8 horas. Assim, verifica-se que a relação aldoste-

rona/renina>30 e aldosterona>20 tem uma sensibilidade de 90% e especificidade de 91%, com um valor preditivo negativo alto de 98%⁵⁴.

Outros testes discriminatórios podem ser utilizados, como a dosagem urinária de aldosterona em amostra de 24 horas, resposta de aldosterona à bípede-estação (diminuição de níveis plasmáticos pode ser indicativa de adenoma), dosagem de 18-OH corticosterona (alta em adenomas), além dos testes de localização, incluindo a tomografia computadorizada, estudos de ressonância magnética, cintilografia supra-renal com ¹³¹I 19-iodocolesterol e ¹³¹I 6-iodo-metil 19-norcolesterol, venografia supra-renal e amostragem venosa de supra-renais para aldosterona. A ultra-sonografia não é indicada em razão do pequeno volume tumoral. Para ilustração, mostramos um exame tomográfico supra-renal, mostrando um adenoma, em caso de hiperaldosteronismo (**Figura 2**). É interessante observar que em 10 a 60% dos casos não é possível cateterizar a veia supra-renal D, que é variável em posição^{51,53}. Em relação à tomografia computadorizada, descreve-se uma sensibilidade de 68%, em casos de adenoma, explicado pelo pequeno volume dos tumores e porque há pouca gordura para visualização dos mesmos⁵⁵. Na hiperplasia, o aspecto da glândula é normal ou as revela pouco aumentadas.

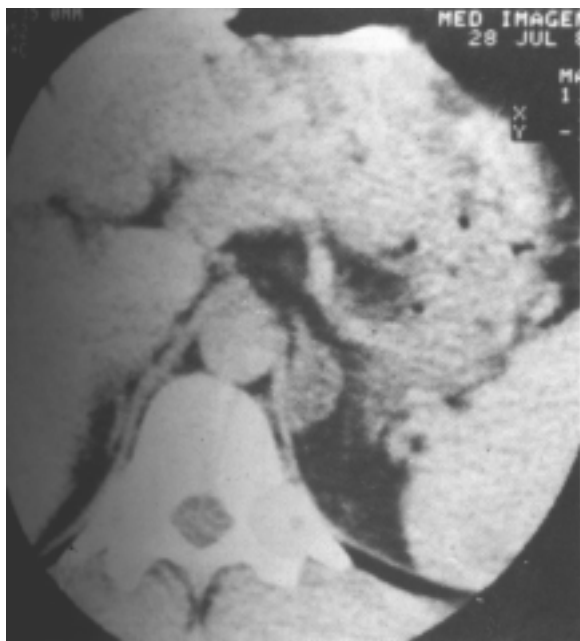


Figura 2. Adenoma (aldosteronoma) em glândula supra-renal esquerda, à tomografia

6. FEOCROMOCITOMA

Embora feocromocitoma, também, possa ser considerada como uma causa rara de hipertensão arterial, conforme antecipamos, sua consideração é justificada em razão de aspectos fisiopatológicos definidos e de que existem exames apropriados para a sua identificação. Feocromocitoma pode se apresentar de diferentes maneiras, como demonstrado na **Tabela VI**.

Tabela VI. Apresentação clínica de feocromocitoma

1. Isolado
2. Múltipla Endocrinopatia Neoplásica 2A e 2B (MEN)
3. Neurofibromatose
4. Doença de Von Hippel-Lindau
5. Esclerose tuberosa
6. Adenomatose meningo-facial
7. Associação com outros tumores

Numa série recente, 23% dos pacientes com feocromocitoma ou tinham doença de Von Hippel-Lindau (19%) ou MEN 2 (4%), e esta associação adquire importância em virtude de certas características das doenças associadas⁵⁶. Em nossa casuística, ainda que selecionada por procura ativa de feocromocitoma em doenças hereditárias, entre 37 (trinta e sete) pacientes, 17 (dezessete) eram casos isolados, 12 (doze) apresentavam doença de Von Hippel Lindau e 8 (oito), MEN 2 (dados não publicados).

Clinicamente, a presença de feocromocitoma pode ser sugerida pela tríade de palpitações, sudorese e cefaléia, que tem um alto valor de exclusão, ou associação destes sintomas e hipertensão, com hiperglicemia, lesões de pele, história familiar de doença de Von Hippel Lindau, MEN 2, ou outros tumores. Afetando qualquer idade, homens e mulheres igualmente, com um pico de incidência entre 30-60 anos, feocromocitoma caracteristicamente exibe sinais e sintomas paroxístmicos dos quais os mais comuns são: hipertensão, cefaléia, dor (cefaléia, torácica ou abdominal), sudorese, palpitações, palidez, além de constipação, tremores, perda de peso e ansiedade. Além da hipertensão, paroxística em metade dos pacientes, e outros sinais acima mencionados, ocorrem hipotensão ortostática, retinopatia II a IV, febre, hiperglicemia, hipercalcemia e eritrocitose.

Apesar de que testes farmacológicos são disponíveis, inclusive em relação à resposta depressora com pequenas doses de prazosin, que alguns pacientes apresentam, o uso de tiramina, fentolamina, glucagon e histamina não é mais justificável, dando-se preferência aos testes bioquímicos, inclusive com supressão de catecolaminas por clonidina^{57/62}. Basicamente, a confirmação bioquímica é obtida com demonstração de níveis elevados de catecolaminas ou seus derivados, através de metanefrinas urinárias elevadas e não suprimidas, aumento de ácido vanil-mandélico (VMA) em urina de 24 horas, verificando-se que a melhor sensibilidade e especificidade dos testes são obtidas com a mensuração de níveis plasmáticos de catecolaminas, com o uso de supressão por clonidina⁶¹. Esta droga não afeta os níveis encontra-

dos em feocromocitoma. Este teste, recentemente reavaliado, apresenta uma sensibilidade e especificidade de 87% e 93%, respectivamente, menores do que as anteriormente anunciadas⁶². Valores plasmáticos acima de 2000 pg/mL são típicas do tumor, valores abaixo de 500 pg/mL o excluem, e valores entre 500-2000 pg/mL exigem seguimento e investigação adicional⁶¹. A notória variabilidade na sensibilidade de metanefrinas, VMA e catecolaminas urinárias livres em estudos de diferentes instituições, é, verificada, principalmente, por variações metodológicas dos ensaios empregados, e, talvez, por características dos pacientes estudados. A positividade destes exames em feocromocitoma através de dados coletados de diferentes estudos, é bastante explicativa da validade de cada um destes testes⁶³.

Tabela VII. Mensurações urinárias de metanefrinas (MN), ácido vanil-mandélico (VMA) e catecolaminas urinárias livres (UFC).

Teste Bioquímico	Normal n (%)	1-2x elevado n (%)	>2x elevado n (%)
VMA (n=384)	41 (11)	86 (22)	257 (67)
MN (n=271)	12 (5)	33 (12)	226 (83)
UFC (n=319)	14 (4)	30 (4)	275 (86)

Em nossa experiência, um valor adicional à dosagem de metanefrinas urinárias, mais facilmente disponível em nossos laboratórios de análises clínicas, pode ser obtido com o teste de supressão de metanefrinas por clonidina, em que houve redução de seus níveis em pacientes sem feocromocitoma ou com hipertensão arterial essencial, após a administração de 0,8 mg de clonidina por via oral, de maneira significativa, enquanto que nos portadores de feocromocitoma (9 pts.) tal redução não foi observada⁶⁴.

Quanto aos testes de localização anatômica, a experiência atual revela que o método inicial de escolha deve ser a tomografia computadorizada ou por ressonância magnética. A tomografia apresenta uma sensibilidade aproximada de 96%, e arteriografia e venografia não são mais utilizadas⁵⁸. Já o estudo tomográfico por ressonância magnética (ponderada em T2) apresenta valores preditivos positivos e negativos excelentes, e aparentemente apresenta melhor sensibilidade do que a tomografia computadorizada⁶⁵. Ultra-sonografia deve ser efetuada rotineiramente, previamente à tomografia,

podendo dar inequívoca demonstração do tumor. Imagens típicas de feocromocitoma são ilustradas nas **figuras 3, 4 e 5**,



Figura 3. Feocromocitoma em tomografia de glândula supra-renal direita, com área central de hipodensidade, em uma criança com doença de Von Hippel-Lindau, e feocromocitoma bilateral, à tomografia computadorizada.

à ecografia, à tomografia, e à cintilografia com meta-iodobenzilguanidina, em nossos pacientes. Adicionalmente, torna-se útil a cintilografia com meta-iodobenzilguanidina marcada com ^{131}I , que permite a localização de tumores, eventualmente, não detectados pelos métodos anteriores, sendo indispensável na suspeita de feocromocitoma maligno. Ainda que os relatos iniciais apresentavam alta sensibilidade, em séries publicadas mais recentemente, 86% dos pacientes tem positividade da cintilografia^{63, 66, 67}.

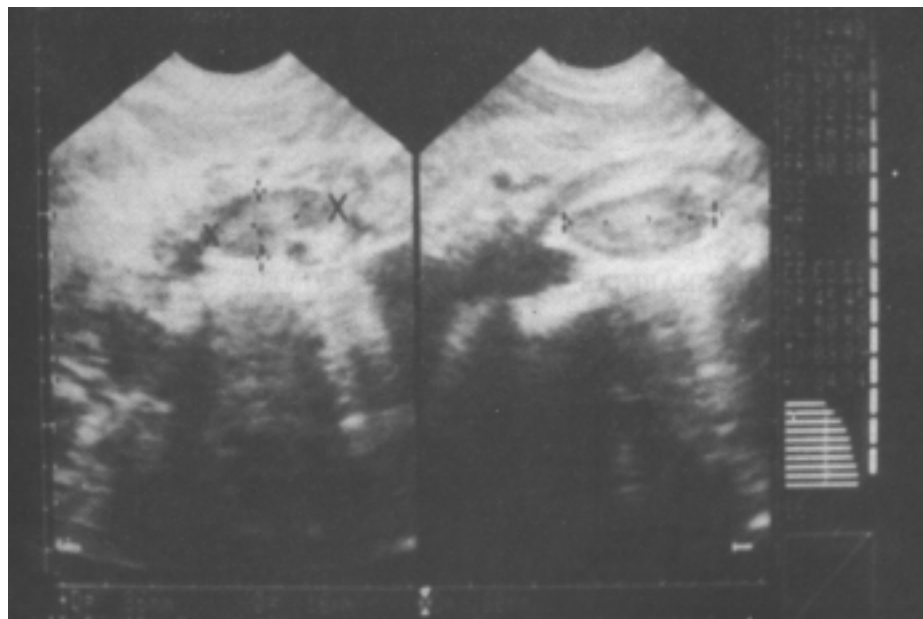


Figura 4. Feocromocitoma maligno, com tumor principal adjacente à artéria mesentérica superior, à ultra-sonografia.

Apesar da rápida evolução tecnológica, a avaliação clínica cuidadosa de paciente hipertensa, ainda persiste como um método fundamental na abordagem diagnóstica de hipertensão arterial secundária, permitindo uma seleção criteriosa de pacientes para uma maior racionalidade na utilização de testes diagnósticos. Esta abordagem frequentemente consegue obviar as dificuldades representadas pelo alto custo de alguns exames, pela relativa indisponibilidade de alguns exames mais sofisticados, de maneira a otimizar as suas propriedades diagnósticas.

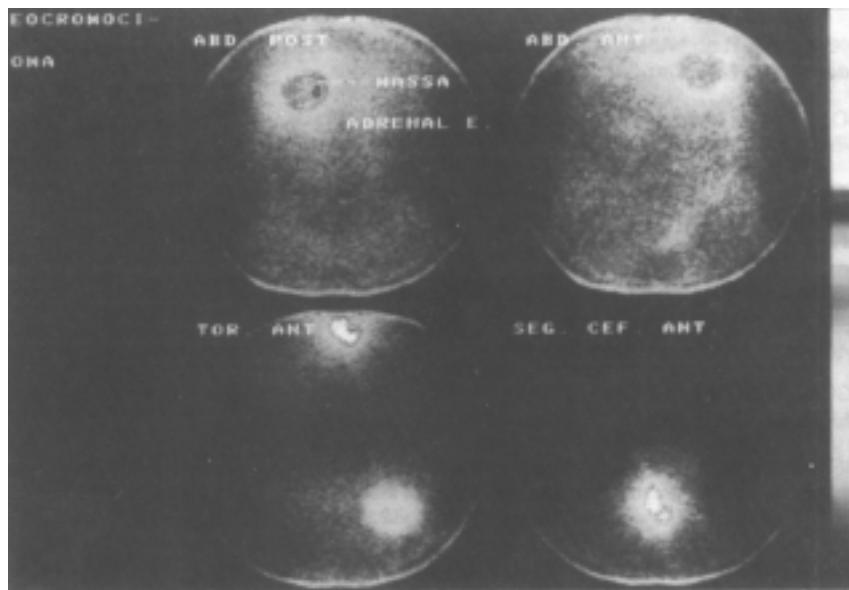


Figura 5. Feocromocitoma em glândula supra-renal esquerda visualizado por cintilografia com ^{131}I MIBG.

CARVALHO JGR de. Secondary hypertension: diagnostic evaluation. **Medicina, Ribeirão Preto**, 29: 220-231, apr./sept. 1996.

ABSTRACT: In spite of advances in diagnostic tests, most types of secondary hypertension can be suspected after a careful history and physical examination and simple, inexpensive laboratory studies. After their initial evaluation, patients who are not suspected of having a specific cause for their hypertension may be selected for additional investigation during careful follow-up because of a poor therapeutic control, increased blood pressures levels during appropriate treatment, more severe forms of hypertensive disease, poor quality of life during treatment, electrolyte and renal function abnormalities, among other situations. This article will serve to review some diagnostic approaches to the most frequent causes of secondary hypertension.

UNITERMS: Hypertension. Hypertension; secondary. Hormones.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - THUROW LC. Medicine versus economics. **N Engl J Med** 313:611-614, 1985
- 2 - MCNEIL BJ & ADELSTEIN SJ. The value of case-finding in hypertensive reno-vascular disease. **N Engl J Med** 293: 221-226, 1975
- 3 - MCNEIL BJ et al. Cost-effectiveness calculations in the diagnosis and treatment of hypertensive vascular disease. **N Engl J Med** 293: 216-221, 1975.
- 4 - GRIM CE. Another view. **Hypertension** 6: 591-592, 1984.
- 5 - THE FIFTH REPORT OF THE JOINT NATIONAL COMMITTEE ON THE DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. **Arch Intern Med** 153: 154-183, 1993.
- 6 - ACHUTTI A et al. Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. **Bol Saúde** (Escola de Saúde Pública) 12: 6-55, 1985
- 7 - OIGMAN W et al. Abandono do tratamento na hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol** 30: 247-253, 1977.
- 8 - COSTA EA. Magnitude da hipertensão arterial no Brasil. **Ciênc Cult** 35: 1636-1637, 1983
- 9 - RIBEIRO MBD et al. Prevalência de hipertensão arterial na força de trabalho da grande São Paulo: influência da idade, sexo e grupo étnico. **Rev Ass Med Bras** 28: 209-215, 1982.
- 10 - RIBEIRO AB & RIBEIRO MBD. Epidemiological and demographic considerations on hypertension in underdeveloped countries. **Drugs** 31(suppl. 4): 23-28, 1986.
- 11 - II CONSENSO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL. **HiperAtivo** 1(sup.1): 7-24, 1994.
- 12 - GIFFORD R W Jr. Evaluation of the hypertensive patient with emphasis on detecting curable causes. **Milbank Mem Fund Q** 47: 170-186, 1969.
- 13 - RUDNICK KV et al. Hypertension in a family practice. **Can Med Assoc J** 117: 492-497, 1977.
- 14 - TUCKER R M & LABARTHE DR. Frequency of surgical treatment of hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. **Mayo Clin Proc** 52: 594-555, 1977.
- 15 - PLOUIN PF et al. Le dépistage du phéochromocytome: chez quels hypertendus? **Nouv Presse Méd** 10: 869-872, 1981.
16. KAPLAN NM. Clinical hypertension, 5 th ed, Williams & Wiklins, Baltimore, p. 325-349, 1990: Hypertension with pregnancy and the pill.
- 17 - FISCH I R; FREEDMAN SH & MYATT AV. Oral contraceptives, pregnancy and blood pressure. **JAMA** 222: 1507-1510, 1972.
- 18 - WEINBERGER MH et al. Hypertension induced by oral contraceptives containing estrogen and gestagen. **Ann Intern Med** 71: 891-902, 1969.
- 19 - HANSON M et al. Update on oral contraceptives. **J Reprod Med** 30(suppl.): 691-713, 1985.
- 20 - BRILL K; SCHNITKER J & ALBRING M. Longzeiterfahrung mit dem niedrigdosierten Ovulationshemmer Femovan. **Gene** 2: 47-50, 1989.
- 21 - WEIR RJ et al. Blood pressure in women taking oral contraceptives. **BMJ** 1: 533-535, 1974.
- 22 - HARRIS P WR. Malignant hypertension associated with oral contraceptives. **Lancet** 2: 466-467, 1969.
- 23 - SCHOOLWERTH AC; SANDLER KS & KLAHR KJM. Nephrosclerosis postpartum aind in women taking oral contraceptives. **Arch Intern Med** 30(suppl.): 691-713, 1985.
- 24 - TASK FORCE ON ORAL CONTRACEPTIVES. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives. Lack of effect of estrogen. **Contraception** 40: 147-156, 1989.
- 25 - STAMPFER MJ et al. A prospective study of pasu\t use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. **N Engl J Med** 319: 1313-1317, 1988.
- 26 - NABULSI AA et al. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. **N Engl J Med** 328: 1069-1075, 1993.
- 27 - HALL PM. Hypertension in women. **Cardiology** 77(suppl.): 25-30, 1990.
- 28 - WORKING GROUP ON RENOVASCULAR HYPERTENSION. Detection, Evaluation and Treatment of Renovascular Hypertension. **Arch Intern Med** 147: 820-829, 1987.

- 29 - PICKERING T G. The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. **Clin Chem** 37: 1831-1837, 1991.
- 30 - SIMON N et al. Clinical characteristics of renovascular hypertension. **JAMA** 220: 1209-1218, 1972.
- 31 - NHLBI WORKSHOP ON RENOVASCULAR DISEASE. Summary Report and Recommendations. **Hypertension** 7: 452-456, 1985.
- 32 - PICKERING T G. Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. **Circulation** 83(suppl.1): 147-I-153, 1991.
- 33 - CAMERON H A et al. Investigation of selected patients with hypertension by the rapid-sequence intravenous urogram. **Lancet** 339: 658-661, 1992.
- 34 - THINN G S. Role of renal venous renins in the diagnosis and management of renovascular hypertension. **J Urol** 134: 2-5, 1985.
- 35 - VAUGHAN Jr D. Nephrology forum: renovascular hypertension. **Kidney Int** 27: 811-827, 1985.
- 36 - VAUGHAN Jr ED et al. Renovascular hypertension: renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. **Am J Med** 55: 402-414, 1973.
- 37 - EYLER W R et al. Angiography of the renal areas including a comparative study of renal arterial stenosis in patients with and without hypertension. **Radiology** 78: 879-892, 1962.
- 38 - DUSTAN H P et al. Normal arterial pressure in patients with renal arterial stenosis. **JAMA** 187: 1028-1029, 1964.
- 39 - MARKS L S et al. Renovascular hypertension: does the renal vein renin ratio predict operative results? **J Urol** 115: 365-368, 1976.
- 40 - VAUGHAN Jr ED et al. Clinical evaluation of renovascular hypertension and therapeutic decisions. **Urol Clin North Am** 11: 409-416, 1984.
- 41 - POTSMAN CT et al. The captopril test in the detection of renovascular disease in hypertensive patients. **Arch Intern Med** 150: 625-628, 1990.
- 42 - FREDERICKSON E D et al. A prospective evaluation of a simplified captopril test for the detection of renovascular hypertension. **Arch Intern Med** 150: 569-572, 1990.
- 43 - MAXWELL MH & WAKS AV. Evaluation of patients with renovascular hypertension. **Hypertension** 6: 589-592, 1984.
- 44 - KANNAN CR. Diseases of the adrenal cortex. **Dis Mon** 34: 603-674, 1988.
- 45 - LIFTON R P et al. A chimaeric 11- β hydroxylase aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. **Nature** 355: 262-265, 1992.
- 46 - HIRAMATSU K et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. **Arch Intern Med** 141: 1589-1593, 1981.
- 47 - HAMLET S M et al. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? **Clin Exp Pharmacol Physiol** 12: 249-252, 1985.
- 48 - GORDON RD. Primary aldosteronism: a new understanding. **Med J Aust** 158: 729-731, 1993.
- 49 - GORDON RD et al. M. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. **Lancet** 340: 159-161, 1992.
- 50 - SUTHERLAND DJA; RUSE JL & LAIDLAW JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. **Can Med Assoc J** 95: 1109-1119, 1966
- 51 - DRURY PL. Disorders of mineralocorticoid activity. **Clin Endocrinol Metab** 14: 175-202, 1985.
- 52 - HOLLAND O B et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. **Hypertension** 6: 717-723, 1984.
- 53 - KRAKOFF LR. Adrenocortical hypertension. Mineralocorticoid excess. **Drug Ther** 15: 113-125, 1985.
- 54 - WEINBERGER MH & FINEBERG NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. **Arch Intern Med** 153: 2125-2129, 1993.
- 55 - DUNNICK NR & KOBOPKIN M. Computed tomography of the adrenal gland in hypertension. **Urol Radiol** 3: 245-248, 1982.
- 56 - NEUMANN HPH et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau Disease. **N Engl J Med** 329: 1531-1538, 1993.
- 57 - WEINBERGER MH. Screening, diagnosis and treatment of secondary hypertension. **Compr Ther** 10: 64-69, 1984.
- 58 - BRAVO EL et al. Clonidine-suppression test. A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. **N Engl J Med** 305: 623-625, 1981.
- 59 - VAN HERDEN JA et al. Pheochromocytoma: current status and changing trends. **Surgery** 91: 367-373, 1982.
- 60 - ATUK NO. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and treatment. **Hosp Pract** 18: 187-202, 1983.
- 61 - BRAVO EL & GIFFORD Jr RW. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. **N Engl J Med** 311: 1298-1303, 1984.
- 62 - GROSSMAN E et al. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. **Hypertension** 17: 733-741, 1991.
- 63 - STEIN PP & BLACK HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. **Medicine** 70: 46-65, 1990.
- 64 - MULINARI RA et al. The clonidine test for the diagnosis of pheochromocytoma: the usefulness of the metanephrine measurements. **Braz J Med Biol Res** 20: 43-46, 1987.
- 65 - PEPLINSKI GR & NORTON JA. The predictive value of diagnostic tests for pheochromocytoma. **Surgery** 116: 1101-1110, 1994.
- 66 - SISSON, JG et al. The sintigraphic localization of pheochromocytoma. **N Engl J Med** 305: 12-17, 1981.
- 67 - THOMPSON N W. Clinical and surgical aspects of adrenal causes of hypertension. **Urol Radiol** 3: 237-240, 1982.

Recebido para publicação em 16/01/96

Aprovado para publicação em 25/04/96