

# Hipertensão Renovascular: Casuística de uma Consulta de Nefrologia Pediátrica

## Renovascular Hypertension: Case Series from an Outpatient Paediatric Nephrology Unit

Clara Gomes<sup>1</sup>, Carolina Cordinhã<sup>2</sup>, Carmen do Carmo<sup>2</sup>, Clara Gomes<sup>2</sup>, António Jorge Correia<sup>2</sup>

1. Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

2. Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Acta Pediatr Port 2018;49:43-7

DOI: 10.21069/APP.2018.10617

### Resumo

**Introdução:** A hipertensão arterial em idade pediátrica é geralmente secundária e potencialmente tratável, sendo que 3%-10% desta população tem hipertensão renovascular. Este trabalho teve como objetivo avaliar as manifestações clínicas, tratamento e evolução dos doentes com este diagnóstico.

**Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo dos casos de hipertensão renovascular admitidos na consulta de nefrologia pediátrica de um hospital de nível III, de janeiro de 2006 a junho de 2016.

**Resultados:** Incluíram-se nove doentes (seis do género masculino, idade média no diagnóstico  $6,7 \pm 2$  anos). O diagnóstico de hipertensão arterial foi feito em contexto de cefaleias num doente, má progressão ponderal noutra, e nos sete restantes que estavam assintomáticos, em avaliação de rotina. Dois tinham patologia sistémica (neurofibromatose tipo I e arterite de Takayasu). A ecografia renal com Doppler identificou estenose da artéria renal em 88,9% dos casos e a angiografia em 100% dos oito casos em que foi realizada (estenose bilateral num doente). Em dois doentes a hipertensão arterial foi controlada farmacologicamente. Nos outros sete, por manutenção da hipertensão arterial (três com hipertensão arterial grave, apesar de quatro fármacos), realizaram-se procedimentos de revascularização (angioplastia em cinco e reimplantação da artéria em dois). Na evolução, três colocaram stent, três complicaram com trombose da artéria renal e nefrectomia. Na última avaliação (média de seguimento de 2,8 anos), três estavam sem terapêutica anti-hipertensora.

**Discussão:** Saliencia-se a importância da avaliação sistemática da pressão arterial na criança pois a hipertensão arterial, mesmo grave, pode ser assintomática. A hipertensão renovascular necessita, frequentemente, de vários procedimentos terapêuticos invasivos, não isentos de risco. A investigação etiológica e a intervenção precoces podem retardar a progressão da doença renal e modificar o prognóstico.

**Palavras-chave:** Criança; Hipertensão; Hipertensão Renovascular

### Abstract

**Introduction:** Hypertension in children is usually secondary and potentially treatable; 3%-10% of this population have renovascular hypertension. The authors aimed to assess the clinical features, treatment and outcome of a group of children with this diagnosis.

**Methods:** We performed a retrospective descriptive study of renovascular hypertension cases seen in paediatric nephrology consultations in a level III hospital between January 2006 and June 2016.

**Results:** Nine patients were included (six male, mean age at diagnosis of renovascular hypertension  $6.7 \pm 2$  years). The diagnosis of hypertension was made in the context of headache in one patient, slow weight gain in another, and routine assessment in the other seven, who were asymptomatic. Systemic disease was identified in two patients (type I neurofibromatosis and Takayasu arteritis). Renal Doppler ultrasound identified renal artery stenosis in 88.9% of cases and angiography in 100% of the eight performed (unilateral in seven).

In two patients hypertension was pharmacologically controlled. Due to persistence of hypertension in the other seven (three with severe hypertension despite taking four drugs), revascularisation procedures were performed: angioplasty in five and artery reimplantation in two. During clinical evolution, three underwent stent implantation and three had renal artery thrombosis and nephrectomy. At the last assessment (mean follow-up of 2.8 years), three patients were not taking antihypertensive treatment.

**Discussion:** We emphasise the importance of systematic measurement of blood pressure in children, since even severe hypertension may be asymptomatic. Renovascular hypertension often requires various invasive therapeutic procedures that are not without risk. Aetiological investigation and early intervention can slow the progression of renal disease and modify the prognosis.

**Keywords:** Child; Hypertension; Hypertension, Renovascular

## Introdução

A hipertensão arterial (HTA) atinge 1%-5% da população em idade pediátrica.<sup>1-3</sup> Define-se pela presença de valores de pressão arterial sistólica ou diastólica iguais ou superiores ao percentil 95 para a idade, género e percentil estatural, em pelo menos três medições, em ocasiões diferentes.<sup>2,4</sup> Quando não diagnosticada e tratada atempadamente, contribui para o desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares e poderá associar-se a significativa morbimortalidade devido às lesões de órgãos-alvo.<sup>2,4</sup> A HTA primária é mais frequente nos adolescentes e adultos (75%) e é um diagnóstico de exclusão. Associa-se a história familiar positiva de HTA, excesso de peso ou obesidade. A HTA secundária é mais frequente nas crianças pré-pubertárias, sobretudo até aos 10 anos de idade (98%) e, destas, aproximadamente 3%-10% têm hipertensão renovascular (HTRV).<sup>3</sup> Neste grupo etário é a segunda causa de HTA, a seguir às patologias do parênquima renal.<sup>2,5</sup>

O mecanismo fisiopatológico subjacente à HTRV envolve a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e depende da presença ou ausência de rim contralateral funcionante. Na presença de isquemia renal, ocorre hipersecreção de renina pelo rim afetado, que acelera a conversão de angiotensina I em angiotensina II e aumenta a secreção da aldosterona pelas glândulas suprarrenais. O resultado é uma vasoconstrição marcada mediada pela angiotensina e uma retenção de sódio e água induzida pela aldosterona. Quando o rim contralateral é funcionante, este não só diminui a produção de renina como consegue manter a euvolemia pela ocorrência de uma diurese compensatória. O resultado é uma HTA mediada pela renina e angiotensina. Nos casos de atingimento bilateral ou atingimento de rim único funcionante, a hipervolemia mediada pela aldosterona e os efeitos vasopressores da angiotensina II atuam na manutenção da pressão de perfusão renal e consequentemente diminuem a libertação de renina. A HTA neste caso resulta predominantemente da hipervolemia. Se o fluxo sanguíneo renal for restabelecido atempadamente, os valores da pressão arterial podem normalizar rapidamente. Contudo, se a hipoperfusão persistir, os valores da pressão arterial podem não normalizar, mesmo após o restabelecimento do fluxo sanguíneo devido, provavelmente, à presença de lesões vasculares secundárias irreversíveis e/ou do parênquima renal.<sup>6</sup>

A HTRV pode associar-se a algumas doenças congénitas (hipoplasia arterial, neurofibromatose, síndromes de Turner, de Marfan e de Williams) mas a doença renovascular adquirida é a mais comum, sobretudo a

estenose da artéria renal por displasia fibromuscular (75%-95%).<sup>1,5,7</sup> Outras formas adquiridas incluem vasculites sistémicas (arterite de Takayasu, poliartrite nodosa, doença de Kawasaki), síndrome médio-aórtico, coarctação sub-ístmica, compressão extrínseca por tumores (neuroblastoma, tumor de Wilms), trauma vascular, trombose da artéria renal, entre outras.<sup>1,6,7</sup>

A HTRV na maioria dos casos é assintomática, mas pode manifestar-se com má progressão estato-ponderal ou sob a forma de complicações graves, nomeadamente encefalopatia hipertensiva ou insuficiência cardíaca congestiva.<sup>5,6</sup> Na criança com HTA a abordagem diagnóstica inicial deve excluir as causas mais frequentes, ou seja, a coarctação da aorta e a doença parenquimatosa renal.<sup>7</sup> O diagnóstico de doença renovascular deve ser evocado perante HTA no estágio II e/ou refratária com história familiar negativa, assimetria renal não explicada por outra patologia ou aumento significativo dos valores da creatinina sérica após início da terapêutica com inibidores da enzima conversora de angiotensina.<sup>5,8</sup>

A angiografia renal é o meio de diagnóstico de eleição.<sup>2,5,9</sup> Contudo, dado ser um exame invasivo, é habitual a realização prévia de outros exames de imagem vascular como a ecografia renal com Doppler, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).<sup>5,6,10</sup>

O controlo farmacológico da HTA nos casos de estenose da artéria renal é difícil, ainda que associando vários fármacos, sendo frequente a necessidade de realizar procedimentos de revascularização (endovasculares ou cirúrgicos).<sup>7-10</sup>

Pretendeu-se com este estudo caracterizar as manifestações clínicas, tratamento e evolução de um grupo de crianças com o diagnóstico de HTRV.

## Métodos

Procedeu-se à análise retrospectiva e descritiva dos processos clínicos das crianças e adolescentes com HTRV admitidos na consulta de nefrologia pediátrica de um hospital universitário de nível III, entre janeiro de 2006 e junho de 2016.

A definição de HTA utilizada foi a estabelecida na *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents*, em 2004. Foram avaliados parâmetros demográficos (género, idade no diagnóstico e na última avaliação), o motivo de referenciação para a consulta, a forma de apresentação, a investigação realizada, os procedimentos terapêuticos e os resultados imediatos e a médio prazo. Os dados recolhidos foram tratados estatisticamente através do programa SPSS® Statistics, versão 21.0.

## Resultados

Foram incluídos neste estudo nove doentes (seis do sexo masculino). A média de idades no diagnóstico de HTRV era de  $6,7 \pm 2$  anos (mínimo 2,8 anos, máximo 15,2 anos). Sete doentes estavam assintomáticos e foram identificados em avaliação de rotina, um apresentava clínica de cefaleias e o outro má progressão estado-ponderal. Todos tinham valores médios de pressão arterial acima do percentil 99.

Na admissão, quatro doentes apresentavam um ou mais sinais de repercussão de órgão-alvo: um proteinúria, três hipertrofia do ventrículo esquerdo (valor de *z-score* da espessura da parede do ventrículo esquerdo, ajustada à idade e superfície corporal, superior a 2), dois retinopatia hipertensiva e um enfartes medulares a nível dorsal condicionando paraparésia espástica.

Em seis doentes documentou-se aumento dos valores da renina ativa plasmática (1,4 a 2,2 vezes o valor estabelecido como normal para a idade) e em quatro da aldosterona (1,2 a 2,9 vezes o valor normal). Num doente com hiperaldosteronismo hiperreninémico, coexistiam alterações sugestivas de síndrome de Bartter (alcalose metabólica hipoclorémica, hipocaliemia e hiponatremia).

A suspeita de estenose da artéria renal foi sugerida por ecografia com Doppler em oito doentes e por cintigrafia renal com prova de captopril em um. Todos realizaram angio-TC ou angio-RM. Oito foram submetidos a angiografia que confirmou o diagnóstico. Numa criança a angio-TC mostrou estenose pré-oclusiva imediatamente após o óstio da artéria renal, pelo que não reunia condições para tratamento endovascular, e foi dispensada a angiografia. Em oito casos a estenose era unilateral (quatro à direita, um dos quais com rim único funcional, e quatro à esquerda).

Dois doentes apresentavam patologia sistémica: neurofibromatose tipo I já conhecida e arterite de Takayasu diagnosticada na investigação subsequente. Em quatro confirmou-se displasia fibromuscular no exame anatomo-patológico da artéria renal (três doentes submetidos a nefrectomia e um a reimplantação cirúrgica da artéria).

Após o diagnóstico de HTRV, foi possível controlar farmacologicamente a HTA em dois doentes (um com enalapril e outro associando a este fármaco a nifedipina). Os restantes, por manutenção de HTA (três com crise hipertensiva) apesar de associação de dois a quatro fármacos (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e/ou vasodilatadores de ação central), foram submetidos a procedimentos de revascularização. Cinco realizaram angioplastia e dois reimplantação cirúrgica

da artéria devido à inexistência de anatomia arterial que permitisse a realização de angioplastia. Três doentes submetidos a angioplastia necessitaram posteriormente de colocação de *stent* por agravamento da HTA. Dois destes, um no pós-procedimento sob terapêutica anti-trombótica e outro, com rim único funcional, um ano depois, sob anti-agregação (clopidogrel e ácido acetilsalicílico) complicaram com trombose da artéria renal e necessidade de nefrectomia. Dos dois doentes submetidos a cirurgia de reimplantação, ocorreu também um caso de trombose arterial irreversível no pós-operatório imediato. O tempo médio de seguimento na consulta de nefrologia pediátrica foi de 2,8 anos, tendo os doentes na última avaliação uma idade média de 9,3 anos (mínimo 2,7 anos, máximo 18 anos). Neste período, três doentes (um submetido a angioplastia, outro a reimplantação cirúrgica e outro após nefrectomia por trombose) suspenderam medicação por normalização dos valores tensionais. Os restantes, apesar de apresentarem melhoria, mantiveram necessidade de terapêutica anti-hipertensiva.

A criança com enfartes medulares manteve sequelas neurológicas graves (paraparésia espástica e bexiga neurogénica) e a outra com trombose em rim único ficou em diálise.

## Discussão

A HTRV é uma causa grave e potencialmente tratável de hipertensão arterial na idade pediátrica, responsável por menos de 1% dos casos de pré-hipertensão ou HTA no estágio I, podendo atingir uma prevalência de 5%-10% nos doentes com HTA no estágio II ou HTA refratária.<sup>2,4,11</sup> Na amostra estudada foi evidente a amplitude de idades ao diagnóstico, que pode ser explicada pela sintomatologia muito inespecífica e pela variabilidade etiológica.<sup>7</sup> À semelhança do descrito na literatura, aproximadamente dois terços das crianças com HTRV não apresentavam nenhum sintoma sugestivo de HTA, sendo esta detetada em avaliação de rotina. No entanto, apesar de não ter sido a clínica de apresentação, três doentes evoluíram com crise hipertensiva, o que demonstra a potencial gravidade desta condição. Nesta faixa etária, a estenose da artéria renal pode resultar de várias patologias e, em alguns casos, pode associar-se a processos inflamatórios sistémicos.<sup>7</sup> Neste estudo, a principal etiologia identificada foi a displasia fibromuscular, de acordo com o esperado.<sup>1,5,7</sup>

Nos doentes com suspeita de HTRV, o diagnóstico de estenose da artéria renal implica uma avaliação analítica e um estudo imagiológico cuidadosos.<sup>5,7-10</sup> A sensibili-

dade da ecografia renal com Doppler na estenose da artéria renal, estimada em 84%-100% dos casos, sugeriu o diagnóstico em 89% dos doentes deste estudo.<sup>5,6,8</sup> Os principais fatores que limitam a deteção de estenose da artéria renal por este exame são a falta de cooperação da criança, a interposição gasosa intestinal, a presença da estenose em artérias renais acessórias e o facto de ser um método dependente do operador.<sup>7,10</sup>

A cintigrafia renal com ácido dimercaptossuccínico (DMSA) ou mercaptoacetilglicina (MAG 3) é um método não invasivo que complementada com prova de captopril, pode contribuir para o diagnóstico da HTRV, ao identificar zonas com redução da perfusão após administração do inibidor da enzima de conversão.<sup>5,7,8</sup>

A angio-RM e a angio-TC podem ser usadas como métodos de diagnóstico, mas apresentam limitações na avaliação de pequenos segmentos acessórios ou artérias intrarrenais e necessitam de ser realizadas sob anestesia em crianças que não cooperam. A angio-TC pode demonstrar espessamentos das paredes arteriais, mesmo quando o lúmen tem aparência normal.<sup>8,12</sup> A angio-RM é uma técnica associada a custos elevados e não está disponível em muitos centros.

Assim, apesar de a angiografia renal convencional permanecer o método *gold standard* para o diagnóstico da estenose da artéria renal e caracterização da lesão, tendo detetado alterações em 100% dos casos em que foi efetuada no presente estudo, devem ser valorizadas alterações nos exames mais acessíveis e menos invasivos. Se os resultados forem inconclusivos e permanecer uma elevada suspeita clínica, é recomendada a realização da angiografia.<sup>7-9</sup>

As medidas terapêuticas devem ser individualizadas, atendendo às características da lesão vascular, à gravidade da HTA e às particularidades de cada criança. As opções terapêuticas incluem medidas farmacológicas e vários métodos de revascularização, como evidenciado nos casos apresentados.<sup>7,10</sup>

A terapêutica médica (medidas gerais e farmacológicas) é sempre necessária e deve ser mantida enquanto decorre a avaliação do doente. Em crianças com doença renovascular, a monoterapia geralmente não é suficiente para atingir um controlo tensional adequado (no presente estudo, apenas foi possível num caso) e a combinação precoce de fármacos é necessária.<sup>13</sup>

A terapêutica endovascular, particularmente a angioplastia renal percutânea é o tratamento *standard*, mesmo em lesões graves. Permite a melhoria ou cura em mais de 50% dos casos, ainda que algumas crianças necessitem de mais do que uma intervenção (60% dos doentes submetidos a angioplastia necessitam de novo procedimento para colocação de *stent*). A presença de

lesões extensas (com mais de 10 mm), múltiplas, bilaterais ou intraparenquimatosas são achados que predizem uma má resposta à angioplastia.<sup>14</sup>

É frequente uma elevada taxa de estenose residual após angioplastia com necessidade de re-intervenção. Segundo os dados da literatura, a angioplastia com *stent* apresenta uma menor taxa de reestenose do que a angioplastia isolada (17% vs 26%, respetivamente;  $p < 0,001$ ).<sup>15</sup> Contudo, não existem evidências científicas que sugiram que este benefício técnico se traduza em melhores resultados clínicos, relativamente à manutenção, lentificação da perda ou melhoria da função renal.<sup>15</sup> A revascularização cirúrgica está indicada nos casos de insucesso da angioplastia ou quando a anatomia arterial não permite a realização deste procedimento, como nos casos dos doentes com pequenas artérias renais (< 4 mm), com artérias renais ramificadas ou quando a lesão estenótica é extensa ou junto ao óstio. A técnica de revascularização mais utilizada é a re-implantação da artéria renal, sendo esta re-implantada diretamente na aorta, noutro vaso renal ou esplâncnico.<sup>8,13</sup> Outros procedimentos cirúrgicos podem ser necessários, como a nefrectomia de rim atrófico ou com trombose arterial como complicação dos procedimentos de revascularização (três casos nesta série).<sup>13</sup>

Apesar das elevadas taxas de sucesso relatadas nas intervenções de revascularização, a HTA pode persistir, como documentado nesta amostra, embora na maioria dos casos de menor gravidade. Diversos estudos longitudinais demonstram que mesmo após se ter conseguido atingir valores de pressão arterial dentro de limites considerados normais, permanece o risco de ocorrência de complicações de órgãos-alvo e decorrentes da técnica, o que exige o seguimento a longo prazo destas crianças.<sup>5,8,13</sup>

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- A hipertensão de etiologia renovascular é geralmente assintomática e o diagnóstico é muitas vezes incidental. Pode estar associada a manifestações clínicas tão inespecíficas como a má progressão estato-ponderal como verificado num dos casos da amostra.
- A angiografia renal é o método *gold standard* para avaliar a suspeita de hipertensão renovascular.
- A hipertensão renovascular é geralmente refratária à terapêutica farmacológica, exigindo frequentemente procedimentos de revascularização.
- As lesões graves de órgãos-alvo podem ser difíceis de recuperar, mesmo após a normalização dos valores da pressão arterial.
- O diagnóstico e tratamento atempados e adequados da hipertensão arterial são fatores preditores do bom prognóstico das crianças com esta patologia.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Correspondência

Clara Joana Ferreira Dinis Gomes  
claragomes.ped@gmail.com  
Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu,  
Avenida Rei D. Duarte, 3504-509 Viseu, Portugal

**Recebido:** 05/01/2017

**Aceite:** 27/07/2017

### Referências

1. Marc B. Lande. "Systemic Hypertension", in Kliegman R, Stanton B, St Gene J, Schor N. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
3. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension* 2012;60:1047-54.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
5. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* 2010;23:1159-69.
6. Ilivitzki A, Glzman L, Lopez Alfonso R, Ofer A, Beck Razi N, Rotman Shapira M. Sonographic evaluation of renovascular hypertension in the pediatric population: Atate-of-the-art. *J Clin Ultrasound* 2017;45:282-92.
7. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren C, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet* 2008;371:1453-63.
8. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2020-45.
9. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1048-78.
10. Tullus K. Renal artery stenosis: Is angiography still the gold standard in 2011? *Pediatric Nephrol* 2011;26:833-7.
11. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* 2015;169:272-9.
12. Trautmann A, Roebuck DJ, McLaren CA, Brennan E, Marks SD, Tullus K. Non-invasive imaging cannot replace formal angiography in the diagnosis of renovascular hypertension. *Pediatr Nephrol* 2017;32:495-502.
13. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953-62.
14. Van der Niepen P, Rossignol P, Lengelé JP, Berra E, Sarafidis P, Persu A. Renal artery stenosis in patients with resistant hypertension: Stent it or not? *Curr Hypertens Rep* 2017;19:5.
15. Noory E, Sritharan K, Zeller T. To stent or not to stent? Update on revascularization for atherosclerotic renovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:45.