



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

OLGA TKACHUK

Fisiopatologia da Hipertensão Arterial na Doença Renal Crónica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CATARINA PINTO DA ROCHA DE MOURA ROMÃOZINHO

PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BATISTA ALVES

ABRIL | 2019

Fisiopatologia da Hipertensão Arterial na Doença Renal Crónica

Artigo de Revisão

Olga Tkachuk¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(OlgaTkachuk@hotmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Nefrologia

Coorientadora: Dr.^a Catarina Pinto da Rocha de Moura Romãozinho, assistente convidada de nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Orientador: Prof. Doutor Rui Manuel Batista Alves, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, Abril de 2019

Protect your kidneys, control your hypertension!

ÍNDICE

Índice de Figuras	ii
Lista de Abreviaturas	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Introdução	1
Métodos	7
Discussão	8
1. Hipertensão arterial como causa da Doença Renal Crónica	8
2. Hipertensão arterial como consequência da Doença Renal Crónica	10
2.1 Retenção de sódio e água	11
2.2 Hiperativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	14
2.3 Hiperativação do sistema nervoso simpático	18
2.4 Disfunção do endotélio vascular	21
3. Avaliação da Hipertensão Arterial na Doença Renal Crónica	23
4. Outcomes do controlo da Hipertensão Arterial na Doença Renal Crónica	24
Conclusões	26
Agradecimentos	28
Referências bibliográficas	29

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1- CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL	2
FIGURA 2- CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA. ESQUEMA DE CORES DE VERDE PARA VERMELHO CORRESPONDE AO AUMENTO DO RISCO E PROGRESSÃO DA DRC. TFG - TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....	4
FIGURA 3- PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES NA DOENÇA RENAL CRÔNICA POR ESTADÍOS DE TFG.....	5
FIGURA 4 - O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. EM RESPOSTA A UMA QUEDA NA TA OU INGESTÃO DE SÓDIO (A), A RENINA É SECRETADA PELAS CÉLULAS JUSTAGLOMERULARES DO RIM PARA AUMENTAR OS NIVEIS DE ANGIOTENSINA II (B). A ANGIOTENSINA II AUMENTA A TENESÃO ARTERIAL POR VASOCONTRICÇÃO SISTEMICA, ESTIMULANDO A PRODUÇÃO DE ALDOSTERONA PELA GLÂNDULA SUPRARENAL (C) PARA HAVER RETENÇÃO DE SODÍO E ÁGUA (D). ACE-ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA....	15

LISTA DE ABREVIATURAS

ADMA - Asymmetric Dimethylarginine

AHA / ACC- American Heart Association/American College of Cardiology

ARA II - Bloqueador dos recetores da angiotensina II

BCC - Bloqueadores de canais de cálcio

BUN - Azoto ureico

CV - Cardiovascular

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Equations

DRC - Doença Renal Crónica

DRT- Doença Renal Terminal

DM - Diabetes Mellitus

DDAH - Dimethylarginine dimethylaminohydrolase

ET-1 - Endotelina-1

HTA - Hipertensão arterial

IECA - Inibidora da enzima conversora da angiotensina

KDIGO- Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines

MDRD- Modified Diet in Renal Disease study

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

NO - Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintetase

SNS - Sistema nervoso simpático

SRAA- Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona

TFG - Taxa de filtração glomerular

TA - Tensão arterial

Introdução: A hipertensão arterial é uma das principais causas de doença no mundo. Duplica o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares e as lesões vasculares causadas pela hipertensão crónica ao nível do rim podem levar ao desenvolvimento da doença renal crónica. A co-morbilidade mais comum da doença renal crónica é a hipertensão arterial, sendo que a sua prevalência vai aumentando significativamente com declínio da função renal, tornando-se de difícil controlo nos estádios mais avançados. A hipertensão não controlada, por sua vez, vai contribuir para a progressão da doença renal. Portanto, a doença renal crónica constitui não só uma causa comum de hipertensão arterial, como também uma complicação da própria hipertensão arterial não controlada. É difícil determinar qual das condições precede qual.

Métodos: Foram consultadas as plataformas *PubMed* e *ScienceDirect*. Entre estudos de caso, estudos retrospectivos, estudos prospetivos e artigos de revisão obtidos foram selecionadas 54 referências de um total de 120 artigos científicos consultados para a elaboração do presente trabalho.

Discussão: A hipertensão arterial é controlada por quatro mecanismos interligados e sabe-se que disfunção de um ou vários mecanismos vai contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial podendo haver ou não doença renal subjacente. Os principais fármacos para o controlo da tensão arterial atuam nestes quatro mecanismos, nomeadamente na retenção hidrossalina que se controla com os diuréticos, na hiperativação do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona com os principais fármacos como inibidor da enzima de conversão da angiotensina, antagonista do recetor da angiotensina II e antagonistas da aldosterona. Os mecanismos de hiperativação do sistema nervoso simpático e disfunção endotelial vascular, não têm atualmente terapêutica específica eficaz.

Conclusões: A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para doença cardiovasculares e insuficiência renal. O valor da tensão arterial alvo para prevenir a progressão da doença renal crónica continua a ser uma questão de debate, apesar dos resultados dos ensaios clínicos recentes apontarem para uma tensão arterial alvo mais próxima de 120 mmHg, podendo-se optar por valores superiores se existirem efeitos adversos associados às terapêuticas. É sempre necessário adequar a terapêutica as co-morbilidades do doente.

Palavras chave: Hipertensão; Tensão Arterial; Doença Renal Crónica; Fisiopatologia

Introduction: Hypertension is a major cause of mortality and morbidity worldwide. It doubles the risk of developing cardiovascular events and the vascular lesions caused by chronic hypertension at the kidney level can lead to the development of chronic kidney disease. In chronic kidney disease, the most common comorbidity is hypertension, and its prevalence is increasing significantly with a decline in renal function, making it difficult to control in the more advanced stages. Uncontrolled hypertension, in turn, will contribute to the progression of kidney disease. Therefore, chronic kidney disease is not only a common cause of hypertension, but also a complication of uncontrolled hypertension itself. It is difficult to determine which of the conditions precedes which.

Methods: The PubMed and ScienceDirect platforms were consulted. Among case studies, retrospective studies, prospective studies and review articles, 54 references were selected from a total of 120 scientific articles consulted for the elaboration of the present study.

Discussion: Hypertension is controlled by four interlocking mechanisms and it is known that dysfunction of one or several mechanisms will contribute to the development of arterial hypertension with or without underlying renal disease. The main drugs for the control of blood pressure act in these four mechanisms, namely, in the water retention that is controlled with the diuretics, in the hyperactivation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system with the main drugs such as ACE inhibitors, ARBs and aldosterone antagonists. The mechanisms of hyperactivation of the sympathetic nervous system and vascular endothelial dysfunction do not currently have specific effective therapy.

Conclusions: Hypertension is the main modifiable risk factor for cardiovascular disease and renal failure. The value of target blood pressure to prevent the progression of chronic kidney disease remains a matter of debate, although the results of recent clinical trials point to a target blood pressure closer to 120 mmHg, while safeguarding the adverse effects associated with therapeutics. It is always necessary to adapt the therapy to the co-morbidities of the patient.

Keywords: *hypertension; blood pressure; chronic renal insufficiency; pathophysiology*

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HTA) é um problema de saúde pública, pois é uma das principais causas de doença no mundo.(1) As estimativas de prevalência entre adultos de 90 países do mundo foi de 31,1% ou 1,39 bilhões de pessoas que sofriam de HTA em 2010. As taxas foram mais elevadas em países de baixo e médio rendimento (31,5%) do que nos países de alto rendimento (28,5%). Projeções de longo prazo sugerem que, em 2025, 29% dos adultos no mundo terão HTA, ou seja 1,56 bilhões de pessoas. Em geral, a prevalência é maior em indivíduos com mais de 60 anos e em doentes de raça negra.(2)

Em Portugal a prevalência da HTA situa-se nos 26,9%, sendo mais elevada no sexo feminino (29,5%) do que no masculino (23,9%), seguindo o estudo “A Hipertensão Arterial em Portugal 2013” elaborado no âmbito do trabalho desenvolvido pelo Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares, da Direção-Geral da Saúde.(3)

Sabe-se que a HTA duplica o risco de eventos cardiovasculares (CV), tais como o acidente vascular cerebral, o enfarte do miocárdio, a morte súbita, a insuficiência cardíaca e a doença arterial periférica, bem como a doença renal.(4) Tornando-se a doença cardíaca principal causa de morte em 2010, de acordo com o *Global Burden of Disease* e foi responsável por aproximadamente 232 milhões de anos de vida ajustados à incapacidade em todo o mundo. O custo global das doenças CV foi de US \$ 863 bilhões em 2010, deste valor 45% foi devido à perda de produtividade por incapacidade ou morte prematura, ou perda de tempo de trabalho devido a doença ou necessidade de procurar apoio médico. Consequentemente, muitos estudos concluíram que a redução do risco CV a nível global, pelo controlo da HTA, é fundamental para a saúde mundial.(5)

Em Portugal, existem cerca de dois milhões de hipertensos. Todavia, deste número, só 50% sabe que sofre desta patologia e 25% está medicado. No entanto, apenas 11% destes doentes tem a TA efetivamente controlada, segundo a Fundação Portuguesa de Cardiologia.(6)

A definição mais recente da HTA é da *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* de 2017 que classifica HTA (**Figura 1**) de estágio 1 com valores de pressão arterial sistólica de 130–139 mmHg ou diastólica de 80–89 mmHg. E o estágio 2 com valores de pressão arterial sistólica de >140mmHg ou diastólica de >90mmHg.(7)

BP Category	SBP		DBP
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120–129 mm Hg	and	<80 mm Hg
Hypertension			
Stage 1	130–139 mm Hg	or	80–89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg

FIGURA 1- CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

ADAPTADO DE JOURNAL O, SOCIETY I. KDIGO 2012 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2013;3(1). AVAILABLE FROM: [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/KISUP.2012.73](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73)

A HTA pode ainda ser classificada como primária ou secundária. A fisiopatologia da HTA primária ou essencial é pouco conhecida, mas é provavelmente resultado de múltiplos fatores genéticos e ambientais, que também afetam a função e estrutura tanto cardiovascular como renal. Estão identificações vários fatores de risco para o desenvolvimento da HTA primária que são a idade, obesidade, história familiar de HTA, a raça negra, sedentarismo, dieta rica em sal, redução de número de nefrônios e consumo excessivo de álcool. A HTA primária é encontrada em 90 a 95% dos casos e em cerca de 5 a 10 % dos casos podemos identificar uma causa específica e/ou reversível para HTA sendo esta classificada como HTA secundária.(8) As principais causas de HTA secundária pode ser consequência da toma de alguns fármacos, consumo de drogas ilícitas, devido a doença renal primária, doenças endócrinas como hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Cushing. A hipertensão renovascular é frequentemente devido à displasia fibromuscular em doentes mais jovens e à aterosclerose em idosos. Outras condições podem estar subjacentes na HTA secundária como o feocromocitoma, coartação da aorta e apneia obstrutiva do sono. Deve-se suspeitar de HTA secundária essencialmente em doentes jovens (<30 anos de idade) quando há uma elevação grave da TA, quando temos uma HTA resistente, uma HTA de início súbito, em HTA previamente controlada farmacologicamente que descompensa, início da HTA diastólica em idosos e lesão de órgão-alvo desproporcional à duração ou à gravidade da HTA. Nestes casos se a causa subjacente for identificada e tratada corretamente os doentes com HTA secundária podem ser curados ou otimizar o controlo sua HTA, reduzindo assim significativamente risco CV.(9)

As complicações que estão intimamente associadas à presença de HTA são a hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral isquémico, o enfarte do miocárdio, a insuficiência cardíaca, tanto fração de ejeção reduzida (sistólica) quanto fração de ejeção preservada (diastólica) e desenvolvimento a da doença renal crónica (DRC). As altas

prevalências da HTA na população mundial fazem da HTA primária seja uma das causas mais comuns de DRC, pelo mecanismo de nefroangioesclerose hipertensiva.(9)

A DRC é outro problema de saúde pública, também tem alta prevalência e tem risco associado de doença renal terminal (DRT), doença CV e morte prematura. *The Global Burden of Disease Study 2016* estima que globalmente houve mais de 21 milhões de casos incidentes de DRC por ano, 276 milhões de casos prevalentes, quase 1,2 milhão de óbitos por DRC e 35 milhões de anos de vida saudável perdidos devido à DRC.(10)

A prevalência global da DRC (estádios 3 a 5) é ainda indeterminada, estimando-se que afete 2,5 – 11,2% na população adulta da Europa, Ásia, América do Norte e Austrália. Contudo, nos países acima referidos, os valores aumentam para 25-35% nas pessoas com mais de 65 anos de idade.(11) Tendo em conta que o aumento da esperança de vida tem como consequência, também, um aumento natural da incidência e da prevalência de DRC, sabe-se que o rim senil apresenta TFG diminuída (sendo comum TFG menor que 60ml/m/1,73m² em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos). Contudo, mesmo indivíduos com mais de 65 anos que apresentam TFG menor que 60ml/m/1,73m² e sem proteinúria, apresentam risco aumentado de mortalidade comparativamente com indivíduos com a mesma idade e TFG maior que 60ml/m/1,73m².(12)

Os dados do relatório de 2017 do Gabinete de Registo do Tratamento da Doença Renal Crónica, da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, indicam que as causas mais comuns de doença renal com necessidade de terapia de substituição renal (diálise ou transplante) foram a Diabetes Mellitus (DM) e a HTA, seguidas da glomerulonefrite crónica e da doença renal poliquística autossómica dominante que levaram a uma deterioração lenta e irreversível da função renal.(13)

Na prática clínica, a função renal é avaliada através de cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG), que é geralmente estimada com base na concentração de creatinina no soro e características demográficas (idade, género e origem étnica) dos doentes. As equações *Modified Diet in Renal Disease study (MDRD)* publicada em 2000 e *Chronic Kidney Disease Epidemiology equations (CKD-EPI)* publicada em 2009 permitem obter o valor estimado da TFG, que num adulto saudável com 20 anos é de cerca de 100-120ml/min/1,73m².(14) Face à diminuição destes valores da TFG devemos suspeitar de doença renal e a distinção entre uma diminuição da TFG aguda ou crónica é fundamental para o diagnóstico dos doentes.(15)

A DRC define-se atualmente como uma redução sustentada, por 3 ou mais meses, da TFG como inferior ou igual a 60 ml/min/1,73m² e/ou evidência de anomalias estruturais ou

funcionais dos rins em exame de urina, biópsia ou exames de imagem. O passo seguinte consiste em classificação ou estadiamento da DRC que fornece informação para melhor gestão do doente, estratificação de risco da progressão da doença e complicações da DRC.(16)

A classificação da DRC é realizada em base de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines (KDIGO)* de 2012 (**Figura 2**) que incluem as causas da DRC, as seis categorias de TFG (G estádios) e as três categorias de albuminúria (A estádios) permitindo assim estratificar melhor a doença, pois o aumento da albuminúria encontra-se associado a um maior risco de eventos adversos em todos os estádios da DRC.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

FIGURA 2- CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÓNICA. ESQUEMA DE CORES DE VERDE PARA VERMELHO CORRESPONDE AO AUMENTO DO RISCO E PROGRESSÃO DA DRC. TFG - TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.

ADAPTADO DE JOURNAL O, SOCIETY I. KDIGO 2012 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2013;3(1). AVAILABLE FROM: [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/KISUP.2012.73](https://doi.org/10.1038/KISUP.2012.73)

O diagrama de cores do quadro acima apresentado divide o risco em baixo (verde), ligeiramente aumentado (amarelo), moderadamente aumentado (laranja) e alto (vermelho). As categorias de risco podem ajudar os médicos a decidir se encaminham os seus doentes para o especialista e, ainda, permite elaborar um adequado plano de seguimento dos doentes.(17)

Complication	GFR category (ml/min/1.73 m ²)				
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	< 30
Anemia ¹	4.0%	4.7%	12.3%	22.7%	51.5%
Hypertension ²	18.3%	41.0%	71.8%	78.3%	82.1%
25(OH) Vit D deficiency ³	14.1%	9.1%	10.7%		27.2%
Acidosis ⁴	11.2%	8.4%	9.4%	18.1%	31.5%
Hyperphosphatemia ⁵	7.2%	7.4%	9.2%	9.3%	23.0%
Hypoalbuminemia ⁶	1.0%	1.3%	2.8%	9.0%	7.5%
Hyperparathyroidism ⁷	5.5%	9.4%	23.0%	44.0%	72.5%

FIGURA 3- PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES NA DOENÇA RENAL CRÓNICA POR ESTÁDIOS DE TFG

ADAPTADO DE JOURNAL O, SOCIETY I. KDIGO 2012 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2013;3(1). AVAILABLE FROM: [HTTPS://DOI.ORG/10.1038/KISUP.2012.73](https://doi.org/10.1038/KISUP.2012.73)

As principais complicações da DRC são consoante o estágio da doença (**Figura 3**). Nos estádios 1 e 2 de DRC, identificamos elevações da creatinina sérica e do azoto ureico no sangue (*BUN*), assim como a presença de albuminúria. No estágio 3 da DRC, a deficiência de 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) muitas vezes se torna aparente, assim como as elevações da hormona paratiroide e há um aumento da TA, em 70 a 80% dos dentes independentemente da causa da DRC. A deficiência de eritropoietina tende a ocorrer no estágio 3b da DRC, manifestando-se como anemia normocítica. No estágio 4 da DRC, as alterações tornam-se mais evidentes, e há também um risco marcadamente mais elevado de eventos CV, hospitalizações e morte. A acidose metabólica frequentemente manifesta-se no estágio 4 da DRC devido à retenção de compostos de retenção azotada, secundária a défice de secreção dos protões nos túbulos renais. O controlo da TA torna-se mais difícil neste estágio devido à retenção de sódio e água e a uma crescente desregulação da função renal.(18)

A relação entre o HTA e DRC é complexa. A HTA é uma causa comumente relatada de DRC. Por oposição, a HTA pode ser uma complicação da DRC entre doentes previamente normotensos e, ainda, a HTA é um fator de risco para a progressão da DRC. Foi demonstrado

num estudo com 12.000 pacientes hipertensos que foram seguidos durante uma média de 14 anos, que as taxas de progressão da DRC em estágio 5 para diálise foram influenciadas pelas TA pré-tratamento. Nos pacientes com tensões pré-tratamento, entre 165 a 180 mmHg, o risco relativo foi de 1,9, enquanto que no grupo com valores ≥ 180 mmHg, o risco aumentou para 4,6.(19)

Concluindo, na DRC, a co-morbilidade mais comum é a HTA. Esta co-morbilidade está presente em aproximadamente 70% a 80% dos pacientes com DRC e aumenta significativamente com declínio da função renal tornando-se de difícil controle nos estádios mais avançados.(20)

Os principais mecanismos identificados no desenvolvimento da HTA na DRC são a sobrecarga de volume por comprometimento da excreção de sódio, devido a lesão renal e a perda da TFG; um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (no entanto a sua contribuição para a regulação da TA é indeterminada, uma vez que os níveis circulantes de catecolaminas fornecem apenas uma estimativa aproximada da atividade do SNS). O Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) que responde com secreção de renina a partir do aparelho justa-glomerular (altamente regulado por volume sanguíneo circulante. A secreção de renina ativa o SRAA resultando no aumento da reabsorção de sódio tanto pela angiotensina II no túbulo proximal quanto pela aldosterona no nefrônio distal em troca da secreção de potássio. A ativação do SRAA também causa vasoconstrição direta pela via da angiotensina II). A disfunção endotelial (com redução dos agentes vasodilatadores como óxido nítrico e prostaglandinas). Na DRC avançada podem, ainda, contribuir outros fatores tais como o hiperparatiroidismo secundário (eleva a concentração de cálcio intracelular, conduzindo a vasoconstrição e HTA). Os tratamentos com eritropoietina recombinante podem aumentar a TA, um efeito que está em parte relacionado ao grau de elevação do hematócrito. (21)

A desregulação de um ou vários mecanismos mencionados levam à perturbação da autorregulação vascular intrarenal, com um aumento da pressão intraglomerular (hipertensão intraglomerular), glomeruloesclerose e, conseqüente, perda da TFG, isto é, agravamento ou até desenvolvimento da DRC. Se a TA permanecer não controlada, desencadeia-se assim um círculo vicioso.

Este projeto pretende realizar uma revisão da bibliografia atual sobre a fisiopatologia que esta implicada na hipertensão arterial da DRC, comparando a importância e o significado dos mecanismos implicados e com uma breve referencia às terapêuticas farmacológicas que incidem sobre estes.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foram utilizadas as plataformas *PubMed* e *ScienceDirect*.

As palavras-chave usadas na pesquisa foram "*hipertension*", "*blood pressure*" "*chronic renal insufficiency*" e "*pathophysiology*", obtidas através da funcionalidade *MESH* da *PubMed*. Os termos foram conjugados em várias equações.

A pesquisa foi limitada a 10 anos, sendo que, por posterior necessidade, se complementou a literatura com referências mais antigas. Limitou-se ainda a espécie humana e adultos. A língua selecionada dos artigos foi inglês, português e espanhol. Foram consultados casos clínicos, estudos retrospectivos, estudos prospectivos e artigos de revisão.

Foram selecionadas 54 referências de um total de 120 artigos científicos consultados, utilizando como critérios de inclusão: objetivos apresentados, materiais e métodos que tinham maior relevância para o tema.

Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se a presente revisão.

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CAUSA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A HTA constitui um fator de risco independente para doença CV e doença renal. A TA permanentemente alta no interior dos vasos sanguíneos resulta em deterioração do endotélio vascular, particularmente dos pequenos vasos que vão sofrendo alterações estruturais e funcionais. A lesão vascular consiste em espessamento da íntima e estreitamento do lúmen das arteríolas glomerulares, esta resposta é inicialmente adaptativa, minimizando assim o stress na parede dependente de pressão. Ocorre ainda deposição de material semelhante à hialina (constituintes da proteína plasmática, como C3b inativo) na parede da arteríola danificada, reduzindo assim o diâmetro dos vasos, aumentando por sua vez a resistência vascular. Desta forma há desenvolvimento de arteriosclerose sistémica e os principais órgãos afetados serão o coração, o rim, os olhos e o cérebro, pois estes têm um grande número de pequenos vasos, que são primeiramente atingidos pela HTA crónica.(22)

Ao nível renal, as lesões vasculares ateroscleróticas relacionadas com a HTA vão afetar primariamente as arteríolas pré-glomerulares, podendo resultando em alterações isquémicas glomerulares e estruturas pós-glomerulares. A lesão glomerular também pode ser consequência de lesão direta aos capilares glomerulares devido a hiperperusão glomerular. O controlo do fluxo renal é da responsabilidade do próprio rim, que tem em si formas de diminuir ou aumentar a resistência das arteríolas aferente ou eferente – reflexo miogénico, feedback tubuloglomerular e sistema renina-angiotensina II. O normal funcionamento deste aparelho é fundamental na proteção renal, relativamente às variações da TA sistémicas. Estudos de lesões renais relacionadas com HTA, sugerem que a perda de auto-regulação do fluxo sanguíneo renal na arteríola aferente resulta em transmissão de pressões elevadas para o glomérulo não protegido com subsequente hiperfiltração glomerular, hipertrofia e esclerose glomerular. Na esclerose segmentar focal observamos inicialmente um aumento glomerular, como uma resposta compensatória à perda de nefrónios, mas também pode preceder essa perda. Entretanto, a combinação de hipertrofia e hiperperusão glomerular nesses glomérulos pode gradualmente levar à esclerose segmentar devido às alterações homodinâmicas.(23)

A patologia glomerular progride para glomerulosclerose e os túbulos renais também podem tornar-se isquémicos e gradualmente atrofícos. A nefroangiosclerose hipertensiva é caracterizada histologicamente por envolvimento vascular, glomerular e tubulointersticial. A nefroangiosclerose pode também ser observada com o envelhecimento renal normal, mas é claramente exacerbada pela HTA crónica.

A nefroangioesclerose hipertensiva é um dos diagnósticos mais comuns, no entanto, na ausência dos fatores de risco a taxa de progressão é geralmente lenta e apenas alguns pacientes com HTA primária desenvolvem DRC. Existem, no entanto, três grandes grupos que têm o risco significativamente aumentado para essa progressão, nomeadamente, os pacientes de raça negra, os pacientes com grandes elevações de TA e os pacientes com doença renal previamente subjacente.(24)

O aumento do risco de progressão para DRC na nefroangioesclerose hipertensiva, em pacientes de raça negra, pode estar relacionado com a malnutrição materna, com baixo peso ao nascer, perturbação do desenvolvimento renal com redução do número de nefrónios. A diminuição do número de nefrónios resulta em hipertrofia compensatória nos nefrónios remanescentes, desequilíbrio hemodinâmico e glomeruloesclerose subsequente. Outra associação, não esta completamente esclarecida relaciona-se com a presença do gene APOL1 que aparentemente aumenta a suscetibilidade dos doentes de raça negra para desenvolvimento de glomeruloesclerose segmentar focal, o que torna o rim mais suscetível à HTA crónica.(25)

2. HIPERTENSÃO ARTERIAL COMO CONSEQUÊNCIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A etiologia da HTA na DRC envolve um complexo número de fatores que podem acelerar a progressão da própria patologia renal, podendo haver sobreposição de uma HTA primária com HTA secundária.

A fisiopatologia da DRC caracteriza-se por dois amplos grupos de mecanismos de lesão: [1] mecanismos desencadeadores específicos da etiologia subjacente (ex.: anomalias genéticas e deposição de imunocomplexos em alguns tipos de glomerulonefrites) e [2] um conjunto de mecanismos de progressão, independentes da etiologia primária, que envolvem hiperfiltração glomerular e hipertrofia dos nefrónios remanescentes, que são consequências comuns a longo prazo da redução de nefrónios. A diminuição de número de nefrónios leva a uma resposta mediada por hormonas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento desenvolvendo uma adaptação a curto prazo com hipertrofia e hiperfiltração. Essas adaptações tornam-se mal adaptativas a medida que há aumento da pressão e fluxo dentro do nefrónio que predispõem à distorção da arquitetura glomerular, função anormal dos podócitos e disrupção da barreira de filtração, levando a proteinúria, esclerose e a perda dos nefrónios remanescentes. Aumento da atividade intra-renal do SRAA contribui para hiperfiltração adaptativa inicial e para a subsequente hipertrofia mal-adaptativa e esclerose. Este processo explica como a lesão isolada com redução da massa renal secundária pode causar o declínio progressivo da função renal ao longo de anos. Clinicamente, a microalbuminúria ou macroalbuminúria são marcadores precoces de lesão renal. A partir do momento em que a TFG cai abaixo de um valor crítico, a DRC tende a progredir para a doença renal terminal (TFG menor que 15ml/min/1,73m²). Foi demonstrado que as intervenções que diminuem a pressão intra-glomerular e a proteinúria atrasam por sua vez a progressão da DRC.(23)

Os principais mecanismos de regulação da TA sistémica relacionados com o rim incluem retenção de sódio e água, hiperativação do SRAA e do SNS que, quando existem lesões renais. (8) Cada um dos mecanismos subjacentes na regulação da TA normal e da elevada vão ser abordados nos parágrafos seguintes.

2.1 RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

O sódio é o principal íon extracelular sendo o determinante primário do volume sanguíneo extracelular e o rim é o principal regulador da homeostase do sódio e líquidos corporais. Em pessoas saudáveis, uma variação de 1 a 3 mmHg na TA média pode resultar em alterações imediatas na excreção ou reabsorção renal do sódio e água.

Num indivíduo saudável que tem TFG de 125 ml/min, são filtrados por dia aproximadamente 180 litros de plasma. O teor total de sódio corporal é de aproximadamente 3500mEq, com predominância no espaço extracelular, isto correspondendo a 25.000 mmol de sódio filtrado, 99,6% do Na⁺ tem de ser reabsorvido para uma excreção de 100 mM por dia. Alterações mínimas na excreção renal de sódio terá efeitos significativos no volume sanguíneo extracelular. Em condições normais, o túbulo proximal do nefrônio é responsável por reabsorver 50 a 60% do sódio e o ramo espesso ascendente da ansa de *Henle* é responsável por cerca de 25 a 30%. Outros 3 a 7% do sódio filtrado é recuperado no túbulo contornado distal e um final de 2 a 5% do sódio filtrado é reabsorvido pelo nefrônio distal sensível à aldosterona.(26)

Em condições normais o balanço de sódio condiciona concentração de sódio no plasma, que é regulada por mudanças na ingestão e excreção de água, e não por mudanças na quantidade absoluta de sódio. Quando ocorre, a hiponatremia é devida principalmente à ingestão de água que não pode ser excretada, e a hipernatremia é devida principalmente à perda de água para este equilíbrio no rim contribui a hormona antidiurética ou vasopressina que permite reabsorver ou excretar mais água livre.

No entanto no equilíbrio hídrico, ou seja, o volume sanguíneo seja a hipovolemia ou a hipervolemia, é necessário haver tanto movimento do sódio como da água de modo a manter a osmolaridade dentro dos valores normais. Quando há excesso de acumulação de sódio em resposta há aumento de água no organismo podendo desenvolver-se hipervolemia. E quando há perdas de sódio, também há perda de água em simultâneo podendo desenvolver-se hipovolemia.(23)

Apesar de extremamente rara, existe uma forma hereditária de hipertensão monogénica, a síndrome de *Liddle*, que resulta dum ganho de função dos transportadores de sódio do túbulo distal do nefrônio, reabsorvendo todo o sódio e originando expansão do volume extracelular ou hipervolemia. Na base desta hipótese foi realizado um estudo durante 8 anos, *Olivetti heart*, envolvendo 294 homens normotensos, não diabéticos com função renal normal. Através do método *clearance* do lítio exógeno mostrou-se que o aumento da reabsorção

proximal do sódio é diretamente proporcional ao aumento da TA. Na análise dos resultados do estudo há uma associação entre a gravidade da HTA e a quantidade de sódio reabsorvido no túbulo proximal.(27)

Em rins saudáveis, as variações na ingestão dietética de sódio geralmente resultam em menos de 10% de flutuação no volume extracelular, e apenas mudanças subtis na TA e o excesso de sódio eficazmente excretado pelos rins.

Na DRC, a capacidade de excretar sódio diminui progressivamente à medida que a função renal diminui. O desenvolvimento subsequente de retenção do sódio e por sua vez da água, leva a expansão do volume do líquido extracelular, o que leva ao aumento do débito cardíaco e é apontado em vários estudos como fator-chave na fisiopatologia da HTA na DRC.(28)

Neste mecanismo de desenvolvimento de HTA pode-se intervir de duas formas, pela restrição da entrada do sódio no organismo, pela quantidade de ingestão diária de sódio na dieta ou aumentar a excreção deste, através da utilização de fármacos diuréticos que atuam, primariamente, por diminuição da reabsorção tubular de sódio, conduzindo à sua maior excreção e, indiretamente, à eliminação de água, por arrastamento, revertendo, deste modo, o estado hipervolémico e diminuindo a TA.

A redução da ingestão de sódio leva a menor acumulação deste ião e água no meio extracelular havendo uma redução da TA, tanto nos hipertensos quanto nos normotensos. A adesão a uma dieta pobre em sal está associada a reduções significativas na TA sistólica e diastólica especialmente em doentes de raça negra, idosos, na hipertensão primária, e doentes renais. Consequentemente, a restrição dietética de sal para menos de 800 mg de sódio (2 g de sal) em 24 horas é recomendada pela maioria das *guidelines* da HTA. Sabe-se ainda que a restrição de sódio aumenta o efeito de muitos medicamentos anti-hipertensivos, também em doentes com DRC.(17)

A terapêutica farmacológica consiste em uso de diuréticos que aumentam a eliminação do sódio e água através da urina. Duas principais classes prescritas para esta condição são os diuréticos tiazídicos e os diuréticos da ansa.

Os tiazídicos são responsáveis pela inibição do co-transportador Na^+/Cl^- das células tubulares distais, diminuindo a reabsorção de sódio e de água, resultando numa maior diurese. Os principais agentes são a Hidroclortiazida, Clortalidona, Indapamida e ainda a Metazolona, na DRC, são considerados menos potentes pelo que só devem ser utilizados nos estádios 1 a 3 da DRC. Nos estádios mais avançados da DRC, os tiazídicos não deverão ser prescritos

visto ser, extremamente, comum a falência terapêutica. No entanto, quando há resistência aos diuréticos na DRC a metolazona pode ser combinada com outros diuréticos (tipicamente diuréticos de ansa) pois estes aumentam sinergicamente a diurese sobre o uso de qualquer agente isolado. Usando esta combinação, os efeitos diuréticos ocorrerão em dois segmentos diferentes do nefrônio.(29)

Os diuréticos da ansa atuam no co-transportador $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$ (NKCC2) no ramo ascendente espesso da ansa de *Henle* para inibir a reabsorção de sódio, cloreto e potássio, o que conseguido pela competição do sítio de ligação do Cl^- . Trata-se de uma classe de fármacos extremamente potente e eficaz na rápida redução da TA, sendo o Furosemido, mais usados na DRC, em altas doses, principalmente quando TFG inferior a 30 ml/min/1,73m². Contudo, em razão da sua potência, também as complicações iatrogênicas, do uso de diuréticos de ansa, são mais frequentes, nomeadamente as alterações hidroeletrólíticas como por exemplo a hiponateremia e a hipocaliemia.(30)

A inclusão destes fármacos na tabela terapêutica de doentes tratados com IECA/ARA, assume uma grande importância na regulação do potássio. Os diuréticos de ansa e tiazídicos induzem a hipocaliemia, quando o doente está medicado com um inibidor do SRAA, os efeitos hipercaliemiantes podem ser contrabalançados através de um diurético tiazídico ou de ansa, permitindo até aumentar-se a dose dos fármacos utilizados, caso não se tenha conseguido atingir a TA pretendida.(31)

2.2 HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

O SRAA é um outro importante mecanismo de auto-regulação de TA no nosso organismo, e sua ativação é primordial em muitas condições patológicas, incluindo hipertensão, insuficiência cardíaca e doença renal.

A visão clássica (Figura 4) da via SRAA começa com a renina clivando seu substrato, o angiotensinogenio, para produzir o peptídeo inativo, angiotensina I, que é então convertido em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina endotelial (ECA). A angiotensina II medeia a vasoconstrição, bem como a liberação de aldosterona pela glândula suprarrenal, resultando em retenção de sódio e aumento da TA. Reconhece-se atualmente que existem também vários SRAA locais que funcionam independentemente uns dos outros e do SRAA circulante. Em particular, a geração de angiotensina II ao nível tecidual parece ter efeitos fisiológicos tão importantes quanto a angiotensina II circulante e, em algumas circunstâncias, mais importantes do que a angiotensina II circulante.

A angiotensina II pode ser sintetizada em uma ampla variedade de locais, incluindo o rim, endotélio vascular, glândula suprarrenal, coração, tecido adiposo, gônadas, placenta, fígado e cérebro. Além de regular o fluxo sanguíneo local, a angiotensina II tecidual é um fator mitógeno que estimula o crescimento e contribui para remodelação dos vasos sanguíneos. O excesso de angiotensina II no tecido pode contribuir para aterosclerose, hipertrofia cardíaca e insuficiência renal e, conseqüentemente, pode ser alvo de terapia medicamentosa para evitar lesão de órgão alvo.(23)

Há três estímulos primários à secreção de renina: 1) transporte reduzido de sódio na porção distal do ramo ascendente da ansa de Henle que limita com a arteríola aferente correspondente (macula densa), 2) depleção de volume sanguíneo na arteríola dos aferente dos glomérulos (mecanismo baroreceptor) e 3) secreção de renina por estímulo do sistema nervoso simpático via adrenorreceptores β . Estes estímulos levam à libertação da renina pelo aparelho justa-glomerular até haver estreitamento adequado da arteríola aferente, aumento do transporte de sódio na porção distal do ramo ascendente da ansa de Henle e bloqueio de recetores β_1 que cessa a libertação de renina.

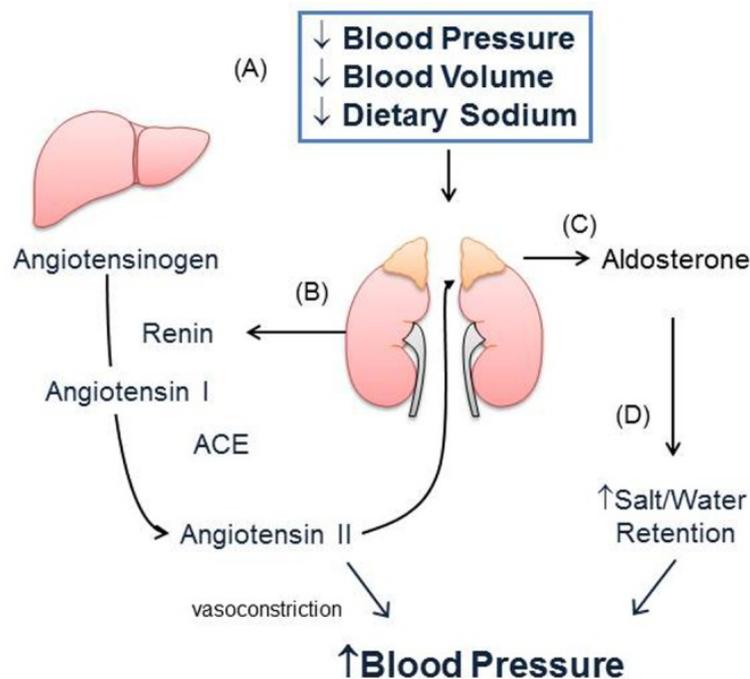


FIGURA 4- O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. EM RESPOSTA A UMA QUEDA NA TA OU INGESTÃO DE SÓDIO (A), A RENINA É SECRETADA PELAS CÉLULAS JUSTAGLOMERULARES DO RIM PARA AUMENTAR OS NÍVEIS DE ANGIOTENSINA II (B). A ANGIOTENSINA II AUMENTA A TENESÃO ARTERIAL POR VASOCONTRIÇÃO SISTÊMICA, ESTIMULANDO A PRODUÇÃO DE ALDOSTERONA PELA GLÂNDULA SUPRARENAL (C) PARA HAVER RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA (D). ACE-ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

ADAPTADO DE MARON BA, LEOPOLD JA. *THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN THE PATHOBIOLOGY OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (2013 GROVER CONFERENCE SERIES). PULM CIRC. 2014;4(2).*

Em resposta à renina há ativação de todo o SRAA, sintetizando a angiotensina II que é um potente vasoconstritor. A angiotensina II vai aumentar sistemicamente a TA e, nos glomérulos, vai estimular preferencialmente a constrição da arteríola eferente, aumentando assim pressão intraglomerular e a TFG. Simultaneamente, vai haver estimulação da secreção de aldosterona nas glândulas supra-renais, que tem como efeito a reabsorção tubular de sódio no túbulo contornado distal dos nefrônios, aumentando ainda mais a volêmia e a TA. Após realizar a sua função, a angiotensina II é convertida em angiotensina III (inativa). (32)

Desta forma, em pessoas saudáveis, este sistema é importante para manter a filtração glomerular e a TA, mesmo com depleção de volume circulante. E quando pelo contrário há excesso de ingestão de sódio, com aumento da sua excreção renal, ocorre uma inativação do SRAA para haver uma eliminação, rápida e eficaz, do sódio do organismo de modo a manter a TA normal.

Na DRC, não ocorre supressão adequada do SRAA na presença de sódio no túbulo distal, levando ao excesso de produção de angiotensina II, sendo o principal desencadeador da hipertensão glomerular. Os efeitos da TA são fisiologicamente protegidos, para não afetarem a microvasculatura renal, pela vasoconstrição proporcional da vasculatura pré-glomerular, na arteríola aferente: assim a carga de pressão transmitida da circulação sistêmica para os capilares glomerulares será diminuída, e a pressão hidrostática glomerular permanece relativamente constante perante mudanças da TA. A falha na resposta de autocontrole resulta em elevação da pressão hidrostática glomerular, hiperfiltração e proteinúria, que pode, em si, ser nefrotóxica. O mecanismo de deterioração da função renal envolve sobrecarga proteica nas células tubulares e mesangiais, levando à indução de inflamação tubulointersticial (através da ativação do complemento e expressão de quimiocinas) e, posteriormente, fibrose com glomeruloesclerose.(15)

Ao nível deste mecanismo fisiopatológico da hipertensão na DRC, pode-se atuar com várias classes de fármacos, nomeadamente os inibidores do sistema, isto é, antagonistas da renina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARA II).(33)

A ação dos inibidores do SRAA na TA parece ser principalmente devido à diminuição da formação de angiotensina II ou inibição da sua ligação aos recetores. Outro efeito desta classe de fármacos é a diminuição da pressão intraglomerular, neste caso, por inibição da constrição da arteríola eferente por bloqueio da ação da angiotensina II, resultando em redução da TFG e por sua vez há redução da proteinúria, normalizando assim hemodinâmica intra-renal. Está demonstrado que o bloqueio do SRAA melhora os *outcomes* da DRC em pacientes com albuminúria, sejam eles diabéticos ou não, e, contribui para a prevenção da microalbuminúria.(34)

Os agentes que bloqueiam o SRAA devem ser os fármacos escolhidos para pacientes com DRC, pois o papel do SRAA na patogénese das doenças cardiovasculares e renais está bem estudado. No entanto, a associação dos dois agentes bloqueadores do SRAA deve ser evitada, pois há a potencialização dos efeitos secundários como a hipercaliémia, hipotensão e insuficiência renal aguda. Pode ocorrer ainda um aumento fisiológico da creatinina sérica até 30% associado a esta terapêutica. No entanto, se houver uma subida de creatinina superior a 30%, ou hipercaliémia resistente, deve-se realizar investigação adicional da causa da HTA. (34) Inibidores de SRAA são contraindicados para uso na gravidez devido ao seu efeito extremamente teratogénico. Além disso, esses agentes não devem ser usados em pacientes com histórico de angioedema.(30)

Os IECA de ação prolongada, por exemplo, trandolapril, lisinopril e benazepril, com apenas uma toma diária, devem ser preferidos, pois estes permitem maior adesão à terapêutica e manter o maior controle da TA. Permitem ainda que o pico da TA ao despertar no início da manhã seja diminuído, reduzindo assim a incidência de eventos cardiovasculares sérios.

Os ARA II como por exemplo, Losartan ou Candesartan, são prescritos aos doentes em substituição dos IECA quando estes estão contraindicados ou têm efeitos secundários indesejáveis. Estudos mostram que os ARA II são tão eficazes como os IECA na redução da proteinúria na DRC.(35)

Outra classe de fármacos disponível para atuar neste mecanismo são os antagonistas de recetores de aldosterona. Quando há bloqueio do SRAA com IECA ou ARA II, ocorre uma supressão incompleta dos níveis séricos de aldosterona, ou “escape de aldosterona”. No início do tratamento, os níveis de aldosterona diminuem, mas aumentam subsequentemente dentro de alguns meses, apesar do tratamento continuado. Esse “escape de aldosterona” está associado ao aumento da excreção de albumina urinária e declínio na TFG.(36) Especialmente importante para combater o “escape de aldosterona” é a combinação de um bloqueador de SRAA com um antagonista de recetor de aldosterona, como espironolactona ou eplerenona, se a TFG estiver acima de 30 ml/min/1,73m².(37)

Os antagonistas do recetor de aldosterona devem ser usados em doses baixas e monitorizados os níveis séricos de potássio durante sua administração. Para controlo dos níveis séricos de potássio com esta terapêutica, deve-se realizar um ajuste de dose do antagonista do recetor de aldosterona ou o uso concomitante de uma terapia diurética de ansa.(36)

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) particularmente os CCBs não-hidropiridínicos, (por exemplo, diltiazem ou verapamil), têm mais efeito anti-proteinúrico e são fármacos anti-hipertensivos muito eficazes. Não atuam diretamente no SRAA, pois o seu mecanismo de ação é principalmente como vasodilatador, conseqüentemente os doentes podem apresentar edema nos membros inferiores devido ao maior efeito de vasodilatação arterial. Essa condição é refratária aos diuréticos, mas melhora ou resolve-se com o uso de um inibidor da IECA ou ARA. A combinação de um CCB com um IECA pode ser mais eficaz em retardar a progressão da DRC, particularmente em pacientes de raça negra.(30)

2.3 HIPERATIVAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

A inervação dos principais componentes estruturais dos rins tem uma rede neural bidirecional para transmitir sinais sensoriais e simpáticos de e para o cérebro. Os nervos eferentes renais regulam o fluxo sanguíneo renal, a TFG, a reabsorção tubular de sódio e água, bem como a libertação de renina e prostaglandinas, que contribuem para a regulação cardiovascular e renal. Os nervos aferentes renais completam sistema de *feedback* através dos núcleos autónomos centrais, onde os sinais são integrados e modulam o fluxo simpático central.(15)

O neurotransmissor do SNS que atua no rim é a noradrenalina, secretada pelos neurónios eferentes. A noradrenalina é agonista dos recetores adrenérgicos α_1 , α_2 e β_1 . No rim, de uma forma resumida, ativação do recetor α_1 da vasculatura resulta em vasoconstrição e aumento da reabsorção de sódio no tubo proximal. Os recetores α_2 têm efeito sinérgico com recetor α_1 no túbulo proximal e regulam também a diurese ao nível do ducto coletor, por inibição da hormona antidiurética. Enquanto a estimulação do recetor β_1 vai resultar em secreção da renina e supressão da secreção de potássio.(38)

Os nervos simpáticos renais desempenham um papel fundamental na regulação da TA e desempenham um papel crucial na patogénese da HTA, uma condição comumente caracterizada pela atividade nervosa simpática renal substancialmente elevada.

O aumento de atividade nervosa simpática renal tem demonstrado contribuir para o aumento da TA através de três mecanismos principais que incluem: [1] um aumento na reabsorção tubular de sódio e água urinária, [2] uma redução do fluxo sanguíneo renal e TFG e [3] secreção da renina a partir do aparelho justaglomerular, ativando o SRAA.

Na DRC, a elevada atividade nervosa simpática renal, no desenvolvimento de HTA, foi demonstrada por: [1] medição direta da atividade nervosa simpática muscular por microneurografia nos doentes em diálise, que manifestam aumento da ativação neuronal consistente com a ativação do SNS; [2] nefrectomia bilateral nos doentes com HTA resistente em diálise, com redução drástica tanto da TA, como da atividade nervosa simpática muscular.(39)

Um outro mecanismo, que é nomeado pelos estudos recentes, sugerem níveis reduzidos de renalase como um potencial fator de contribuição da elevada atividade nervosa simpática

renal. A renalase é uma monoamina oxidase produzida pelos rins que circula no sangue e tem como função a degradação das catecolaminas, levando à diminuição da TA. Os pacientes com DRC e insuficiência renal apresentam níveis significativamente reduzidos de renalase, com uma menor *clearance* das catecolaminas, expondo assim o rim a maiores concentrações de catecolaminas.(40)

Com base nas evidências acima apresentadas, direcionar uma estratégia terapêutica para os nervos simpáticos renais na HTA e na doença renal pode ser uma hipótese a equacionar.

Foi demonstrado que os ARA II e IECA diminuem a atividade nervosa simpática renal em repouso, e simultaneamente a TA, mas não normalizam a TA na DRC. Também há evidências que os agentes simpaticolíticos, como a moxonidina, são eficazes na redução de atividade nervosa simpática renal, porém os efeitos secundários limitam sua aplicação clínica.

Os beta-bloqueantes também mostraram ser eficazes na redução de atividade nervosa simpática muscular, porém não são a primeira linha de tratamento, devido aos seus efeitos secundários, particularmente em pacientes com mais de 60 anos de idade, a menos que o paciente tenha doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cardíaca. Estes agentes demonstraram ainda reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco, enquanto os seus efeitos renoprotetores ainda não estão comprovados.

Os α 1-bloqueantes, por exemplo Doxazosina, podem ser utilizados na hiperplasia benigna da próstata e HTA. O seu mecanismo de ação consiste na inibição do SNS, reduzindo a resistência vascular periférica e, em simultâneo, há relaxamento do musculo liso das vias urinarias, atuando assim em ambas as patologias. Apesar de estar demonstrado que ao nível renal, os α 1-bloqueadores não conseguem retardar a progressão da DRC ou melhorar a proteinúria.(39)

E ainda as estatinas, demonstram reduzir a hiperatividade do SNS e stresse oxidativo, além de reduzir o colesterol. De fato, as estatinas diminuem a atividade dos recetores da Angiotensina II, e suprarregulam a isoforma neuronal do NOS no cérebro. A terapia com estatina, mesmo quando de curta duração, demonstrou reduzir a hiperatividade do SNS, tornando-a numa terapia potencialmente benéfica para doentes com DRC.

Além das estratégias farmacológicas supracitadas, existem intervenções terapêuticas, como a desnervação renal e a estimulação dos baroreceptores carotídeos, que também podem ser utilizadas para reduzir a elevada atividade nervosa simpática renal na DRC.

A desnervação renal tem sido utilizada principalmente para tratar a HTA resistente. Esta técnica consiste em fazer a desnervação seletiva em rim humano no através de cateter endovascular, e aplicação de energia de radiofrequência no lúmen da artéria renal, acedendo assim aos nervos localizados na adventícia das artérias renais. De fato, estudos piloto mostraram resultados promissores: além de reduzir a TA, a desnervação renal também reduziu a produção de renina, aumentou a TFG e reduziu a albuminúria. Embora, num grande ensaio clínico controlado (SYMPPLICITY HTN-3) (29), os pacientes hipertensos tivessem uma redução na TA após a desnervação renal, essa diminuição não foi estatisticamente significativa comparativamente ao grupo de controlo. Portanto a evidência de eficácia desta técnica é atualmente inconclusiva.(42)

Outra intervenção terapêutica para reduzir potencialmente a elevada atividade nervosa simpática renal em pacientes com DRC é a estimulação dos barorreceptores carotídeos, que consiste na implantação cirúrgica de um dispositivo para estimular os barorreceptores. Demonstrou-se que essa técnica causa inibição do SNS e reduz a TA em pacientes hipertensos. No entanto, são necessários mais estudos para investigar os potenciais efeitos benéficos.(43)

2.4 DISFUNÇÃO DO ENDOTÉLIO VASCULAR

O endotélio é um componente que permite a regulação da TA, através de mediadores que atuam localmente. Um dos mediadores vasoativos mais potentes gerados pelo endotélio é o óxido nítrico (NO). O NO é produzido pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) que oxida a L-arginina em L-citrulina. O NO produzido pela isoforma NOS endotelial difunde-se pelas células musculares lisas e causa vasodilatação, pela via da estimulação da guanilato ciclase. De fato, a inibição sistêmica da NOS em indivíduos saudáveis provoca um aumento imediato da TA, reduzindo a vasodilatação mediada pelo NO do endotélio. Além da sua ação como vasodilatador, o NO também desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase vascular, inibindo a agregação plaquetária, a aterosclerose, a proliferação de células musculares lisas e a adesão de leucócitos ao endotélio.(15)

A *asymmetric dimethylarginine (ADMA)* é um inibidor endógeno da enzima NOS, que reduz a síntese de NO e que, quando há o seu aumento, pode resultar em disfunção endotelial, vasoconstrição, aumento da TA e progressão da aterosclerose. Foi comprovado que os níveis séricos de *ADMA* aumentam significativamente, em parte por diminuição da sua excreção renal, em pacientes com DRC, sugerindo que a *ADMA* pode contribuir para HTA, agravamento da aterosclerose e mortalidade destes doentes.

Diversas explicações têm sido propostas para a disfunção endotelial associada à produção deficiente de NO. Sabe-se, ainda, que a atividade do NO também é prejudicada pelo stresse oxidativo, que, frequentemente, está presente na DRC. O stresse oxidativo desnatura o NO em peroxinitrito (ONOO⁻), dissocia a tetraidrobiopterina (BH₄), um cofator necessário para a ação do NO, e estimula, ainda, mediadores pró-inflamatórios, tais como IL-6 e TNF- α , que contribuem para o aumento da TA através de processos inflamatórios que danificam os vasos. Um estímulo potente para a geração de espécies reativas de oxigênio é a angiotensina II. Um outro efeito direto do stress oxidativo é redução da atividade da enzima *Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH)*, que tem a função de degradação de *ADMA*. Esta redução da enzima leva ao aumento da concentração de *ADMA* e logo menor produção de NO, o que promove disfunção endotelial. Outras fontes de stresse oxidativo incluem xantina oxidase e NADPH oxidase.(39,44)

A endotelina-1(ET-1) é, pelo contrário, um potente vasoconstritor endógeno que aparentemente também contribui para o desenvolvimento e progressão da DRC. Foi demonstrado que os pacientes hipertensos com DRC manifestam aumento dos níveis sanguíneos de ET-1 e ET-3, em comparação com indivíduos normais. Por outro lado, os antagonistas dos recetores de endotelina reduzem a TA e a proteinúria em pacientes com

DRC. Nos estudos realizados com fármacos desta classe, verificou-se que têm efeitos adversos inaceitáveis, logo o lugar dos antagonistas da ET-1 no tratamento da HTA em doentes com DRC ainda é discutível.(45)

A patogénese deste mecanismo não é completamente conhecida, assim como a sua interação com outros mecanismos fisiopatológicos. Pelo que, atualmente, ainda não existe terapêutica específica, mas estão a ser identificados diferentes fármacos com algum potencial.

O tratamento com pioglitazona, antidiabético oral, também demonstrou ser benéfico na DRC, uma vez que foi relatado que reduz os níveis circulantes de *ADMA*, que aumenta a concentração do NO central e inibe o estímulo simpático do tronco encefálico. Assim, o tratamento com pioglitazona poderá ser uma terapia promissora para reduzir *ADMA* e hiperatividade simpática na DRC.(30)

São necessárias, ainda, mais pesquisas para identificar terapêuticas farmacológicas viáveis para controlo deste mecanismo fisiopatológico da HTA na DRC.

3. AVALIAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A medição da TA com dispositivo automático e manual, no consultório, tem de ser padronizada e precisa. Para tal, tem de se usar a braçadeira do esfigmomanómetro adequada ao tamanho do braço do doente, repetir as medições em 1 a 2 mim, realizar as medições em ambos os braços e calcular a média. No entanto, o método preferido para confirmar o diagnóstico de HTA é o Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial – MAPA -, obtendo-se o registo das TA durante 24 horas.(46)

O MAPA também permite excluir a hipertensão da bata branca antes de iniciar a terapia farmacológica em pacientes com DRC. Identificando ainda um fenómeno designado de hipertensão mascarada que se define como a TA que é consistentemente elevada nas medições fora do consultório, mas não preenche os critérios de HTA na base das leituras do consultório. E ainda o MAPA permite identificar o grau de variação da TA durante as 24 horas. Estudos sugerem que o registo MAPA prediz melhor os danos nos órgãos alvo e os eventos CV da HTA do que as leituras de TA no consultório.(47)

Pacientes com DRC perdem, muitas vezes, a redução fisiológica noturna de 10 a 20% dos valores de TA sistólica e diastólica. Na DRC avançada, os pacientes podem até ter um aumento na TA noturna, denominado como *riser*, fenómeno este que está associado a progressão da DRC.(30)

Outro método é a monitorização automatizada da TA no domicílio. Está demonstrado que este método pode melhorar a adesão à medicação e, assim, ajudar a reduzir o risco CV.(48)

4. OUTCOMES DO CONTROLO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA DOENÇA RENAL CRÓNICA

A progressão da DRC é definida por uma redução da TFG, que pode ocorrer a uma taxa variável, entre menos de 1 a mais de 12 ml/min por 1,73 m² por ano, dependendo do controlo da HTA, do controlo da proteinúria, da TFG anterior e a doença renal subjacente, incluindo diabetes. (18)

Os valores alvo da terapêutica na HTA tanto na população geral como nos doentes renais crónicos está em contínua discussão. No que diz respeito aos doentes com DRC, os principais objetivos do controlo da HTA é prevenir ocorrência de eventos CV e retardar a progressão da DRC para o estágio 5.

Têm sido realizados vários estudos em doentes renais não diabéticos que não revelaram benefícios na progressão da DRC nas TA alvo mais baixas <130/80 mmHg, em comparação com as tensões convencionais de <140/90 mmHg. No entanto, se os doentes apresentarem proteinúria superior a 1000mg em 24 horas, beneficiam duma redução intensiva da TA para <130/80 mmHg.(15)

O estudo da *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* comparou entre as TA média convencionais 103-107mmHg (apx. 140/90 mmHg) e TA média intensiva 92-98 mmHg (apx. 130/80 mmHg), em 840 doentes com doenças renais diversas, tendo-se concluído que há benefício significativo da TA média intensiva apenas nos doentes com TFG média de 39ml/min/1,73m² e nos doentes com proteinúria superior a 500mg em 24 horas.(49)

O *African American Study of Kidney Disease (AASK)* incluiu mais de 1.000 pacientes com TFG entre 20 e 65 ml/min/1,73m² com albuminúria em dois grupos de valores de TA, i.e.,140/82 vs.128/77 mmHg, verificando-se, em 4 anos, que o declínio da TFG desde os valores iniciais não diferiu significativamente entre ambos os grupos.(50)

Outro estudo *Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN 2)* incluiu pacientes com proteinúria superior a 1000mg em 24h, distribuídos aleatoriamente nos grupos de controlo da TA alvo convencional (diastólico <90 mmHg) ou intensificada (sistólico / diastólico <130/80 mmHg), não tendo havido benefício adicional da terapêutica intensificada da TA alvo, mesmo em pacientes com proteinúria.(51)

No entanto, recentemente foi publicado o *Systolic Pressure Intervention Trial (SPRINT)* que foi desenhado para testar os benefícios de TA sistólica alvo abaixo de 120 mmHg em comparação com <140 mmHg em pacientes não diabéticos com mais de 55 anos de idade.

Aproximadamente 28%, dos incluídos no ensaio, tinham DRC de base em estádios 3-4, num total de 9361 participantes. Do estudo resultaram evidências de que a TA sistólica alvo deve estar mais próximo de 120 do que 140 mmHg. Uma vez que o *SPRINT* mostrou que o tratamento intensivo da TA sistólica alvo de <120 mmHg reduziu em 19%, em comparação com o grupo de TA alvo <140 mmHg, a probabilidade de desenvolver síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca ou acidente vascular cerebral, tendo reduzindo, ainda, a taxa de mortalidade por outras causas. No entanto, o controlo intensivo da TA não se mostrou eficaz para travar a progressão da DRC, sendo estes resultados consistentes com estudos prévios. Os pacientes idosos com DRC têm muito mais probabilidade de desenvolver ou morrer de doença cardiovascular do que morrer do desenvolvimento de uma DRT. Portanto, a descoberta de que o tratamento intensivo da TA alvo reduz o risco de doenças cardiovasculares é uma estratégia valiosa para o clínico aumentar a taxa de sobrevivência em pacientes com DRC.(52)

Tem de se considerar ainda que há um aumento do risco de eventos adversos graves, nomeadamente, hipotensão, alterações eletrolíticas e lesão renal aguda, para a TA alvo de <120 mmHg. Pode ser prudente monitorizar os pacientes para evitar declínios agudos da função renal e individualizar, especialmente em indivíduos idosos, a TA alvo. Para evitar efeitos adversos da terapêutica devem-se atender a fatores específicos como co-morbidades existentes, a idade avançada e a medicação concomitante em doentes polimedicados.(53)

As *guidelines* de hipertensão recentemente atualizadas, em 2017, pela *AHA/ACC*, defendem o controlo intensivo da TA alvo em hipertensos com DRC estabelecida, sendo recomendada TA alvo de <130/80 mmHg. Estas *guidelines* baseiam-se nos resultados positivos da redução de eventos CV e mortalidade por outras causas em participantes *SPRINT* com DRC. As mesmas *guidelines* sugerem que o tratamento anti-hipertensivo deve ser baseado na avaliação do risco global da Doença Cardiovascular Aterosclerótica combinado com os valores de TA, podendo esta estratégia prevenir maior número de eventos CV em comparação com o tratamento baseado apenas nos valores de TA.(9)

No entanto, as *guidelines* do *European Society of Cardiology* e *European Society of Hypertension (ESH/ESC)* de 2018 mantêm a recomendação duma TA alvo <140/80 mmHg para hipertensos com DRC, bem como *guidelines* mais antigas, nomeadamente o *Eighth Joint National Committee (JNC-8)* e o *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI)*. (17,54)

A HTA é uma das principais causas de doença no mundo, estimando-se que, em 2010, 1,39 bilhões de pessoas sofriam de HTA e que em 2025 venham a ser aproximadamente 1,56 bilhões de pessoas afetadas. Em Portugal a prevalência da HTA situa-se nos 26,9%.

A HTA crónica provoca lesões vasculares ao nível da circulação renal que vão precipitar desenvolvimento da nefroangiosclerose hipertensiva. Sendo a HTA tão prevalente, a nefrosclerose hipertensiva, é um dos diagnósticos mais comuns no rim. A progressão para DRC é mais provável nos doentes de raça negra, nos pacientes com grandes elevações de TA e nos doentes com doença renal previamente subjacente.

A incidência exata nos estádios pré dialise da DRC não é ainda bem conhecida. Estima-se que afete 25-35% em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos de idade, tendo em conta que o aumento da esperança de vida tem como consequência, também, um aumento natural da incidência e da prevalência de DRC. As principais causas da DRC apontadas são a DM e a HTA, seguidas da glomerulonefrite crónica e da doença renal poliquística autossómica dominante que levaram a uma deterioração lenta e irreversível da função renal.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da bibliografia atual sobre a fisiopatologia da HTA na DRC com breve referencia à fármacos que atuam nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, a partir de publicações mais relevantes dos últimos 10 anos.

Medições de TA com o MAPA fornecem uma melhor avaliação da HTA na DRC, permitindo identificar a alta variabilidade da TA que está frequentemente associada ao aumento do risco de eventos CV e danos em órgãos alvo, incluindo a progressão da DRC.

Na DRC, a co-morbilidade mais comum é a HTA, sendo que esta aumenta significativamente com o declínio da função renal. A desregulação de um ou vários mecanismos implicados no controle da TA, leva ao seu aumento com posterior declínio da TFG.

Os principais mecanismos identificados no desenvolvimento da HTA na DRC são: o comprometimento da excreção de sódio ao nível renal, levando à retenção de água no organismo e aumento de VLEC, o que leva o aumento do débito cardíaco e da TA. Para contrariar este mecanismo é fundamental escolha de diurético apropriado, sendo recomendado nos estádios 1 a 3 da DRC, os diuréticos tiazídicos e nos estádios 4 e 5, os diuréticos da ansa.

O SRAA é altamente regulado por volume sanguíneo circulante e deveria estar frenado quando há retenção de sódio renal e aumento do VLEC. No entanto, este mecanismo na HTA não é suprimido adequadamente, levando ao excesso de produção de angiotensina II, e por sua vez, da aldosterona. Existem três classes de fármacos que nos permitem bloquear o SRAA nomeadamente os antagonistas da renina, IECA e ARA II e, ainda, os antagonistas do recetor da aldosterona. Podem, ainda, ser usados os CCBs não-hidropiridínicos os quais têm mais efeito anti-proteinúrico e são fármacos anti-hipertensivos muito eficazes, sendo o seu mecanismo de ação principalmente como vasodilatador.

Outros dois mecanismos identificados no desenvolvimento da HTA na DRC são o aumento da atividade do SNS, (cuja contribuição para a regulação da TA é imprecisa, uma vez que os níveis circulantes de catecolaminas fornecem apenas uma estimativa aproximada da atividade do SNS) e a redução dos agentes vasodilatadores como oxido nítrico e prostaglandinas. Ambos os mecanismos ainda não está bem compreendidos e não têm terapêutica específica eficaz: Os beta-bloqueadores devem que ser utilizados preferencialmente em pacientes com cardiopatia isquémica ou insuficiência cardíaca, enquanto que os bloqueadores alfa-adrenérgicos e os vasodilatadores diretos devem ser reservados para um subgrupo específico de pacientes com DRC, resistentes aos agentes primários.

A HTA é o principal fator de risco modificável para doença CV e insuficiência renal. O valor ótimo TA alvo mais adequada para prevenir a progressão da DRC continua a ser uma questão de debate, apesar dos resultados dos ensaios clínicos recentes apontarem para uma TA mais próxima de 120 mmHg, salvaguardando os efeitos adversos associados às terapêuticas.

Pela revisão bibliográfica e de acordo com as *guidelines* de 2017 e 2018 de *AHA/ACC* e *ESH/ESC*, verificou-se que, quando há o controlo intensivo da TA alvo, em 19% dos pacientes, no *SPRINT*, há uma diminuição das doenças CV e de morte por outras causas. Nestes doentes, não se verificou a diminuição da progressão da DRC, porém o controlo intensivo da TA alvo aumentar a sobrevida destes doentes.

Ao longo do trabalho, identificara-se divergências nas recomendações terapêuticas de acordo com os mecanismos subjacentes da HTA na DRC sendo, portanto, necessários mais estudos de modo a poder haver uma intervenção mais eficaz. Será, ainda, importante considerar uma abordagem da terapêutica mais particularizada para cada doente renal, de acordo com a sua TA e co-morbilidades.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradecer à Dr.^a Catarina Romãozinho pela orientação e pela sua disponibilidade. Ao Prof. Doutor Rui Alves expresso o meu profundo agradecimento pela orientação, pelo entusiasmo no ensino da Medicina e pela sua entrega a esta profissão. Foram sem dúvida, uma inspiração!

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e aos seus professores, ao CHUC e aos seus profissionais que têm a paciência de diariamente nos transmitir conhecimento.

A minha família, em especial aos meus pais e irmão um enorme obrigada por acreditarem sempre em mim e naquilo que faço, assim como todos os ensinamentos de vida. Espero que esta etapa, que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir todo o carinho e apoio incondicional que me oferecem todos os dias.

A todos os meus colegas de curso agradeço pelo companheirismo e amizade, assim como a partilha de desafios, conhecimentos, épocas de exames e queimas das fitas durante estes seis anos! Em especial, agradeço à Isabel, Manuel, João Nuno, João, Inês, Catarina, Sandra Pedro e Mariana que me apoiaram incansavelmente em todas as etapas deste percurso.

À Coimbra por tudo que me deu!

*

Obrigada a todos,

Olga Tkachuk

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Health Day 2013 - Hypertension. A Global Brief on Hypertension. 2013
2. Mills; KT, Xu; Y, Zhang; W, Bundy; JD, Chen; C-S, Kelly; TN, et al. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. HHS Public Access. 2015;88(5):950–7.
3. Macedo ME, Ferreira RC. Direção-Geral da Saúde [Internet]. A Hipertensão Arterial em Portugal. 2016 [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.dgs.pt/pagina.aspx?ur=1>
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal; 2018 39(33):3021–104.
5. Mensah GA, Moran AE, Roth GA, Narula J. The Global Burden of Cardiovascular Diseases, 1990-2010. Global Heart [Internet]. 2014;9(1):183–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.008>
6. Fundação Portuguesa Cardiologia. Hipertensão [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 10]. Available from: <http://www.fpcardiologia.pt>
7. Toto RD. Defining Hypertension. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2018 Sep 21;2(5148):CJN.05350418. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.05350418>
8. Halac E. Hypertension: from basic research to clinical practice, Volume 2 [Internet]. Vol. 956. 2017. 383 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293830>
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary [Internet]. Hypertension. 2017. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/HYP.0000000000000066>
10. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int [Internet]. 2016;94(3):567–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>
11. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health. 2008;8.
12. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. Nephron. 2016;134(1):25–9.
13. Macário F, Filipe R, Carvalho MJ, Galvão A, Lopes JA, Amoedo M, et al. Sociedade

- Portuguesa de Nefrologia [Internet]. Relatório anual 2017. 2017 [cited 2019 Jan 20]. Available from: http://www.spnefro.pt/tratamento_da_doenca_renal_terminal/2018/tratamento_da_irc/305
14. Sandilands EA, Dhaun N, Dear JW, Webb DJ. Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;76(4).
 15. Dalgleish T, Williams JMG., Golden A-MJ, Perkins N, Barrett LF, Barnard PJ, et al. Chronic Renal Disease. Rosenberg P, Kimmel ML, editors. Vol. 136, *Journal of Experimental Psychology: General*. Elsevier; 2014. 163-195 p.
 16. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005;67(6):2089–100.
 17. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2013 Aug;62(2):201–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263861300680X>
 18. Collins AK, Rosenberg ME, Kimmel PL. Chapter 5 - Clinical Assessment and Management of Chronic Kidney Disease Across its Stages. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *MEBT-CRD*, editors. San Diego: Academic Press; 2015. p. 43–54. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124116023000056>
 19. Sternlicht H, Bakris GL. The Kidney in Hypertension. *Medical Clinics* [Internet]. 2017;101(1):207–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.001>
 20. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of Hypertension in CKD. *Advances in Chronic Kidney Disease* [Internet]. 2015;22(2):88–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2014.09.004>
 21. Huan Y, Cohen DL, Townsend RR. Chapter 14 - Pathophysiology of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *MEBT-CRD*, editors. San Diego: Academic Press; 2015. p. 163–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124116023000147>
 22. Rosario; R, Wesson; Donald. Primary hypertension and nephropathy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* [Internet]. 2006;15(1062–4821):130–4. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00041552-200603000-00007>
 23. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th editi. McGraw-Hill Education - Europe; 2015. 3000 p.

24. Eriksen BO, Stefansson VTN, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC Nephrology*. 2017;1–9.
25. Jr JTW, Agodoa LY, Appel L, Cushman WC, Taylor AL, Obegdegbe GG, et al. New Recommendations for Treating Hypertension in Black Patients: Evidence and/or Consensus? *NIH Public Access*. 2010;56(5):801–3.
26. Soi V, Yee J. Sodium Homeostasis in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2017;24(5):325–31.
27. D'Elia L, Cappuccio FP, Iacone R, Russo O, Galletti F, Strazzullo P. Altered renal sodium handling and risk of incident hypertension: Results of the Olivetti Heart Study. *PLoS One*. 2017;12(2):1–11.
28. Thijssen S, Kitzler TM, Levin NW. Salt: Its Role in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(1):18–26.
29. Sinha AD, Agarwal R. Thiazide Diuretics in Chronic Kidney Disease. 2015;
30. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Current Hypertension Reports* [Internet]. 2018 Aug 11;20(8):64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-018-0864-0>
31. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: A complicated triangle. *PLoS One*. 2016;11(7):1–13.
32. Santos PCJL, Krieger JE, Pereira AC. Renin-Angiotensin System, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications. *Journal of Pharmacological Sciences* [Internet]. 2012;120(2):77–88. Available from: <http://japanlinkcenter.org/DN/JST.JSTAGE/jphs/12R03CR?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
33. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet J*. 2007;369(9568):p1141-1232.
34. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco M V., Choi MJ, Mattrix-Kramer H, et al. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Advances in Chronic Kidney Disease*. [Internet]. 2018;(1). Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.010>
35. Velasquez MT. Chapter 52 - Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *Chronic Renal Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2015. p. 634–45. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124116023000524>
36. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(3):542–

- 51.
37. Epstein M. Reduction of cardiovascular risk in chronic kidney disease by mineralocorticoid receptor antagonism. *Lancet Diabetes Endocrinology* [Internet]. 2015;3(12):993–1003. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00289-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00289-2)
 38. Sata Y, Head GA, Denton K, May CN, Schlaich MP. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Frontiers in Medicine*. [Internet]. 2018;5(March). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2018.00082/full>
 39. Kaur J, Young BE, Fadel and PJ. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017 Aug 2;18(8):1682. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1682>
 40. Desir G V., Wang L, Peixoto AJ. Human renalase: A review of its biology, function, and implications for hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*. [Internet]. 2012;6(6):417–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2012.09.002>
 41. Shipman KE. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *Annals Clinical Biochemistry*. 2014;51(5):621.
 42. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9756):1903–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62039-9)
 43. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2011;58(7):765–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.008>
 44. Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-dependent and -independent vascular function in advanced chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(10):1588–94.
 45. Goligorsky MS. Chapter 15 - Chronic Kidney Disease and Vascular Endothelium. In: Kimmel PL, Rosenberg ME, editors. *Chronic Renal Disease* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2015. p. 170–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124116023000159>
 46. Hamrahian Seyed Mehrdad. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current Hypertension Reports*. 2017;

47. Pengo MF, Ioratti D, Bisogni V, Ravarotto V, Rossi B, Bonfante L, et al. In patients with chronic kidney disease short term blood pressure variability is associated with the presence and severity of sleep disorders. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;42(5):804–15.
48. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: Meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Hypertension*. 2013;31(3):455–68.
49. J.C. P, S. A, J.M. B, T. G, L.A. H, L.G. H, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: The modification of diet in renal disease study. *Annals of Internal Medicine*. [Internet]. 1995;123(10):754–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L25344691>
50. Wright JT, Bakris G, Greene T, Appel LJ, Cheek D, Douglas-baltimore JG, et al. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease. *Jama* [Internet]. 2002;288(19):2421–32. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4856/JOC20772.pdf>
51. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9463):939–46.
52. Chen WCW, Baily JE, Corselli M, Diaz M, Sun B, Xiang G, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Nov 26;373(22):2103–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1511939>
53. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. [Internet]. 2017;28(9):2812–23. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017020148>
54. Whelton P, Williams B. The 2018 European Society ofCardiology/ European Society ofHypertension and 2017 American College ofCardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines. *JAMA* [Internet]. 2018;320(17):1749. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYP.%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29671535>