



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Salomé Vieira Costa e Silva

Dissertação para obtenção do grau de mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, maio de 2019

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, pela orientação, apoio, disponibilidade e simpatia que sempre demonstrou durante a realização desta dissertação, mas também pelo exemplo de profissionalismo que representa.

À Faculdade de Ciências da Saúde pela possibilidade de formação enquanto médica e pessoa.

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional, paciência, ajuda incansável e motivação que sempre me deram. Não só ao longo destes seis anos, mas sempre.

À minha restante família e aos meus amigos de sempre pelo suporte, incentivo e pela compreensão nos momentos de ausência.

Por último, aos amigos que a Covilhã me deu, pelo apoio, dias de estudo e todos os bons momentos.

Resumo

Introdução: A Hipertensão Arterial apresenta uma elevada prevalência em todo o mundo, sendo um fator de risco *major* para as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Segundo a Sociedade Portuguesa de Hipertensão cerca de 42,2% da população portuguesa é hipertensa e na sua maioria devido aos estilos de vida adotados. Cerca de 90% dos pacientes hipertensos apresentam hipertensão primária ou essencial. Nos restantes 5 a 10% é possível identificar uma causa que pode ser tratável, denominando-se assim de hipertensão secundária. Nem sempre é custo eficaz avaliar todos os doentes hipertensos e investigar por uma forma secundária, sendo importante fazer uma adequada abordagem inicial a cada doente. Para tal é importante saber quais as causas secundárias mais prevalentes e qual a faixa etária acometem e, assim, perceber de que forma o mecanismo destas faz aumentar a pressão arterial.

Objetivo: O objetivo desta monografia é a realização de uma revisão bibliográfica sobre a hipertensão arterial secundária e como suspeitar, abordando as principais causas, o diagnóstico e a melhor forma de atuar de modo a prevenir as complicações a longo prazo.

Métodos: A presente monografia foi realizada com base numa ampla pesquisa bibliográfica utilizando bases de dados como a *Pubmed*, *Up To Date* e *ScienceDirect*. Os artigos apresentados foram restringidos aos idiomas inglês, português e espanhol. Estes foram selecionados de acordo com a sua relevância em termos de conteúdo, não havendo restrição relativamente à data de publicação, sendo dada preferência a artigos mais recentes. Foram ainda utilizadas *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Hipertensão e da *European Society of Cardiology* e as normas da Direção Geral de Saúde.

Conclusão: Apesar da baixa prevalência de indivíduos com hipertensão secundária é importante saber como avaliar cada caso, uma vez que o tratamento da causa pode diminuir diretamente a pressão arterial. Uma correta abordagem passa por fazer uma história clínica e exame físico completos e uma correta medição da pressão arterial em consulta, sendo também importante complementar o estudo com uma monitorização em ambulatório durante 24 horas. A hipertensão secundária deve ser suspeitada em doentes jovens, doentes que não apresentam controlo da pressão arterial apesar da terapêutica com três classes de anti hipertensores e com características clínicas sugestivas. As causas mais frequentes são as doenças renais por estenose da artéria renal e doença do parênquima renal que podem acometer tanto jovens como idosos; a síndrome da apneia obstrutiva do sono e o hiperaldosteronismo primário em indivíduos de meia idade. Como causas menos comuns destacam-se a síndrome de *cushing*, doenças da tiroide, feocromocitoma e coarctação da aorta. O diagnóstico destas envolve vários métodos apresentando elevados custos, devendo ser feito quando há um grau elevado de suspeita. O tratamento é individualizado, podendo ser médico e/ou cirúrgico. Neste sentido, uma rápida intervenção permitirá uma redução das mudanças fisiológicas irreversíveis da hipertensão, levando a uma diminuição da taxa de mortalidade e morbidade associada à hipertensão.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Palavras-Chave

Hipertensão arterial; Hipertensão secundária; Abordagem; Etiologia; Diagnóstico.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Abstract

Introduction: Arterial Hypertension as a high prevalence around the globe, while being a major risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. According to the *Sociedade Portuguesa de Hipertensão*, around 42.2% of the portuguese population is hypertensive, mainly due to their lifestyles. Around 90% of the hypertensive patients have primary or essential hypertension. Of the remaining 5 to 10% it is possible to identify a treatable cause, which means it is classified as secondary hypertension. It is not always efficient to evaluate hypertensive patients and investigate a potential secondary manifestation, which makes it important to have a good preliminary analysis for each patient. For that, it is essential to understand what the most prevailing secondary causes are and to which age range are they most associated, so that it is possible to understand the mechanism that results on increasing blood pressure.

Objectives: The aim of this dissertation is to provide an overview of the literature about blood hypertension and how to detect it, by describing the main causes, the diagnosis and the best way to approach in order to prevent long term problems.

Methodology: This dissertation was based on a wide literature research, using databases such as Pubmed, Up to Date and ScienceDirect. The mentioned articles were in english, portuguese and spanish. They were selected based on the relevance of the content, not excluding specific publication dates, but giving preference to the most recent ones. Furthermore, the guidelines from the *Sociedade Portuguesa de Hipertensão* and the European Society of Cardiology, as well as the standards from the *Direção Geral de Saúde* have been used.

Conclusions: Despite the low prevalence of individuals with secondary hypertension, it is important to know how to assess each case, considering that the treatment of the cause may directly lower the blood pressure. A right approach includes doing the clinical history and complete physical exams, as well as correctly measuring the blood pressure in an appointment. It is also important to complement the study with ambulatory monitorization for 24 hours. Secondary hypertension should be seen as a potential issue in younger patients, individuals that do not have control of their blood pressure by taking three classes of anti-hypertensors and with evident clinical features. The most common causes are kidney diseases by stenosis of the renal artery and renal parenchymal disease which may affect both young and elderly people; the syndrome of obstructive sleep apnea and primary hyperaldosteronism in middle age individuals. The less common causes are the cushing syndrome, thyroid diseases, pheochromocytoma and coarctation of the aorta. The diagnosis of these causes imply several methods that are highly costly, meaning that they should be performed when there is a high suspicion of incidence. The treatment is individualized and can be both medical and chirurgical. In that sense, a quick intervention allows for a reduction of the physiological irreversible changes of hypertension, leading to a reduction of the mortality rate and morbidity associated with hypertension.

Keywords

Arterial hypertension; Secondary hypertension; Approach; Etiology; Diagnosis.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-Chave	ix
Abstract.....	xi
Keywords	xiii
Índice	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Figuras.....	xix
Lista de Acrónimos.....	xxi
1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Hipertensão Arterial Secundária	5
3.1 Abordagem Inicial.....	5
4. Etiologia da Hipertensão Arterial Secundária	9
4.1 Causas mais comuns	9
4.1.1 Estenose da artéria renal	9
4.1.2 Doença do parênquima renal	11
4.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono	11
4.1.4 Hiperaldosteronismo primário.....	12
4.2 Causas menos comuns.....	12
4.2.1 Síndrome de <i>Cushing</i>	12
4.2.2 Doença da tiroide.....	13
4.2.3 Feocromocitoma	13
4.2.4 Coartação da aorta.....	13
5. Abordagem Diagnóstica.....	15
5.1 Causas mais comuns	15
5.1.1 Estenose da artéria renal	15
5.1.2 Doença do parênquima renal	15

5.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono	15
5.1.4 Hiperaldosteronismo primário	16
5.2 Causas menos comuns.....	17
5.2.1 Síndrome de <i>Cushing</i>	17
5.2.2 Doença da tiroide	18
5.2.3 Feocromocitoma	18
5.2.4 Coartação da aorta.....	19
6. Abordagem Terapêutica.....	21
6.1 Causas mais comuns	21
6.1.1 Estenose da artéria renal	21
6.1.2 Doença do parênquima renal.....	21
6.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono	22
6.1.4 Hiperaldosteronismo primário	22
6.2 Causas menos comuns.....	23
6.2.1 Síndrome de <i>Cushing</i>	23
6.2.2 Doença da tiroide	23
6.2.3 Feocromocitoma	23
6.2.4 Coartação da aorta.....	24
7. Conclusões, considerações finais e perspectivas futuras.	25
8. Referências Bibliográficas	27

Lista de Tabelas

Tabela I - Valores medidos de HTA em consultório, domicílio e MAPA.....	6
Tabela II - Causas mais comuns de HTA secundária por idade.....	9
Tabela III - Valores de metanefrinas e normetanefrinas que apoiam o diagnóstico de Feocromocitoma	19
Tabela IV - Abordagem diagnóstica das causas de hipertensão secundária	20

Lista de Figuras

Figura I - Abordagem ao doente com suspeita de HTA secundária.....	7
Figura II - Mecanismo de hipertensão arterial na estenose da artéria renal unilateral.	10

Lista de Acrónimos

ACTH Hormona Adrenocorticotrofina

AINES Anti-inflamatórios não esteroides

ARA Antagonistas dos recetores de angiotensina

ARP Atividade da Renina Plasmática

BB Betabloqueadores

BCC Bloqueadores dos Canais de Cálcio

CAP Concentração da Aldosterona Plasmática

CoA Coartação da Aorta

CPAP Pressão positiva contínua das vias aéreas

CV Cardiovascular

DCCV Doenças cardiovasculares e cerebrovasculares

DFM Displasia Fibromuscular

DRC Doença Renal Crónica

DRP Doença Renal Parenquimatosa

EAR Estenose da Artéria Renal

HAP Hiperaldosteronismo Primário

HTA Hipertensão Arterial

HVE Hipertrofia Ventricular Esquerda

IAH Índice Apneia Hipopneia

IECA Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

MAPA Monitorização em Ambulatório da Pressão Arterial

MEN2 Neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2

PA Pressão Arterial

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAS Pressão Arterial Sistólica

RMN Ressonância Magnética

Hipertensão Secundária: como suspeitar

SAOS Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SC Síndrome de *Cushing*

SNA Sistema Nervoso Autónomo

SNS Sistema Nervoso Simpático

SRAA Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

T3 Triiodotironina

T4 Tiroxina

TC Tomografia Computorizada

VCI Veia Cava Inferior

1. Introdução

A Hipertensão Arterial (HTA) é um problema de saúde pública, constituindo um fator de risco *major* para as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (DCCV), apresentando uma elevada taxa de prevalência em todo o mundo (1). O grande aumento da prevalência está principalmente associado aos estilos de vida adotados pela população, que não apresentam cuidado em ter uma dieta saudável e praticam pouca ou nenhuma atividade física (2).

Segundo um estudo realizado pela Sociedade Portuguesa de Hipertensão (SPH) a prevalência de hipertensos em Portugal é cerca de 42,2% e a grande maioria destes doentes não apresentam a HTA controlada (3). Desta forma, é necessário obedecer a um processo rigoroso de avaliação, diagnóstico e classificação bem como fazer uma correta vigilância da terapêutica (4).

A HTA é definida pela avaliação em consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 milímetros de mercúrio (mmHg) e/ou pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg. Pode ser classificada em três graus diferentes dependentes do valor da PA como ligeira, moderada e grave (5).

Dependendo da sua etiologia a hipertensão pode classificar-se como primária ou secundária. Na maioria dos casos, cerca de 90%, não é possível estabelecer uma causa específica sendo, por isso, é classificada como primária ou essencial. Nos restantes 5 a 10% apresenta uma causa identificável que pode ser tratável com a intervenção na respetiva causa, denominando-se, assim HTA secundária (6). Esta pode ser isolada ou contribuir como um fator num paciente que já apresente hipertensão essencial (7).

Apesar da HTA secundária representar uma minoria quando comparada com a HTA essencial, a elevada prevalência generalizada faz com que formas secundárias afetem um considerável número de doentes (8). No entanto nem sempre é custo-eficaz avaliar todos os doentes hipertensos sendo primordial saber quais os doentes que devem ser investigados e de que forma se deve proceder (6).

Para a avaliação deste tipo de HTA é essencial saber quais as causas secundárias associadas à HTA nos diferentes grupos etários e compreender o mecanismo que provoca o aumento da pressão arterial (PA) nestas condições (9).

O objetivo da presente monografia é a realização de uma revisão bibliográfica sobre a HTA secundária e como suspeitar, abordando as principais causas, o diagnóstico apropriado e a melhor forma de atuar de modo a prevenir as complicações a longo prazo.

2. Materiais e Métodos

A presente monografia foi realizada com base numa ampla pesquisa bibliográfica utilizando bases de dados como a *Pubmed*, *Up To Date* e *ScienceDirect*. Os artigos apresentados na pesquisa foram restringidos aos idiomas inglês, português e espanhol. Estes foram selecionados de acordo com a sua relevância em termos de conteúdo, não havendo restrição relativamente à data de publicação, sendo dada preferência a artigos mais recentes. Foram ainda utilizadas *guidelines* da Sociedade Portuguesa de Hipertensão e da *European Society of Cardiology* e as normas da Direção Geral de Saúde.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

3. Hipertensão Arterial Secundária

A HTA é um dos principais fatores de risco para diversas DCCV principalmente o enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (10). Esta apresenta uma elevada prevalência, não apenas em Portugal mas em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 12% das visitas ao médico nos cuidados de saúde primários (11).

A HTA primária ou essencial é o tipo mais frequente de hipertensão, representando cerca de 90%. Este tipo de HTA caracteriza-se por não ter uma causa identificável, estando associada a interações entre fatores genéticos e ambientais (12). Para alcançar uma PA benéfica é essencial intervir ao nível dos estilos de vida e, na maioria dos casos administrar tratamento farmacológico. Devido ao elevado risco cardiovascular que estes doentes apresentam é necessário haver um maior controlo dos mesmos, uma vez que podem não aderir à terapêutica ou esta não estar a surtir efeito (5).

Por outro lado, a HTA secundária que representa cerca de 5-10% dos doentes hipertensos é devida a uma causa identificável que pode ser tratável com intervenção na respetiva causa. Este tipo de HTA pode ser isolada ou contribuir para o aumento do risco cardiovascular num paciente que já apresente previamente HTA essencial (7).

Torna-se crucial ter um elevado nível de suspeita bem como fazer uma rápida deteção, uma vez que, a longo prazo, a HTA secundária pode levar a mudanças irreversíveis no sistema vascular que culminam em hipertensão resistente, complicações renais e cardiovasculares e uma maior sobrecarga do sistema de saúde (13).

3.1 Abordagem Inicial

A avaliação de um paciente com hipertensão depende da causa, mas também do grau de dificuldade em atingir um controlo da PA. O diagnóstico da hipertensão é feito após uma elevação persistente da PA e confirmada em várias ocasiões. Na pesquisa inicial de um doente hipertenso deve-se começar primeiro pela recolha da história clínica e exame físico e avaliar a presença de outros fatores de risco cardiovasculares (13).

A avaliação inicial da PA em consultório deve ser feita num ambiente acolhedor, com o doente sentado e relaxado, de preferência não ter fumado nem ter tomado café nos minutos prévios da consulta. É essencial usar uma braçadeira de tamanho adequado ao paciente para minimizar os erros, bem como fazer duas vezes a medição com um intervalo entre estas de, no mínimo, dois minutos (4). Assim, faz-se o diagnóstico de HTA se em várias medições e em diferentes ocasiões, os valores da PAS forem iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou da PAD iguais ou superiores a 90 mmHg (5).

Hipertensão Secundária: como suspeitar

De forma a obter uma avaliação mais rigorosa da PA e excluir possíveis causas de HTA deverá realizar-se monitorização em ambulatório da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas. Para tal, é considerado como valor de referência nas 24 horas uma PA maior ou igual 130/80 mmHg, alternando nos períodos de vigília para maior ou igual a 135/85 mmHg e durante sono maior ou igual a 120/70 mmHg. Este método é essencial porque permite excluir a hipertensão de “bata branca”, ver se existe adesão à terapêutica, confirmar a presença de hipertensão resistente e analisar alterações circadianas, uma vez que existem formas de hipertensão secundária que estão relacionadas com variações noturnas da PA(5,14).

Tabela I - Valores medidos de HTA em consultório, domicílio e MAPA (5).

Método	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
PA Consultório	≥ 140	≥ 90
PA Domicílio	≥ 135	≥ 85
MAPA		
• 24h	≥ 130	≥ 80
• Dia	≥ 135	≥ 85
• Noite (Sono)	≥ 120	≥ 70

Antes de ser feito o diagnóstico de HTA é necessário excluir outras causas que podem resultar numa pseudohipertensão e pseudoresistência, nomeadamente: medição incorreta da PA; calcificação das artérias; o paciente não aderir à medicação; combinação ou dose de anti hipertensores inapropriada; desinteresse por parte do médico que acompanha o doente; excessivo consumo de sal e efeito “bata branca” que apresenta uma prevalência de cerca de 30 a 40% em doentes com PA elevada no consultório (5,15).

De seguida, é importante identificar algumas características clínicas gerais destes doentes que podem levar a suspeitar de uma forma secundária de HTA, tais como: doentes hipertensos com idade inferior a 40 anos sem fatores de risco aparentes; aumento agudo da PA em doentes previamente estabilizados; lesões de órgão alvo como retinopatia hipertensiva e hipertrofia ventricular esquerda (HVE); hipertensão de grau III (maior ou igual 180/110 mmHg) ou emergência hipertensiva e MAPA de 24 horas com alterações no período noturno (16).

Deve se também dar especial atenção a doentes hipertensos que já se encontrem medicados com três classes de anti hipertensores e continuam sem controlo da PA, uma vez que 85% das pessoas com hipertensão resistente apresentam hipertensão devido a uma causa secundária (17). As características a ter em consideração nestes pacientes são: descida acentuada de potássio (<3.5 mmol/l) com uma pequena dose de diurético; diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) com uma pequena dose de inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) e uma marcada PA resistente (5,6,15).

Por último, é importante ter em conta os hábitos alimentares do doente, como a ingestão de

Hipertensão Secundária: como suspeitar

álcool e o consumo de sal que, segundo a Organização Mundial de Saúde, deve ser inferior a 5g de sal por dia (18). A terapêutica habitual do doente também é muito importante uma vez que muitos medicamentos estão associados à elevação da PA (19). Os principais são: imunossupressores (a ciclosporina A e tacrolimus causam vasoconstrição direta e ativação simpática), anti inflamatórios não esteroides (que apresentam efeitos adversos a nível renal e podem diminuir a eficácia dos anti hipertensores), contraceptivos orais (principalmente aqueles que contêm estrogénio), antidepressivos (por estimulação noradrenérgica), anti psicóticos (clozapina e olanzapina), mineralocorticóides, estimulantes (como cocaína e anfetaminas), descongestionantes nasais (fenilefrina e cloridrato de nafazolina, por ativação do sistema nervoso simpático), dietéticos (fenilpropanolamina e sibutramina) e corticoides sistémicos (20,21).

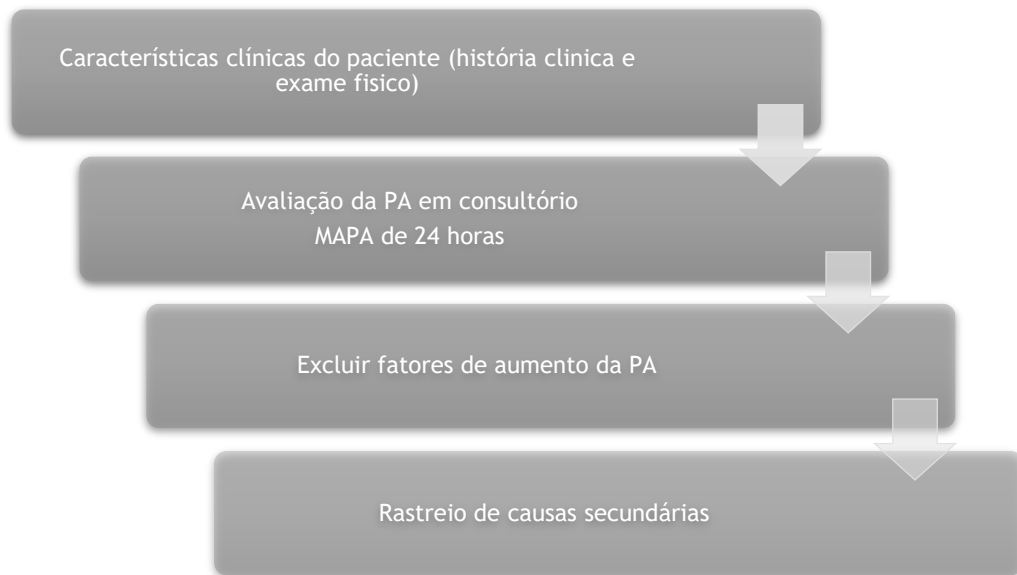


Figura I - Abordagem ao doente com suspeita de HTA secundária.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

4. Etiologia da Hipertensão Arterial Secundária

A prevalência da HTA secundária e as suas causas variam consoante a idade que o doente apresenta. Cerca de 30% das pessoas entre os 18 a 40 anos apresentam níveis elevados de PA devido a uma forma secundária de HTA. Na avaliação inicial do paciente, o estudo pode ser direcionado para uma causa específica tendo em conta não apenas os sintomas, mas também a idade do mesmo. (19).

As causas mais prováveis de HTA secundária numa criança até aos 18 anos é doença do parênquima renal (DPR) e a coarctação da aorta (CoA); em adultos jovens dos 19 aos 39 anos são mais comuns os distúrbios da tiroide, estenose da artéria renal (EAR) por displasia fibromuscular (DFM) e DPR; entre os 40 e os 64 anos para além dos distúrbios da tiroide também são comuns o hiperaldosteronismo primário (HAP), síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), síndrome de *cushing* (SC) e feocromocitoma; em idosos os mais comuns são a EAR por aterosclerose, DPR e hipotiroidismo (16,19).

Tabela II - Causas mais comuns de HTA secundária por idade (16,19).

Idade	Patologia
Crianças - 0 aos 18 anos	Doença do Parênquima Renal Coarctação da Aorta
Adultos Jovens - 19 aos 39 anos	Distúrbios da Tiroide Estenose da Artéria Renal
Adultos - 40 aos 64 anos	Distúrbios da Tiroide Hiperaldosteronismo Primário Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono Síndrome de <i>Cushing</i> Feocromocitoma
Idosos - 65 ou mais anos	Estenose da Artéria Renal Doença do Parênquima Renal Hipotiroidismo

4.1 Causas mais comuns

4.1.1 Estenose da artéria renal

A EAR está entre as principais causas de HTA secundária, tendo uma prevalência de cerca de 1 a 10% entre os doentes que apresentam hipertensão (5).

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Em cerca de 90% dos casos de EAR a principal causa é a aterosclerose que afeta especialmente o óstio e a parte proximal da artéria, sendo mais prevalente em indivíduos com idade superior a 65 anos (22). Outra causa é a displasia fibromuscular (DFM) que é mais comum em mulheres, tendo uma prevalência de 35 a 50% em crianças com EAR e 5 a 10% em adultos com mais de 60 anos. A DFM é uma doença não inflamatória e não aterosclerótica que envolve não só a artéria renal mas também a carótida, o seu diagnóstico precoce é difícil uma vez que, inicialmente, os doentes se encontram assintomáticos (17,23).

A HTA por EAR cursa com dois mecanismos com algumas diferenças dependendo se a estenose for bilateral ou unilateral. No caso de haver uma estenose bilateral a diminuição da perfusão renal pode provocar alterações na filtração glomerular e no fluxo sanguíneo, levando a uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (24). A renina incita a produção de angiotensina II que é responsável pela vasoconstrição e, também, pela estimulação da produção de aldosterona levando ao aumento da reabsorção de água e de sódio nos rins, contribuindo assim para o grande aumento da PA. A longo prazo, a HTA torna-se menos dependente do SRAA e mais dependente do volume uma vez que a regulação do sódio e da água é feita pelo aumento da PA (25).

Quando se trata de um EAR unilateral o rim isquémico é o responsável pela ativação do SRAA e o rim que não se encontra afetado consegue regular o balanço hídrico aumentando a excreção de sódio (ver figura II). No entanto, não é suficiente para prevenir a HTA devido aos níveis elevados de angiotensina II que continuam a ser libertados (24).

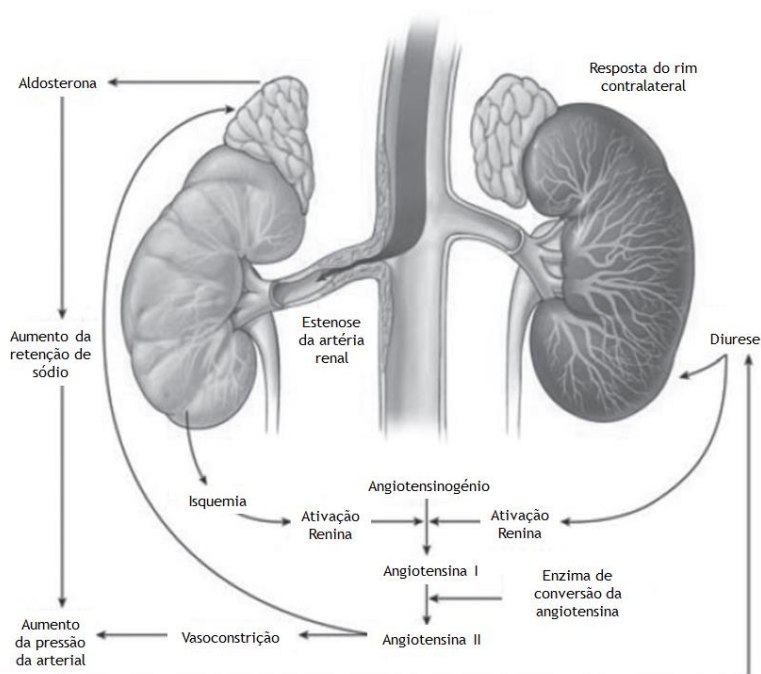


Figura II - Mecanismo de hipertensão arterial na estenose da artéria renal unilateral (24,26).

4.1.2 Doença do parênquima renal

A DPR é a causa mais comum de HTA secundária em crianças, estando presente em 2 a 10% dos doentes hipertensos (5). Está associada a doenças glomerulares agudas e crónica, doenças tubulointersticiais, nefropatia diabética e doença renal poliquística. Dos doentes com doença renal crónica (DRC) 85% apresentam HTA, principalmente devido ao facto de na DRC avançada existirem poucos nefrónios disponíveis para processar água e o sal (27).

Deste modo, os principais mecanismos responsáveis são o aumento do volume intravascular devido à baixa excreção de sódio e a ativação do SRAA. O SRAA provoca vasoconstrição e ativação do sistema nervoso simpático (SNS) através da ativação dos quimiorreceptores do rim, estimulando a libertação de renina. Para além destes fatores também pode existir um desequilíbrio das prostaglandinas, endotelina e diminuição do óxido nítrico, contribuindo também para a vasoconstrição e lesão renal (28,29).

4.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A SAOS é um distúrbio do sono muito prevalente associada a um aumento da morbilidade e mortalidade sendo um fator de risco cardiovascular (CV). Esta é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) da via respiratória alta. Nesta patologia ocorre interrupção da respiração devido ao colapso da via aérea na região faríngea, normalmente na parte posterior da língua, úvula e/ ou palato mole. A gravidade desta síndrome é classificada através do índice apneia hipopneia (IAH) que representa o numero de apneias mais hipopneias por hora de sono (30).

A SAOS é uma das principais causas de HTA secundária tendo uma prevalência de cerca de 5 a 10% nos doentes hipertensos (5), contribuindo para o aparecimento de lesões nos órgãos alvo e de aceleração do processo de aterosclerose nestes doentes (31). Os indivíduos do sexo masculino obesos apresentam um maior risco comparando com mulheres obesas (32). Cerca de 95% de doentes do sexo masculino e 65% do sexo feminino com HTA resistente apresenta SAOS (13).

Estes pacientes apresentam aumentos repetitivos da PA associados aos episódios de apneia, não existindo desta forma uma queda da PA durante o sono (*non dipper*), alterando o ritmo circadiano (17). Um paciente que tenha cinco ou mais apneias por hora apresenta um IAH anormal. Este pode chegar a atingir centenas de apneias durante o sono o que leva a episódios de hipoxemia, hipercapnia e fragmentação do sono (32).

As hipopneias e apneias são interrompidas por um despertar transitório que vai permitir uma breve hiperventilação. Estas trocas gasosas levam à ativação do sistema nervoso autónomo (SNA) provocando um aumento das catecolaminas. Para além disto, a hipoxemia e a fragmentação do sono provocam a libertação de substâncias inflamatórias, ativação do SRAA e stress oxidativo resultando em disfunção endotelial. Todos estes mecanismos levam à

vasoconstrição periférica provocando um aumento da PA e ao seu difícil controlo (33,34).

4.1.4 Hiperaldosteronismo primário

A aldosterona é produzida na zona glomerulosa do córtex da glândula suprarrenal a partir do colesterol. Quando há um aumento da produção da aldosterona acima do normal denomina-se hiperaldosteronismo primário. Esta condição é mais prevalente em idades entre os 30 e 50 anos e cerca de 5 a 15% dos doentes hipertensos podem apresentar esta patologia (5,35).

Existem vários subtipos de HAP que podem causar o aumento da aldosterona como o adenoma produtor de aldosterona, a hiperplasia bilateral ou unilateral idiopática, o carcinoma da suprarrenal produtor de aldosterona ou o hiperaldosteronismo primário familiar (36).

A aldosterona é responsável pela reabsorção de sódio e cloro e pela secreção de potássio e hidrogénio nos rins. Deste modo, um incremento da sua produção irá provocar um aumento da retenção de água e sódio levando a uma expansão do volume extracelular e, consequentemente, a HTA. Esta alta produção de aldosterona é independente dos reguladores como o SRAA e não é inibida pelo aumento de sódio (37).

Apesar dos mecanismos de compensação do rim permitirem um retorno da volemia para níveis normais, a HTA mantém-se devido aos danos do sistema vascular que aumentam a resistência periférica e provocam fibrose e remodelação orgânica (38). A aldosterona também provoca efeitos nas células beta pancreáticas e na sinalização da insulina o que leva a uma maior disfunção endotelial e síndrome metabólica (35).

Desta forma os doentes com hiperaldosteronismo primário apresentam HTA que pode ser refratária ao tratamento e pode estar associada a hipocalcemia (<3.5 mmol/l) e alcalose metabólica. A maioria dos doentes são normocalcémicos e assintomáticos, apresentando apenas hipocalcemia quando o diagnóstico é feito tardiamente (39,40).

4.2 Causas menos comuns

4.2.1 Síndrome de *Cushing*

A SC caracteriza-se pelo aumento de glucocorticoides no organismo, que pode ser dependente do aumento de produção da hormona adrenocorticotrofina (ACTH) ou ser independente desta (17). A principal causa de SC são os glucocorticoides exógenos. No caso de o SC ter um causa endógena a mais comum é o tumor da pituitária secretor de ACTH (41).

A SC tem uma prevalência menor a 1% em doentes hipertensos e é mais comum no sexo feminino normalmente entre os 25 e os 45 anos (5).

O desenvolvimento de HTA em doentes com SC é multifatorial e complexo. Envolve vários mecanismos como, por exemplo, ativação do SRAA através da desregulação do recetor de angiotensina pelos níveis elevados de cortisol que, desta forma, irá provocar vasoconstrição.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Outro mecanismo é a ativação do recetor mineralocorticoide que se encontra no rim (11betaHSD2) levando à sua saturação que, por sua vez, provoca uma elevada retenção de sódio e excreção de potássio (41).

Em termos vasculares há um aumento da vasopressina e da endotelina devido ao aumento da reatividade das células do músculo liso e também aumento do stress oxidativo. No cérebro o excesso de mineralocorticoides desregula os barorreceptores o que provoca uma expansão do volume vascular (42).

4.2.2 Doença da tiroide

A tiroide é responsável pela síntese das hormonas triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Quando ocorre desregulação e consequente aumento ou diminuição da produção destas hormonas, surge hipertiroidismo e hipotiroidismo, respetivamente. As duas podem levar a hipertensão, apresentando uma prevalência de 1 a 2% em doentes hipertensos.

No hipertiroidismo o excesso da hormona tiroideia provoca uma diminuição da resistência vascular sistémica, através da dilatação das arteríolas. Isto irá provocar um aumento do débito cardíaco, aumento da contratilidade e deste modo um aumento isolado da PAS. Indiretamente pode levar a um aumento da libertação da renina promovendo a absorção de sódio que também contribui para o aumento do débito cardíaco (43).

Por outro lado, no hipotiroidismo há uma diminuição do débito cardíaco que é compensado pelo aumento da rigidez arterial, provocando uma diminuição da resistência do músculo liso e aumento da resistência vascular com consequente elevação da PAD (44).

4.2.3 Feocromocitoma

Os tumores produtores de catecolaminas podem-se denominar feocromocitoma ou paraganglioma dependendo da sua localização. Cerca de 90% dos tumores localizam-se na glândula suprarrenal sendo estes os feocromocitomas. Os paragangliomas localizam-se predominantemente no órgão de *Zuckerkandl*, mas também no tórax, abdómen e pélvis (45). Na maioria das vezes estes aparecem de forma esporádica, mas cerca de 10% apresenta um carácter familiar autossómico dominante como, por exemplo, nas neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (MEN2) (46).

Estes tumores estão presentes em menos de 1% dos doentes hipertensos e são mais comuns em pessoas com menos de 40 anos. A produção excessiva de noradrenalina e adrenalina está diretamente ligada ao surgimento de um quadro de HTA paroxística (45%) enquanto cerca de metade dos pacientes apresentam HTA sustentada (47).

4.2.4 Coartação da aorta

A CoA é uma causa incomum de hipertensão em crianças e jovens adultos que pode resultar em hemorragia cerebral e aneurisma aórtico (48). Menos de 1% dos doentes hipertensos podem

Hipertensão Secundária: como suspeitar

apresentar esta patologia, sendo mais prevalente no sexo masculino (5).

A CoA caracteriza-se pela estenose da aorta, que pode ocorrer em qualquer parte desta artéria, mas é mais comum na região torácica na origem da artéria subclávia esquerda (49). A CoA é uma doença congênita que deve ser diagnosticada e tratada o mais cedo possível, tendo uma mortalidade de mais de 80% aos 50 anos (50).

O aparecimento de HTA é o achado mais comum em dois terços dos jovens adultos com CoA. Tem vários mecanismos associados provocados pela a obstrução aórtica como o aumento da resistência vascular; alteração do limiar dos barorreceptores promovendo uma expansão do volume plasmático e isquemia dos rins que vai provocar a ativação do SRAA e, deste modo, maior absorção de sódio e água (49,51).

5. Abordagem Diagnóstica

5.1 Causas mais comuns

5.1.1 Estenose da artéria renal

Um paciente com EAR apresenta normalmente como antecedentes pessoais tabagismo e diabetes *mellitus* (15). Este diagnóstico deve ser considerado quando o doente para além de PA elevada apresentar um aumento da creatinina superior a 30% após início da toma de IECA, discrepância entre o tamanho dos rins de mais de 1,5cm, edema agudo do pulmão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal, HTA refratária ao tratamento, murmúrio abdominal e hipocalcemia (13,27,52).

A avaliação laboratorial deve conter medição da creatinina e da ureia plasmáticas, urina tipo I com pesquisa de hematuria e/ou proteinúria e ionograma (53).

O exame de primeira linha para o diagnóstico de EAR é a ecografia com *doppler*, uma vez que permite fazer uma avaliação funcional e morfológica das artérias renais. Perante um doente suspeito, um resultado negativo não deve levar à exclusão do diagnóstico de EAR, sendo, neste caso, indicada a realização de uma tomografia computadorizada (TC) renal ou uma ressonância magnética (RMN) renal. Uma estenose maior que 75% numa das artérias ou uma estenose superior a 50% com dilatação arterial apoia o diagnóstico (54). No entanto, para diagnóstico definitivo o *gold standard* é angiografia renal (25).

5.1.2 Doença do parênquima renal

Um doente com doença renal parenquimatosa apresenta frequentemente fadiga, perda de massa muscular, noctúria, urina espumosa e hematuria que podem indicar lesões renais crónicas (27).

Deve-se iniciar o estudo do diagnóstico por uma avaliação laboratorial medindo a creatinina e ureia plasmáticas, e análise da urina com pesquisa de hematuria e/ou proteinúria e leucócitos (54). Se o paciente apresentar aumento da creatinina sérica, com pesquisa positiva de eritrócitos, proteínas e leucócitos na urina é fundamental avaliar a *clearance* da creatinina, proteinúria de 24h, microalbuminúria e também realizar uma ecografia renal para avaliar o tamanho, ecogenicidade do parênquima renal, razão parênquima/pélvis e índice de atrofia. O índice de atrofia renal representa a relação entre o diâmetro do seio longitudinal e o diâmetro longitudinal do rim, e quando é maior que 0,7 é indicador de doença tubulointersticial (17).

5.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono

Os doentes com SAOS geralmente apresentam sonolência diurna, diminuição das funções cognitivas, atenção e memória, irritabilidade e roncopatia. Ao exame físico podem apresentar

Hipertensão Secundária: como suspeitar

o pescoço largo, macroglossia, obesidade e pulso paradoxal (15).

A SAOS causa um distúrbio do ritmo circadiano, portanto ao avaliar a HTA com MAPA de 24 horas há variações características da PA durante o sono. Vão existir picos oscilatórios da PA durante poucos segundos, seguido do retorno para os valores de base (*non dippers*), o que não acontece num indivíduo sem esta patologia. Quanto maior o número de apneias do doente, maior o número de oscilações da PA sendo que o valor é variável e dependente do SNS (55).

Um paciente que apresente estas características e alteração no MAPA deve primariamente realizar o questionário de *Epworth*. Este questionário avalia a probabilidade de o paciente adormecer em oito situações diferentes do dia a dia. Se o resultado apresentar um *score* maior ou igual a 10 deve ser realizada uma polissonografia para confirmar o diagnóstico (19).

O diagnóstico é assegurado se o doente durante o sono apresentar cinco ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia. Para valores entre 5 a 15 episódios a SAOS é classificada como ligeira, 16 a 30 moderada e grave acima de 30 episódios (17).

Depois de estabelecido o diagnóstico estes doentes devem ser submetidos a uma ecografia, para avaliação dos ventrículos e aurículas e da pressão da artéria pulmonar, uma vez que têm tendência para apresentar complicações (56).

5.1.4 Hiperaldosteronismo primário

O HAP está associado a sintomas como fadiga, fraqueza muscular, polidipsia, poliúria, parestesias e obstipação. Além da HTA, estes doentes podem também apresentar HVE e fibrose do miocárdio. Nas análises ao sangue surge aumento da aldosterona e do sódio, diminuição do potássio e magnésio e alcalose metabólica. Na urina há aumento da aldosterona, aumento do potássio, diminuição do sódio e do pH (15).

Deve-se considerar o diagnóstico de HAP se o doente concomitantemente a estas características apresentar: PA maior o igual 160/100 mmHg; HTA resistente ao tratamento; HTA e incidentaloma suprarrenal; HTA com hipocalcemia espontânea ou induzida por diuréticos; HTA com história familiar de HAP em idade jovens ou doença cerebrovascular em jovens e pacientes hipertensos com familiares com HAP (54).

A avaliação destes doentes deve começar pela medição da concentração de aldosterona plasmática (CAP) e a atividade da renina plasmática (ARP) e ver a relação entre estes dois parâmetros. Esta medição deve ser feita duas horas após o doente acordar e deve ser administrado potássio em caso de hipocalcemia. Antes de fazer a análise é importante ter conta agentes que podem afetar os valores e descontinuí-los duas semanas antes. Os agentes responsáveis são antagonistas da aldosterona, amiloride, diuréticos poupadores de potássio, beta bloqueadores (BB), agonistas alfa dois adrenérgicos, antagonistas recetores de angiotensina (ARA), inibidores da renina, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC). Para substituição dos anti hipertensores pode ser dada

Hipertensão Secundária: como suspeitar

hidralazina (vasodilatador), verapamil (BCC não diidropiridínicos) e doxazosina (alfa bloqueador) (19,57).

Deve-se suspeitar de HAP se o doente apresentar ARP suprimida, com valores menores que 1 ng/mL/hora e se a CAP for maior ou igual a 10 ng/dL. Deste modo, a razão entre a CAP e ARP normalmente é maior do que 20 ng/dL por ng/ml/hora. O passo seguinte na avaliação consiste em exames que permitam confirmar ou excluir HAP, tais como teste de supressão com fludrocortisona, teste de sobrecarga salina e teste de supressão com captopril (58).

Confirmado o diagnóstico de HAP deve-se agora saber qual o subtipo de HAP e excluir carcinoma adrenocortical. Para tal, o doente deve ser submetido a uma TC adrenal. Para se distinguir entre HAP por adenoma unilateral ou hiperplasia bilateral o meio complementar de diagnóstico *gold standard* é uma amostra da veia adrenal. Uma amostra de sangue da veia adrenal direita e esquerda e da veia cava inferior (VCI) é retirada e mede-se a concentração de aldosterona e cortisol. O índice de lateralização representa a relação entre a concentração de aldosterona e cortisol nas veias adrenais comparando com a da VCI. Quando nas veias adrenais o índice é maior que quatro indica adenoma da glândula adrenal, caso seja de valor semelhante ao da amostra da VCI aponta para hiperaldosteronismo idiopático (17,59). No entanto este procedimento apresenta uma técnica difícil, com uma elevada taxa de complicações e deve ser evitado em pacientes com idade inferior a 40 anos e com suspeita de adenocarcinoma (60).

5.2 Causas menos comuns

5.2.1 Síndrome de *Cushing*

Na SC, para além da HTA, estão também presentes outros sintomas e sinais tais como obesidade central, pletora, hirsutismo, fâcies em lua cheia, estrias violáceas, fadiga muscular e osteoporose (61).

Se estas características sugestivas estão presentes ou se há suspeita de um incidentaloma adrenal devem ser feitos exames de rastreio para a SC. Os exames recomendados pela Sociedade de Endocrinologia são medição noturna do cortisol salivar; análise do cortisol na urina de 24h (um valor superior a 250 µg/24h é indicativo de doença), teste de supressão com 1 mg ou 0,5 mg de dexametasona entre as 23h e a meia noite recolhendo uma amostra de sangue de manhã (uma concentração de cortisol sérico maior que 1,8 µg/dl é considerado positivo). A toma de glucocorticoides exógenos deve ser tida em conta uma vez que é das principais causas de aumento do cortisol (17,62).

Se os doentes tiverem pelo menos um destes testes acima positivos o próximo passo no diagnóstico é medir a ACTH. Se a concentração da ACTH for menor ou igual a 5 pg/ml indica que o aumento do cortisol pode ser devido a causa adrenal ou iatrogénico, sendo necessário fazer uma TC adrenal para confirmar a causa. Por outro lado, se o nível de ACTH for maior que 20 pg/ml deve-se fazer uma RMN craniana para avaliar a glândula pituitária e excluir um

possível tumor (60,62).

5.2.2 Doença da tiroide

Os doentes com aumento das hormonas tiroideias - hipertiroidismo - apresentam perda de peso, palpitações, sudorese e intolerância ao calor. Ao exame físico podem apresentar taquicardia, hiperreflexia, pele húmida, hipertermia, exoftalmia e acentuação do componente pulmonar à auscultação cardíaca. É comum estes pacientes apresentarem um aumento da PAS isolada e desenvolverem fibrilação auricular (61).

O diagnóstico é confirmado pela mensuração das hormonas tiroideias, estando a TSH suprimida e os T4 e T3 livre elevadas. Para diferenciar entre Doença de Graves, bócio multinodular tóxico, condições de baixo *uptake* ou tiroidite induzida por amiodarona deve-se usar iodo radioativo (31,61).

Em caso de o paciente apresentar uma TSH baixa, mas as hormonas T4 e T3 dentro dos valores normais, é classificado como hipertiroidismo subclínico (61).

Os pacientes com hipotiroidismo apresentam-se com letargia, intolerância ao frio, ganho de peso, perda de cabelo, pele seca, obstipação, retardo psicomotor e anormalidade psiquiátricas. Ao exame físico podem apresentar bradicardia, pressão do pulso restrito, abafamento dos sons cardíacos à auscultação, aumento isolado da PAD e mixidema (60).

O diagnóstico faz-se igualmente pela dosagem das hormonas tiroideias, sendo que a TSH aumentada sugere hipotiroidismo primário. Ao medir a T4 diferencia-se entre hipotiroidismo e hipotiroidismo subclínico, onde a T4 pode estar elevado ou normal respetivamente (31,61).

5.2.3 Feocromocitoma

Os doentes com feocromocitoma, geralmente associado à HTA, apresentam uma tríade de cefaleias, palpitações e sudorese, que pode estar acompanhada de taquicardia, ansiedade e palidez (46).

Deste modo o rastreio deve ser feito não só em pacientes sintomáticos, mas também em doentes com incidentalomas suprarrenais ou com predisposição genética como a síndrome MEN2, síndrome de *Von Hippel Lindau* e neurofibromatose tipo 1 (17).

O primeiro passo no diagnóstico consiste em determinar a concentração de metanefrinas e normetanefrinas no sangue e na urina de 24 horas. Antes ser feita a recolha do sangue ou da urina é necessário descontinuar certos fármacos como antidepressivos, BB, anfetaminas e levodopa. E, ainda, estimulantes como álcool, cafeína e nicotina (9,17).

Se o doente apresentar uma concentração sanguínea de metanefrinas superior a 0,31 nmol/l e de normetanefrinas superior 0,61 nmol/l é indicativo de um aumento da secreção de catecolaminas no sangue. Na urina um valor acima de 0,7 nmol/24h de metanefrinas e 1,7 nmol/24h de normetanefrinas também apoia o diagnóstico (45).

Hipertensão Secundária: como suspeitar

Tabela III - Valores de metanefrinas e normetanefrinas que apoiam o diagnóstico de Feocromocitoma (45)

Análise	Metanefrinas	Normetanefrinas
Sangue	> 0,31 η mol/l	> 0,61 η mol/l
Urina	>0,7 η mol/24h	> 1,7 η mol/24h

Para confirmação do diagnóstico os exames realizados são a supressão com clonidina e a concentração de cromogranina A no plasma. No teste de supressão com clonidina é administrado ao paciente 300 μ g desta substância e passado 180 minutos é mensurada a concentração de catecolaminas e metanefrinas no sangue, permitindo excluir o aumento de catecolaminas por ativação simpática. Se a concentração de catecolaminas diminuir menos de 50% e de metanefrinas menos de 40% é indicativo de feocromocitoma. A cromogranina A é uma proteína produzida por tumores neuro endócrinos, estando assim aumentada neste tumor. Um valor acima de 270 η g/ml juntamente com os achados acima mencionados confirma a presença de feocromocitoma (45,54).

Após a confirmação é necessário localizar o tumor, se é unilateral ou bilateral podendo ser feito através de TC das glândulas adrenais, o feocromocitoma apresenta geralmente um tamanho entre 3 a 6 cm. Se houver suspeita de paraganglioma deve-se realizar uma cintigrafia corporal com iodo radioativo, uma vez que permite determinar se há localizações extra adrenais (45).

5.2.4 Coartação da aorta

Os doentes com CoA para além da HTA, apresentam, geralmente, cefaleia, epistaxes, extremidades frias e claudicação dos membros inferiores durante o exercício (50).

Existe uma relação inversa entre o tempo em que doente tem a hipertensão e a sua reversão após a correção, sendo muito importante o diagnóstico precoce desta patologia. Para tal, o exame físico nestes pacientes é essencial pois fornece pistas importantes que facilmente permitem suspeitar desta doença. Inicialmente na avaliação da HTA existe uma discrepância entre a PA dos membros superiores e inferiores, sendo que a PAS na arterial braquial é pelo menos 10 mmHg maior que a PAS da artéria poplítea. Quanto à palpação dos pulsos pediosos estes encontram-se diminuídos ou ausentes. À auscultação cardíaca, o paciente pode apresentar um sopro sistólico interescapular originário do local da coartação e um sopro em crescendo decrescendo por toda a parede torácica devido à dilatação das artérias intercostais (50,54).

Quanto aos exames de imagem para complementar o diagnóstico, em crianças um ecocardiograma transtorácico com *doppler* pode ser suficiente para confirmar a existência de CoA. Por outro lado, nos adultos visualiza-se no raio x *rib notchings*, sendo que para confirmar o diagnóstico realiza-se uma angiografia por ressonância magnética (19,49)

Tabela IV - Abordagem diagnóstica das causas de hipertensão secundária. Adaptado de (5)

Causa	Prevalência	História Clínica e Exame Físico	Métodos complementares de diagnóstico
Renal	1-10%	Por aterosclerose: Idosos, edema agudo do pulmão, insuficiência cardíaca, murmúrio abdominal. Por displasia fibromuscular: Jovens, sexo feminino, murmúrio abdominal.	Creatinina e ureia plasmática Análise da Urina tipo I Eco doppler renal e Angiografia Renal
		Fadiga, perda de massa muscular e noctúria. Urina espumosa e hematúria.	Creatinina e ureia plasmáticas Análise da Urina tipo I Ecografia Renal
Respiratória	5-10%	Sonolência diurna, diminuição cognitiva, ressonar noturno. Pescoço largo, macroglossia, obesidade, edema e pulso paradoxal. Alterações da PA noturna.	Escala de Epworth Polissonografia
Endócrina	5 - 15%	Fadiga, fraqueza muscular, polidipsia, poliúria, parestesias e obstipação HVE e fibrose do miocárdio. Hipocaliemia e alcalose metabólica.	Concentração de aldosterona plasmática e atividade da renina plasmática. Ionograma (hipocaliemia)
	<1%	Triade de cefaleias, palpitações e sudorese. Acompanhado de taquicardia, ansiedade e palidez.	Concentração de metanefrinas e normetanefrinas no sangue e na urina de 24 horas.
	<1%	Obesidade central, plethora, hirsutismo, fácies em lua cheia, estrias violáceas, fadiga muscular e osteoporose. Uso crônico de corticoides.	Medição noturna do cortisol salivar, análise do cortisol na urina de 24 horas. Medição de ACTH TC adrenal.
Cardiovascular	1-2%	Sinais e sintomas associados a hipotireoidismo e hipertireoidismo.	Testes da função tiroideia
	<1%	Cefaleia, epistaxes, extremidades frias e claudicação dos membros inferiores durante o exercício. Diferença de PA da artéria braquial para a poplítea. Pulsos pediosos diminuídos ou ausentes. Sopro sistólico interescapular e sopro crescendo decrescendo.	Ecocardiograma transtorácico com doppler Rato X Angiografia por ressonância magnética

6. Abordagem Terapêutica

6.1 Causas mais comuns

6.1.1 Estenose da artéria renal

O principal objetivo do tratamento da EAR é controlar a HTA do doente e preservar a sua função renal. Este pode ser feito de três formas dependendo da idade do paciente, a causa da estenose e a severidade desta. Inclui o tratamento médico, a angiografia renal ou cirurgia e, transversal a todos os doentes, é o incentivo a ter um estilo de vida saudável, incluindo exercício físico, alimentação equilibrada e cessação tabágica (22,24).

O tratamento médico deve ser feito de forma exclusiva em doentes que não possam ser intervencionados, apresentam alto risco ou que recusam o procedimento. Os fármacos que se apresentam mais eficazes no controlo da PA em doentes com estenose unilateral são os IECA ou ARA que contribuem para a diminuição da pressão hidrostática glomerular capilar, os BCC e os BB (26,63).

Quanto ao tratamento endovascular, este pode ser feito por angiografia renal transluminal percutânea com stent. Está indicada quando existe uma estenose superior a 70%; quando a HTA se mantém resistente com a toma de três anti hipertensores; quando há intolerância à medicação; perda gradual da função renal resultado de uma estenose bilateral ou se o doente apresenta complicações tais como edema agudo do pulmão, insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal. Este é dos métodos mais usados, os doentes submetidos a este procedimento apresentam uma taxa de sucesso de 60 a 80% (25).

A revascularização cirúrgica é realizada quando existe uma obstrução total da artéria renal, lesões da aorta, fístulas arteriovenosas ou quando o tratamento por revascularização endovascular ou farmacológico não foi eficaz (25).

Se a causa da EAR for por DFM maior parte dos pacientes requer apenas um anti-hipertensivo sendo os IECA ou ARA os de primeira linha. Caso seja necessário revascularização realiza-se uma angiografia por balão com uma taxa de cura 36% ou por cirurgia que apresenta 54% de sucesso (19,23).

As complicações da EAR são notórias, podendo levar a insuficiência cardíaca e/ou insuficiência renal com conseqüente necessidade de hemodialise. Deste modo é muito importante um tratamento precoce e eficaz (24).

6.1.2 Doença do parênquima renal

A HTA nos doentes com DRP é um dos sinais mais precoces na presença de distúrbios renais, sendo, portanto, essencial o seu controlo para prevenir futuras complicações renais e

cardiovasculares. Uma terapêutica não farmacológica aliada a uma farmacológica é essencial para alcançar o objetivo do tratamento. O paciente deve fazer uma restrição de sódio na sua alimentação e também limitar a ingestão proteica entre 0,8 a 1,2 g/kg/dia (64,65).

Quanto ao tratamento farmacológico a terapia de primeira linha são os IECA ou ARA uma vez que estes ao diminuírem a PA sistêmica e glomerular prevenindo de forma mais eficaz o aparecimento de albuminúria. Caso o doente apresente outros sintomas associados como, por exemplo, edema, à terapia inicial deve-se adicionar diuréticos de ansa ou caso os sintomas persistam diuréticos tiazídicos. Por outro lado, se o doente apresentar edema mas sem proteinúria associada o ideal é começar o tratamento por diuréticos e só depois acrescentar os IECA ou ARA (27,65).

6.1.3 Síndrome da apneia obstrutiva do sono

A abordagem ao doente com SAOS deve ser multidisciplinar, primariamente deve-se incentivar o paciente a adotar um estilo de vida saudável, praticando exercício físico regularmente e ter uma alimentação equilibrada. A redução de cerca de 10% do peso influencia o número de apneias/hipopneias, melhora a oxigenação e reduz a pressão arterial.

De modo a melhorar a qualidade do sono é essencial que o doente cesse o consumo de álcool, cafeína e certos fármacos como antidepressivos, opióides e barbitúricos. Deve evitar dormir na posição supina e fazer sestas diurnas. Para aliviar a obstrução nasal deve elevar a cama 30 a 60 graus (30,56).

No entanto, o *gold standard* para o tratamento da SAOS é usar ventilação por pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) através de uma máscara nasal. Esta melhora oxigenação do doente, diminui o número de despertares noturnos e o número de oscilações noturnas da PA. Foi demonstrado que o CPAP reduz a pressão sistólica e diastólica entre 2 a 10 mmHg após várias semanas. Em pacientes com SAOS grave o controlo da HTA é mais difícil sendo necessária terapia farmacológica nomeadamente diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona. Em doentes que não tolerem o CPAP ou este não produziu efeito, podem ter como alternativa aplicações bucais ou realizar uma traqueostomia (32,56).

6.1.4 Hiperaldosteronismo primário

O tratamento do HAP com lateralização, ou seja, HAP unilateral, é a adrenalectomia laparoscópica. Este procedimento apresenta uma morbilidade reduzida, menos tempo de internamento, uma rápida recuperação e cura a HTA em 50 a 60% dos pacientes. Antes da cirurgia deve-se fazer um controlo da HTA e da hipocalcemia e o pós-operatório deve incluir avaliação da aldosterona e da renina (60).

Os pacientes que tenham uma HAP bilateral, em que não é aconselhado um tratamento cirúrgico ou se recusam, o tratamento deve ser farmacológico. A primeira linha são os antagonistas dos recetores mineralocorticoides como a espironolactona na dose 12,5 a 25

Hipertensão Secundária: como suspeitar

mg/dia. Quando estes não podem ser utilizados em alternativa administrar amiloride (39).

6.2 Causas menos comuns

6.2.1 Síndrome de *Cushing*

O tipo de tratamento instituído na SC está dependente da causa, pode ser realizada ressecção cirúrgica transfenoidal da pituitária, ressecção da origem ectópica de ACTH ou adrenalectomia laparoscópica se a causa é um tumor adrenocortical produtor de cortisol. Antes de realizar qualquer uma das intervenções é necessário o paciente administrar glucocorticoides para prevenção de insuficiência adrenal secundária (17,41).

A par destas estratégias, o tratamento para o controlo da HTA também deve ser feito, começando pela diminuição do consumo de sal e a toma de fármacos como IECA. Se mesmo assim não houver controlo e o doente apresentar hipocalcemia acrescentar espironolactona; se o paciente não apresentar alterações no potássio acrescentar antes BCC. Os alfa-bloqueadores, diuréticos de ansa e BB são apenas usados se os fármacos anteriores não resultarem, mas com a devida precaução (41).

6.2.2 Doença da tiroide

Para controlar a HTA no hipertiroidismo os BB são a primeira linha de escolha ajudando a controlar os sintomas adrenérgicos. Para além da medicação anti-hipertensiva, para o hipertiroidismo deve fazer medicação anti tiroideia como o propiltiouracilo, ablação por iodo radioativo ou realizar uma tiroidectomia (43,61).

No caso de apresentar tirotoxicose o paciente deve tomar bloqueadores beta adrenérgicos para controlo dos sintomas diminuindo o estado híper dinâmico (61).

Quanto ao tratamento do hipotiroidismo este consiste na reposição de hormonas tiroideias com a toma de levotiroxina e, no caso de persistência da hipertensão, o doente deve fazer terapêutica anti-hipertensora (60).

6.2.3 Feocromocitoma

O feocromocitoma é tratado preferencialmente por remoção do tumor através de um procedimento cirúrgico. É necessário o paciente fazer uma preparação adequada 7 a 14 dias antes com a toma de antagonistas alfa adrenérgicos, de modo a controlar a secreção de catecolaminas antes da intervenção. Quanto à HTA, esta também deve ser controlada no pré-operatório com a administração de nitroprussiato de sódio endovenoso e fazer reposição da volémia (17,47).

No caso de um paciente que apresente um tumor inoperável o tratamento é farmacológico. Consiste na administração de 10 mg de fenoxibenzamina, um antagonista alfa adrenérgico, duas vezes ao dia podendo a dose ser aumentada gradualmente. Para controlo dos sintomas como a

taquicardia podem ser dados BB como o atenolol na dose de 12,5 a 25 mg duas vezes ao dia (47).

6.2.4 Coartação da aorta

O tratamento da CoA pode ser realizado de duas maneiras, ou por via endovascular ou por via cirúrgica. O tratamento endovascular por angioplastia está indicado em crianças ou em pacientes jovens. Por outro lado, o tratamento cirúrgico é eleito se existir uma hipoplasia do arco aórtico, se o doente apresentar um gradiente de PA acima dos 30 mmHg e/ou se houver necessidade de ressecção da CoA (19).

A resposta da HTA ao tratamento depende da idade do paciente e, portanto, do tempo de exposição aos altos níveis PA antes da intervenção. Desta forma, depois do tratamento é necessário acompanhar os doentes pelo menos de 2 em 2 anos, realizando uma ecografia, avaliação da PA por MAPA de 24h e em alguns casos RMN da aorta. Os pacientes que estão em risco de complicações cardiovasculares devem ter um seguimento a longo prazo (15,27).

7. Conclusões, considerações finais e perspectivas futuras.

A HTA é das doenças mais prevalentes no mundo e um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de DCCV. É importante fazer uma correta abordagem diagnóstica e terapêutica e desta forma prevenir as complicações associadas a esta.

A HTA define-se por valores de PAS iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou PAD iguais ou superiores a 90 mmHg. Pode ser classificada como primária ou secundária segundo a sua etiologia, sendo que na grande maioria dos casos não se identifica nenhuma causa específica. Como abordado nesta monografia, apesar da minoria que representa os casos de HTA secundária, é importante saber quais são e como avaliar cada caso, uma vez que o tratamento da causa pode diminuir diretamente a PA.

Deste modo é importante fazer uma boa abordagem ao doente em consulta, com uma história clínica, exame físico e uma correta avaliação da PA. É importante excluir outras causas de elevação da PA como uma medição incorreta, calcificação das artérias, não adesão à medicação, consumo excessivo de sal, medicação e o efeito bata branca. A medição da PA em consultório deve ser feita num ambiente acolhedor, com o doente sentado e relaxado e usando uma braçadeira de tamanho adequado ao paciente. É importante que se realize a medição duas vezes, com um intervalo de no mínimo cinco minutos entre estas.

Deve-se desconfiar de HTA secundária em doentes jovens, que não têm controlo da PA com a toma de três classes de anti hipertensores, bem como em pacientes que apresentem características clínicas sugestivas. Nestes casos é muito importante fazer um MAPA de 24h de forma a ter uma avaliação das variações de PA do doente ao longo do dia e durante a noite, o que nos pode também dar algumas pistas sobre uma possível causa.

As causas mais frequentes de HTA secundária são as doenças renais. A EAR tanto pode aparecer em jovens e causar hipertensão através da DFM, como em pessoas idosas maioritariamente pela formação de placas ateroscleróticas. Quando o parênquima dos rins está afetado também ocorre elevação da PA, sendo que em crianças com idade inferior a 18 anos e hipertensas o diagnóstico deve ser suspeitado. Para além das doenças renais, a SAOS e o HAP fazem parte das causas mais comuns principalmente em indivíduos de meia idade. Estes doentes apresentam características clínicas típicas que facilitam o diagnóstico. Como patologias que causam menos de 1% dos casos de HTA secundária temos a SC, doenças da tiroide, feocromocitoma e CoA.

O diagnóstico das causas de HTA secundária apresenta elevados custos, devendo ser feito apenas em doentes que apresentam uma elevada suspeita. Deve-se ter em conta os sintomas e sinais dos pacientes, as variações da PA e resultados dos exames de rotina. Dependendo destas características o diagnóstico específico para cada causa deve ser feito e, se necessário,

Hipertensão Secundária: como suspeitar

referenciar para um especialista.

O tratamento é individualizado, podendo ser médico e/ou cirúrgico, tendo em conta a patologia subjacente e o paciente. Alguns doentes após o tratamento continuam com níveis elevados de PA sem voltar ao normal. Isto acontece porque muitos dos indivíduos ao longo do tempo sofreram remodelação vascular, tornando desta forma a HTA irreversível. Nestes pacientes é necessário continuar os incentivos para um estilo de vida saudável e instituir terapêutica anti hipertensora de forma a prevenir DCCV.

Neste sentido, é essencial saber como suspeitar de uma causa subjacente no doente com HTA, tendo os cuidados de saúde primários um papel fundamental nesta fase, através de uma correta abordagem e educação do doente. Conclui-se que uma rápida intervenção nestes indivíduos, irá permitir uma redução e prevenção de mudanças fisiológicas irreversíveis, contribuindo assim para a diminuição da taxa de morbilidade e mortalidade associada à HTA.

8. Referências Bibliográficas

1. Quitério S. Porquê a Hipertensão Arterial?... Rev Port Clin Geral. 2008;24:385-6.
2. Mangena P, Saban S, Hlabyago KE, Rayner B. An approach to the young hypertensive patient. South African Med J. 2016;106(1):36-8.
3. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal: Changes over a decade the PHYSA study. J Hypertens. 2014;32(6):1211-21.
4. George HM. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Direção-Geral da Saúde. 2013;1-6.
5. 2018 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
6. Dinis PG, Cachulo MC, Fernandes A, Gon L. Secondary Arterial Hypertension : Uncertainties in Diagnosis. Acta Med Port. 2017;30(6):493-6.
7. Taler SJ. Secondary Causes of Hypertension. Prim Care - Clin Off Pract. 2008;35(3):489-500.
8. Nogueira A, Pinho C, Teixeira J, Natal F. Hipertensão arterial secundária: a propósito de um caso de obstrução da junção pieloureteral. Rev Port Med Geral Fam. 2015;31:346-8.
9. Freihage JH, Nanjundappa A, Dieter RS. Secondary hypertension: Etiology and mechanism of disease. Therapy. 2008;5(6):787-90.
10. Uva MS, Victorino P, Roquette R, Machado A, Dias CM, Epidemiologia D De, et al. Investigação epidemiológica sobre prevalência e incidência de hipertensão arterial na população portuguesa - uma revisão de âmbito. Rev Port Cardiol. 2014;33(7-8):461-3.
11. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2012;62(596):163-4.
12. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. Am J Hypertens. 2015;28(1):73-80.
13. Puar THK, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How CH, Ng AKH. Secondary hypertension in adults. Singapore Med J. 2016;57(5):228-32.
14. O'Brien E, White WB, Parati G, Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. J Clin Hypertens. 2018;20(7):1108-11.

15. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: When, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
16. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: An age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1471-8.
17. Jacovic S, Zivkovic-Radojevic M, Petrovic D. Secondary Hypertension: Differential Diagnosis and Basic Principles of Treatment. 2016;4(17):349-56.
18. WHO. Guideline: sodium intake for adults and children. Geneva, World Heal Organ. 2012;1-46.
19. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-61.
20. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):349-349.
21. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: A call for action. *J Hypertens*. 2011;29(12):2295-309.
22. Tafur-Soto JD, White CJ. Renal artery stenosis. *Cardiol Clin*. 2015;33(1):59-73.
23. Bishal KC, Malla R, Adhikari CM, Rauniyar B, Limbu D. Fibromuscular dysplasia in an adult male as a cause of renal artery stenosis and secondary hypertension treated with renal artery stenting. *Egypt Hear J*. 2017;69(1):81-4.
24. Hyo Kwon S, Lerman LO. Atherosclerotic renal artery stenosis: Current status. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(3):224-31.
25. Tafur JD, White CJ. Renal Artery Stenosis: When to Revascularize in 2017. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(4):110-35.
26. Chrysant SG. Treatment of hypertension in patients with atherosclerotic renal artery stenosis, updated. *Postgrad Med*. 2014;126(7):59-67.
27. Pullalarevu R, Akbar G, Teehan G. Secondary Hypertension, Issues in Diagnosis and Treatment. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2014;41(4):749-64.
28. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? *Kidney Int*. 2006;69(6):967-73.
29. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: Navigating the evidence. *Int J Hypertens*. 2011;
30. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2015;29(12):705-12.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

31. Amodeo C, Nogueira A da R, Pereira AA, Cordeiro Jr AC, Nogueira A, Pimenta E, et al. Hipertensão arterial sistêmica secundária. *J Bras Nefrol.* 2010;32:44-53.
32. Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: a Critical Review. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16:482.
33. Furlan SF, Braz C V., Lorenzi-Filho G, Drager LF. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:108.
34. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, De Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
35. Abad-Cardiel M, Álvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L, Fernández C, Fernández-Cruz A, Martell-Claros N. Hipertensión por hiperaldosteronismo: más lesión cardíaca, mayor riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):47-52.
36. Carvalho A. Hiperaldosteronismo primário - novas perspectivas. *Rev Port Cardiol.* 2008;02(July):63-78.
37. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
38. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis II, Kaltsas G. Progress in aldosteronism: A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R191-203.
39. Aronova A, III TJF, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol.* 2014;6(5):227.
40. Gonzaga CC, Sousa MG, Jr OP, Borelli F a O, Amodeo C. Hiperaldosteronismo primário : diagnóstico e complicações clínicas Primary aldosteronism : diagnosis and clinical outcomes. 2009;16(1):65-8.
41. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, et al. The hypertension of Cushing's syndrome: Controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens.* 2015;33(1):44-60.
42. Varughese AG, Nimkevych O, Uwaifo GI. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(7).
43. Prisant LM, Gujral JS, Mulloy AL. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8(8):596-9.
44. Naik D, Thomas N. Secondary hypertension. *CMI.* 2015;13(3).

45. Hodin R. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Am Fam Physician*. 2014;51:151-87.
46. Greenleaf C, Griffin L, Shake J, Orr W. Hypertensive crisis secondary to pheochromocytoma. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2017;30(03):314-5.
47. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):295-311.
48. Baykan A, Argun M, Ozyurt A, Pamukcu O, Uzum K, Narin N. Hypertension associated with coarctation of the aorta revisited: case-based update from experience of three children. *Case Rep Pediatr*. 2013;
49. Prisant LM, Mawulawde K, Kapoor D, Joe C. Coarctation of the aorta: a secondary cause of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(6):347-50.
50. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, et al. Coarctation of the aorta: Lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1020-5.
51. Lara-Rojas CM, Bernal-Lopez MR, Lopez-Carmona MD, Gomez-Huelgas R. Familial Aortic Coarctation: A Rare Cause of Refractory Hypertension in the Elderly A. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(4):e467.
52. Feldman A, Zacarias L, Freitas F De, Collet CA, Ribeiro A, Pimenta E, et al. A relação entre estenose de arteria renal , hipertensão arterial e insuficiência renal crônica Interrelation among renal artery stenosis , hypertension and chronic renal failure. 2008;15(3):181-4.
53. Textor SC. Renal Arterial Disease and Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):65-79.
54. Santamaría R, Gorostidi M. Hipertensión arterial secundaria : cuándo y cómo debe investigarse. *Nefroplus*. 2015;7(1):11-21.
55. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;Volume 10:229-42.
56. Chahal CAA, Somers VK. Secondary hypertension: Obstructive Sleep Apnea. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(3):244-7.
57. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: A review of diagnosis and management. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(21):2216-24.
58. Young WF. Primary aldosteronism: Renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):607-18.

Hipertensão Secundária: como suspeitar

59. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151-60.
60. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:215-37.
61. Velasco A, Vongpatanasin W. The Evaluation and Treatment of Endocrine Forms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(9):528.
62. Nieman LK. Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):33-8.
63. Zeller T, Macharzina R, Rastan A, Beschorner U, Noory E. Renal artery stenosis: Up-date on diagnosis and treatment. *Vasa*. 2014;43(1):27-38.
64. Franco R. Hipertensão secundária à nefropatia - diagnóstico e tratamento Incidência e mecanismos de hipertensão. *Rev Bras Hipertens*. 2002;9(92):141-7.
65. Monhart V. Education in Cardiology Hypertension and chronic kidney diseases. 2013;55:397-402.