

Artigo

Hipertensão arterial em crianças e adolescentes: ênfase sobre as estratégias terapêuticas

Luiza Ghizoni^{1, #}, Simone Rolim Fernandes Fontes Pedra¹, Fernanda Marciano Consolim-Colombo^{2, 3}

¹*Ambulatório de Hipertensão na Criança e Adolescente, Departamento de Cardiopatia Congênita, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.*

²*Departamento de Hipertensão, Tabagismo e Nefrologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.*

³*Departamento de Hipertensão, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.*

Resumo. A Hipertensão arterial (HA) em crianças e adolescentes é um problema frequente que tem alto impacto na saúde cardiovascular e frequentemente está associada a fatores de risco potencialmente modificáveis. Classicamente, seu diagnóstico é baseado nas medidas de pressão arterial (PA) de consultório, considerando-se valores de normalidade estipulados de acordo com idade, sexo e altura. Entretanto, novas técnicas de aferição da PA têm trazido informações do controle pressórico fora do consultório. A monitorização ambulatorial da pressão arterial tem sido utilizada de forma crescente na população pediátrica, demonstrando ter maior acurácia para o diagnóstico da HA e da correlação com a presença de lesão em órgão alvo. Essa monitorização também evidencia os diferentes comportamentos da PA nas 24 h, como os fenótipos de HA mascarada e de HA do jaleco branco. A HA primária prevalece como etiologia principal, sobretudo em pacientes assintomáticos, acima dos 6 anos, obesos e com história familiar de HA. O tratamento consiste em modificações no estilo de vida associadas, ou não, às medicações. A terapia anti-hipertensiva é, atualmente, indicada para pacientes: sintomáticos, não responsivos a MEV, com HA estágio II, com presença de LOA, com doença renal crônica ou diabetes. Sugere-se, como primeira linha de tratamento, os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos. As diretrizes mais recentes discutem a associação de diferentes anti-hipertensivos em baixas doses como alternativa à monoterapia em doses máximas.

Palavras-chave: hipertensão arterial, síndrome metabólica, pediatria, crianças, obesidade.

Recebido em 22 de Setembro de 2022; Aceito em 12 de Outubro de 2022.

Hypertension in children and adolescents: focus on therapeutic strategies

Abstract. Hypertension in children and adolescent is a frequent problem that has a high impact on cardiovascular health and is often associated with potentially modifiable risk factors. Its diagnosis is based on ambulatory blood pressure (BP) measurements, considering normality values stipulated according to age, sex and height. However, new BP measurement techniques have provided information on blood pressure control outside the clinic. Ambulatory blood pressure monitoring has been increasingly used in the pediatric population, demonstrating to have greater accurate for diagnosing hypertension and the correlation with the presence of target organ damage. This monitoring can also show masked hypertension and white coat phenotype. Primary hypertension is the most prevalent etiology, especially in asymptomatic patients, older than 6 years, obese and with family history of hypertension. The treatment consists of lifestyle modifications associated of not with pharmacotherapy. Antihypertensive therapy is currently indicated for: symptomatic patients, unresponsive to SEM, stage II AH, presence of target organ damage, chronic kidney disease or diabetes. Drugs that act on renin-angiotensin-aldosterone system, calcium channel blockers and diuretics are suggested as first-line treatment. More recent authorities discuss the association of different antihypertensive drugs at low dose as an alternative to monotherapy at maximum dose.

Keywords: hypertension, metabolic syndrome, pediatrics, children, obesity.

[#]Autor de correspondência. E-mail: luizangpereira@gmail.com.

1. Introdução

É bem estabelecida a associação entre hipertensão arterial (HA) e risco cardiovascular e, além disso, é evidente que os malefícios precoces dessa doença já podem ser demonstrados na população pediátrica e entre os adolescentes^{1,2}.

Estudos populacionais evidenciam que, aproximadamente, de 2 a 5% das crianças em idade escolar têm HAS, e 16% são portadoras de pressão arterial (PA) elevada, previamente denominada pré-hipertensão^{3,4}. Dentre os adolescentes, a epidemiologia é mais alarmante. Estudos brasileiros e a Sociedade Brasileira de Hipertensão estimam que 11% dos adolescentes sejam hipertensos. A ausência de sintomas faz com que muitos destes casos não sejam diagnosticados e, dentre os pacientes com a doença já diagnosticada, a adesão ao tratamento é ruim⁵.

Alguns dos fatores que colaboram para sua alta prevalência são: história familiar positiva; baixo peso ao nascer, peso atual e IMC elevados, alto consumo de sódio, sedentarismo, resistência insulínica e hiperatividade do sistema simpático. Sendo que, muitas destas variáveis são modificáveis^{1,6,7}.

2. Investigação, diagnóstico e classificação

Para o diagnóstico de HAS na infância e adolescência, é fundamental que o método de mensuração da PA seja acurado. Ela deve ser medida, até os 3 anos, com o paciente calmo e em decúbito dorsal, ou, a partir dessa idade, na posição sentada. Em todos os casos, deve-se utilizar técnica e manguito adequados⁸.

Os parâmetros de normalidade da PA para faixa etária pediátrica estão estabelecidos com base na sua distribuição em percentis para sexo, idade e estatura, de acordo com a atualização de 2017. Nessa atualização, para elaboração das curvas, foram excluídas as crianças e os adolescentes com sobrepeso e obesidade, compreendendo-se o efeito do excesso de peso na elevação da PA^{9,10}.

Em consultório, para crianças até 13 anos de idade, estabelece-se como PA normal aquela que é abaixo do percentil 90, para os respectivos sexo, idade e estatura. Após os 13 anos, esse valor fica mais simples, pois os valores abaixo de 120/80 mmHg são considerados normais, independentemente de sexo, idade ou altura^{9,10}.

Portanto, HA é definida quando os valores da PA sistólica, ou diastólica, encontram-se acima do percentil 95, para crianças até 13 anos, ou maiores que 130/80 mmHg, em adolescentes acima dos 13 anos. A PA deve ser aferida em três ocasiões diferentes e em condições adequadas de mensuração. A denominação de “PA elevada” é dada quando a PA encontra-se na faixa de percentil entre 90 e 95, ou de valores da PA entre 120/80 mmHg e 130/80 mmHg^{9,10}.

Uma ferramenta amplamente utilizada para diagnóstico e acompanhamento em pacientes adultos, e com crescente utilização e importância na população pediátrica, é a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Esse método torna mais acurado o diagnóstico de HA, através da avaliação de medidas da PA realizadas num período de 24 h. Consideram-se diversas análises, tais como: média da pressão Sistólica e Diastólica nos períodos total, sono e vigília; percentual de PAs

elevadas (> p95) e que o paciente tem ao longo do dia (carga de PA); variabilidade diurna e noturna com o percentual de descenso noturno. Outro aspecto favorável dessa técnica advém da melhor correlação entre os valores da PA (obtidos através da MAPA) e as lesões em órgãos alvo (LOA). Essa técnica, quando comparada com os valores obtidos em consultório, demonstra melhora no acompanhamento e na avaliação do controle da doença^{11,12}.

A MAPA viabiliza a diferenciação do comportamento da PA nas 24 h e permite a detecção dos diferentes fenótipos da HAS, tais como “hipertensão do jaleco-branco” e “hipertensão mascarada”. O primeiro fenótipo é definido como o aumento da PA exclusivamente durante as avaliações médicas e, consequentemente, pela manutenção de pressões normais fora desse ambiente. Já o segundo, consiste nos casos em que o paciente apresenta PA normal durante as consultas, porém, tem valores aumentados fora do consultório¹². A hipertensão mascarada é extremamente relevante em algumas populações específicas, como obesos, renais crônicos, diabéticos e pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos¹³⁻¹⁶.

As principais limitações do uso da MAPA na população pediátrica decorrem de dois fatores. Um deles é a ausência de valores de referência para pacientes abaixo de 5 anos, e o outro diz respeito ao fato de que os valores usados para os critérios classificatórios, ou de referência, estão baseados em populações europeias, na sua maioria caucasianos¹¹.

Após estabelecer o diagnóstico de HA, deve-se proceder com sua classificação de acordo com a gravidade: HA estágio I e HA estágio II. Além disso, a severidade do diagnóstico é correlacionada com as lesões de órgão alvo (LOA) e com o risco cardiovascular¹⁷. Quanto à classificação: na HAS estágio I, os níveis da PA mantêm-se entre o percentil 95 e o percentil 95 +12 mmHg (de p95 até p95+12); na HAS estágio II, os níveis da PA ultrapassam o percentil 95 +12 mmHg⁹. Anteriormente, valores da MAPA foram utilizados para classificar a severidade da HA. Assim, a denominação da HA estágio I era aplicada para pacientes com média de PA acima do p95 e carga pressórica entre 25 e 50%; a HA estágio II era aplicada quando a carga era superior a 50%. Contudo, a carga pressórica baseada na MAPA não se correlacionou à LOA em pacientes com HA primária, sendo, portanto, excluída da recomendação atual¹². A Tabela 1 apresenta os critérios diagnósticos e a classificação de HA em pediatria.

Além de determinar a gravidade, deve-se prosseguir com a investigação etiológica (HA primária ou secundária), com avaliação de LOA e das comorbidades relacionadas à obesidade. A determinação de possíveis etiologias secundárias tem base na anamnese e no exame físico completos, avaliando: possíveis sintomas relacionados; fatores gestacionais e perinatais; histórico e hábitos alimentares; sono; atividade física; sistemas cardiovascular, renal, urológico e metabólico; história familiar e uso crônico de medicações; sinais vitais; dados antropométricos; diferença de pulso e da PA entre os membros superiores e inferiores; estigmas sindrômicos; alterações oculares; pele; nariz; orofaringe; tórax; abdome; genital e extremidades^{9,10}.

Crianças e adolescentes maiores de 6 anos, com história familiar de HA, com sobrepeso ou obesidade, sem nenhum achado

Tabela 1 - Critérios diagnósticos e classificação de HA em pediatria.

Categoria	PA em consultório		Recomendações AHA 2022 ²	
	< 13 anos	≥ 13 anos	< 13 anos	≥ 13 anos
Normotensos	< p95	< 130/80	< p95	MÉDIA DE PA: < 125/75 – período TOTAL < 130/80 – período de VIGÍLIA < 110/65 – período do SONO
Jaleco Branco	≥ p95	≥ 130/80	< p95	
Hipertensão mascarada	< p95	< 130/80	≥ p95	MÉDIA DE PA: ≥ 125/75 – período TOTAL ≥ 130/80 – período de VIGÍLIA ≥ 110/65 – período do SONO
Hipertensão	≥ p95	≥ 130/80	≥ p95	
Hipertensão estágio 1	p95 a p95 + 12 mmHg	130/80 – 139/89	Não se aplica	
Hipertensão estágio 2	> p95 + 12 mmHg	≥ 140/90	Não se aplica	

sugestivo na anamnese e no exame físico, não requerem uma extensiva avaliação de causas secundárias. Nos demais pacientes, a investigação etiológica deve ser guiada pelas suspeitas originadas na avaliação clínica⁹.

Dentre os exames complementares, devem ser realizados, para todos os pacientes: função renal, eletrolitos, hemograma, urina 1 e perfil lipídico. O ultrassom (US) de rins e vias urinárias deve ser indicado para todos os pacientes abaixo de 6 anos, ou para aqueles com função renal ou urina 1 alterados. Para os pacientes com obesidade, acrescenta-se na investigação inicial: hemoglobina glicada, transaminases e ácido urico. Os demais exames de investigação de causas secundárias, como US doppler de artérias renais ou metanefrinas urinárias, devem ser solicitados conforme direcionamento da suspeita clínica^{9,10,22}.

É recomendável a realização de ecocardiograma transtorácico em todos os pacientes pediátricos hipertensos, a fim de avaliar hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), como LOA⁹. Nesse sentido, a diretriz americana não menciona avaliação oftalmológica de retinopatia hipertensiva, pois tem em vista a ausência de evidência dessas alterações em estudos pediátricos, exceto em casos de hipertensão maligna ou emergência hipertensiva. Quanto à microalbuminúria, pela ausência de estudos pediátricos, essa avaliação também não é sugerida. Contudo, pela vasta evidência da correlação de microalbuminúria como um marcador de lesão renal associado à HA na população adulta, a diretriz europeia mantém a recomendação, adotando como valor normal inferior a 30 mg/g de creatinina em amostra isolada de urina, ou inferior a que 20 mcg/min em urina de 24 h²³.

Hipertensão primária é o diagnóstico predominante nas crianças e adolescentes com HA, especialmente naqueles com idade acima dos 6 anos, com obesidade associada e com história familiar importante¹⁸. As consequências fisiopatológicas da obesidade, em especial do acúmulo de gordura visceral, são múltiplas e convergem para a disfunção endotelial¹⁹. Afinal, a inflamação crônica subclínica e o aumento da atividade simpática são alterações precoces e presentes na obesidade²⁰. Além disso, essas consequências atuam em importantes vias metabólicas e em

diferentes mecanismos celulares, os quais estão sendo elucidados recentemente, incluindo o aumento da atividade simpática²¹.

O conjunto dessas alterações leva à disfunção endotelial e ao posterior comprometimento da estrutura vascular. Como consequência, o aumento da pressão arterial pode ser detectado em faixas etárias cada vez mais precoces. Apesar da crescente evidência dos impactos da hipertensão, da obesidade e do sedentarismo no envelhecimento vascular em pediatria e, também, com redução da complacência e com espessamento médio-intimal, a avaliação direcionada através do US doppler não é recomendada. Ainda assim, os estudos são heterogêneos, têm importantes limitações metodológicas e não há pontos de corte e normatização de condutas frente às alterações²⁴.

Enfim, as comorbidades associadas à HA, tais como dislipidemia, alterações no metabolismo da glicose, hiperuricemia, sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono, também devem ser avaliadas, investigadas e adequadamente tratadas²⁵⁻²⁷.

3. Tratamento

3.1. Alvo terapêutico

O objetivo do tratamento é alcançar PA abaixo do percentil 90 para sexo, idade e estatura do paciente, e, no caso de maiores de 13 anos, abaixo de 130/80^{9,10}. Além disso, para pacientes renais crônicos com proteinúria, o alvo da PA é ainda mais rigoroso, abaixo do percentil 50, pela evidência de que tal medida reduz a progressão da doença renal²⁸. Para os renais crônicos sem proteinúria, o alvo da PA é abaixo do percentil 75²³.

3.2. Modificações no estilo de vida e tratamentos adjuvantes

A abordagem terapêutica inicial, comum a todos os pacientes com evidência de HA, é baseada em medidas não farmacológicas. Nesse caso, estimula-se o paciente e sua família a modificarem os hábitos de vida não saudáveis, os quais contri-

buem para a manutenção da PA elevada e incremento do risco cardiovascular.

Mudanças nos hábitos alimentares são fundamentais, tanto para pacientes com sobrepeso e obesidade quanto para aqueles com peso normal mas com hipertensão. A evidência científica, de que intervenções dietéticas reduzem a PA, são robustas, especialmente na redução do consumo de sal^{29,30}. A dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), a mais recomendada, consiste em, além do sódio, reduzir: gorduras totais e saturadas, carne vermelha, açúcares, leite e derivados. Além do estímulo à ingestão adequada de: potássio, magnésio, cálcio, proteínas e fibras, com ênfase nas frutas, verduras, grãos, peixe, aves e castanhas³¹. As modificações alimentares realizadas na infância, além de reduzirem a PA, têm se mostrado eficazes na manutenção desses bons hábitos na idade adulta³².

O segundo pilar do tratamento não medicamentoso para HA é constituído pela redução do sedentarismo, com limitação do tempo de televisão, de videogame e estímulo à prática de atividades físicas. Uma revisão de nove estudos em que a intervenção consistiu no aumento da prática de atividade física para as crianças e adolescentes, avaliando os impactos na PA, sugere 40 min de atividade física, de intensidade moderada a vigorosa, pelo menos de três a cinco vezes por semana³³. Estudos nacionais estimam que 60 a 80% das crianças e dos adolescentes sejam sedentários³⁴. As recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), para aqueles entre 6 e 19 anos, são de 60 min diários de atividade física com intensidade ao menos de uma caminhada^{35,36}.

Além disso, práticas como intervenções motivacionais, meditação, ioga e práticas de respiração, também são descritas como medidas que podem colaborar com a redução da PA.

Contudo, essas práticas não devem ser adotadas como opção terapêutica isolada³⁷⁻³⁹.

É fundamental, também, a abordagem familiar em seus hábitos e a ênfase de que, globalmente, são esses que devem ser modificados. Isso significa que a responsabilidade não é somente do paciente, mas, sim, de toda a sua família, corroborando para que essas medidas sejam sustentadas ao longo do tempo. Outras medidas que também devem ser orientadas são: limitação do consumo de cafeína e a não utilização de álcool e cigarro.

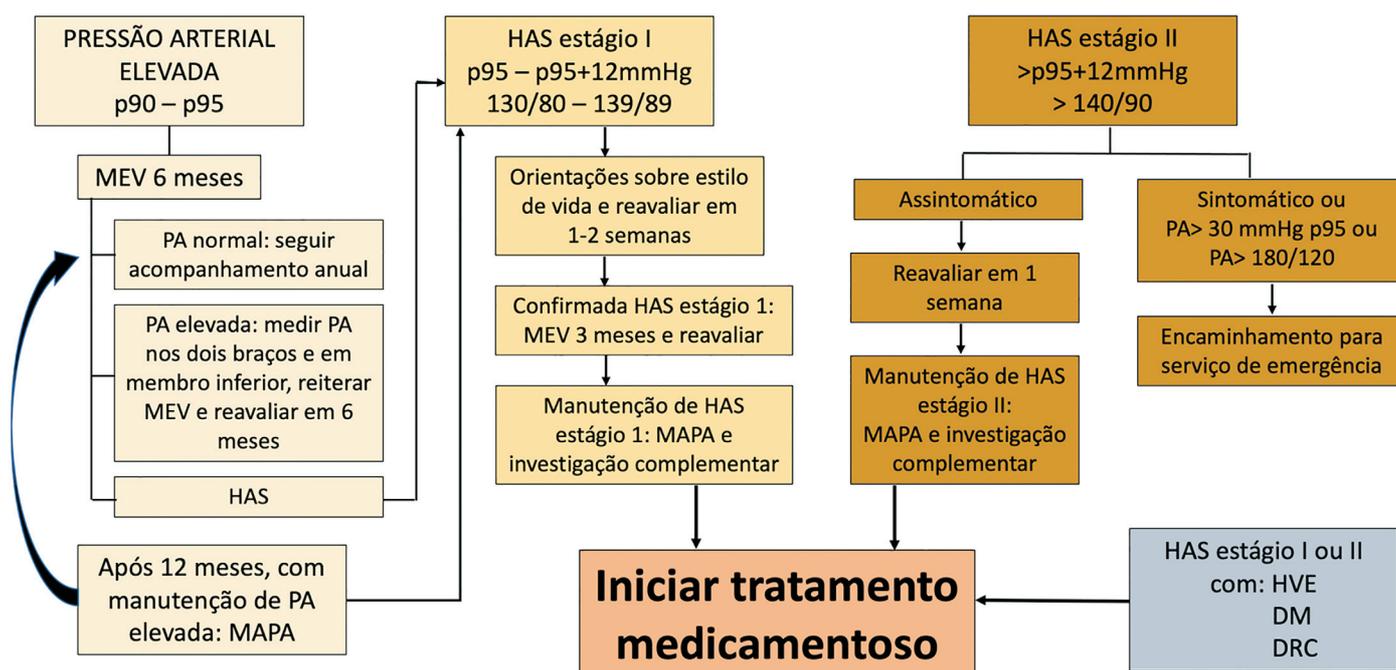
3.3. Tratamento medicamentoso: quem, quando e com quais medicações

Devem iniciar com medicamentos anti-hipertensivos os pacientes: que se mantêm hipertensos após 3 a 6 meses de tratamento não farmacológico, hipertensos estágio II ao diagnóstico, sem fator etiológico modificável (como a obesidade), com presença de LOA, bem como portadores de doença renal crônica e portadores de diabetes ou hipertensão sintomática^{9,10,23}. A Fig. 1 apresenta a abordagem inicial de acordo com a severidade da HA.

A escolha da medicação deve levar em consideração: a etiologia da hipertensão, as contraindicações, os potenciais efeitos colaterais e a disponibilidade da medicação. A primeira linha de tratamento para HA em crianças e adolescentes consiste em: inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), bloqueadores de canal de cálcio (BCC) e diuréticos tiazídicos. Exceto na presença de contraindicações, IECA ou BRA são, habitualmente, a primeira escolha, especialmente em pacientes com proteinúria, doença renal crônica ou diabetes.

Deve-se destacar que os inibidores do SRAA têm potencial teratogênico e sua prescrição não deve ser feita em

Figura 1 - Abordagem terapêutica inicial de acordo com a severidade da HA.



adolescentes com potencial de engravidar. Os beta-bloqueadores, e demais classes de anti-hipertensivos (vasodilatadores diretos, alfa-bloqueadores, agentes de ação central e diuréticos poupadores de potássio), ficam reservados para situações específicas ou, na ausência de controle da PA, para serem utilizados após associação de pelo menos duas medicações de primeira linha⁹.

Considerando a fisiopatologia hiperdinâmica da hipertensão arterial em crianças e adolescentes, os betabloqueadores

poderiam ser drogas de escolha, com potencial de compor a primeira linha de tratamento. Contudo, as ressalvas quanto a sua utilização podem ser decorrentes de dois fatores: da heterogeneidade de eficácia entre os diferentes beta-bloqueadores e da carência de estudos comparativos entre classes utilizando beta-bloqueadores com melhor performance. De qualquer modo, destacam-se o Carvedilol e Metoprolol como beta-bloqueadores de escolha. A Tabela 2 apresenta os principais anti-hipertensivos de administração oral utilizados em pediatria.

Tabela 2 - Principais anti-hipertensivos de administração oral utilizados em pediatria.

Classe	Medicamento	Idade	Posologia	Comentários
IECA	Captopril	Neonatos	Inicial: 0,1 a 0,5 mg/kg/dose – 3x/dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 450 mg/dia	Contraindicações: gestação e angioedema
	Enalapril	> 1mês	Inicial: 0,08 mg/kg/dia a 5 mg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 40 mg/dia	Efeitos adversos comuns: tosse, cefaleia, tontura e astenia Efeitos adversos graves: hipercalemia, LRA, angioedema e toxicidade fetal
	Lisinopril	> 6 anos	Inicial: 0,07 mg/kg/dia – 1x ao dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 40 mg/dia	
BRA II	Losartana	> 6 anos	Inicial: 0,7 mg/kg/dia a 50 mg/dia – 1x/dia Máx: 1,4 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	Contraindicações: gestação Efeitos adversos comuns: cefaleia e tontura
	Valsartana	> 6 anos	Inicial: 1,3 mg/kg/dia a 40 mg/dia – 1x/dia Máx: 2,7 mg/kg/dia ou 160 mg/dia	Efeitos adversos graves: hipercalemia, LRA, toxicidade fetal
	Candensartana	> 1 ano	Inicial: 0,02 mg/kg/dia a 8 mg/dia – 1x/dia Máx: 0,6 mg/kg/dia ou 32 mg/dia	
	Omesartana	> 6 anos	Inicial: 10 mg/dia – 1x/dia Máx: 40 mg/dia	
BCC	Anlodipino	> 1 ano	Inicial: 0,1 a 0,3 mg/kg/dia – 1x ao dia Máx: 10 mg/dia	Efeitos adversos comuns: rubor facial, edema periférico e tontura.
	Nifedipino LP	> 1 mês	Inicial: 0,2 a 0,5 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 3 mg/kg/dia ou 120 mg/dia	Efeitos adversos graves: angioedema
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	> 1 mês	Inicial: 1 mg/kg/dia – 1x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	Contraindicações: anúria Efeitos adversos: tontura, hipocalcemia, hiponatremia, dislipidemia, pancreatite e icterícia colestática
	Clortalidona	> 1 mês	Inicial: 0,3 mg/kg/dia – 1x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	> 1 mês	Inicial: 1 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 3,3 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	Atenção com associação com IECA ou BRA pelo risco de hipercalemia
Beta-bloqueadores	Propranolol	Neonatos	Inicial: 1 a 2 mg/kg/dia – 2 a 3x/dia Max: 4 mg/kg/dia ou 640 md/dia	Efeitos adversos: aumento da resistência insulínica, bradiaritmias, broncoespasmo
	Carvedilol	> 3 meses	Inicial: 0,05 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 1 mg/kg/dia ou 50 mg/dia	
		> 1 ano	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	
	Metoprolol	> 1 ano	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dose – 2x ao dia Máx: 6 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	
	Atenolol	> 2 anos	Inicial: 0,5 a 1 mg/kg/dia – 1 a 2x/dia Máx: 2 mg/kg/dia ou 100 mg/dia	
Alfa agonista central	Clonidina	> 12 anos	Inicial: 2 a 5 mcg/kg/dose – 3x/dia Max: 10 mcg/kg/dose ou 0,8 mg/dose	Efeitos adversos: sonolência, bradicardia, efeito rebote sobre a HA após suspensão
Vasodilatadores	Hidralazina (oral)		Inicial: 0,7 a 1 mg/kg/dose – 4 a 6x/dia Máx: 7,5 mg/kg/dia ou 200 mg/dia	Efeitos adversos: taquicardia, edema periférico

Estudos pediátricos de longo prazo que avaliam segurança e eficácia dos anti-hipertensivos, são limitados, assim como são limitadas as evidências científicas comparando as diferentes classes de tratamento e os estudos cujos desfechos incluem risco cardiovascular. À luz do conhecimento atual, não há diferença significativa na eficácia de reduzir a PA entre as classes, havendo um aparente melhor desempenho dos IECA⁴⁰⁻⁴².

Habitualmente, a terapia medicamentosa é iniciada com um agente anti-hipertensivo em dose baixa. O paciente deve ser avaliado com intervalo de duas a quatro semanas para ajustar a dose até que a PA obedeça aos alvos estabelecidos. A diretriz americana, bem como o manual de orientações do departamento de nefrologia pediátrica da SBP, recomendam monoterapia até que se atinja a dose máxima ou a presença de efeitos-colaterais⁹. O consenso europeu, de publicação recente, sugere combinações estratégicas de diferentes classes e em baixas doses, a fim de otimizar mecanismos de ação, principalmente em pacientes com HAS estágio II, com LOA ou causas secundárias de HA, seguindo a tendência já apresentada em diretrizes nacionais e internacionais de HA em adultos²³.

4. Hipertensão renovascular e renal parenquimatosa

A principal causa de HA secundária na infância são as doenças renais parenquimatosas, seguida pela hipertensão renovascular que, somadas, representam de 30 a 70% dos casos^{43,44}.

A hipertensão por causa renal parenquimatosa tem origem em múltiplos fatores, sendo seus pilares principais as alterações de excreção de sódio e água e a redução do fluxo sanguíneo renal (com ativação do SRAA). Considera-se, neste grupo, tanto as causas de lesão renal aguda, glomerulopatias e tubulopatias, quanto a doença renal crônica, cada uma com seus próprios mecanismos fisiopatológicos⁴⁵⁻⁴⁸.

A apresentação clínica é variável. Há pacientes assintomáticos, apenas com hipertensão arterial ao exame físico. Outros podem manifestar sintomas de uremia e complicações relacionadas a doença renal crônica, (como fraqueza por anemia, ou alterações do metabolismo mineral e ósseo), sem esquecer das glomerulopatias que, a depender da etiologia, podem apresentar-se com hipertensão, edema, oligúria, hematuria, proteinúria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia.

O tratamento consiste em abordagem especializada com foco no manejo da doença de base e do equilíbrio metabólico do paciente. Além do uso de anti-hipertensivos, cujo alvo é o bloqueio do SRAA e tem como ressalva a potencial piora da função renal e hipercalemia, que devem ser rigorosamente monitorizadas¹⁶. É recomendável, também, que os pacientes portadores de DRC, mesmo com PA normal em consultório, sejam avaliados com MAPA anual⁴⁹.

A hipertensão renovascular é responsável por aproximadamente 5% dos casos de HA na infância e adolescência. Nos adultos, a principal causa são as lesões ateroscleróticas, porém, em pediatria, o perfil etiológico modifica-se, prevalecendo a displasia fibromuscular. Outras causas importantes são relacionadas tanto com síndromes, como na neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa, quanto à vasculites, citando-se a arterite de Takayasu. Outras etiologias menos frequentes são: compressão

extrínseca, por tumores, por exemplo, ou associadas a irradiação; cateterização prévia da artéria umbilical ou com complicação cirúrgica da anastomose vascular em pacientes transplantados⁵⁰.

A suspeita clínica deve surgir em pacientes com as seguintes características: níveis bastante elevados de PA (estágio II ou com lesão em órgãos alvo); difícil controle através de duas ou mais medicações; eventualmente, sintomáticos pela hipertensão; diagnóstico de síndromes que possam estar associadas, como as previamente citadas; sinais de vasculites ou insulto vascular prévio; e, por último, queda abrupta da taxa de filtração glomerular estimada após início de bloqueadores do SRAA. Ocasionalmente, a suspeita surge em emergência hipertensiva, com crises convulsivas, acidente vascular cerebral ou sintomas de insuficiência cardíaca. No exame físico, por sua vez, pode haver sopro abdominal e, laboratorialmente, pode haver hipocalcemia e aumento da renina plasmática⁵¹.

A investigação pode ser iniciada através de ultrassonografia, com doppler de artérias renais e evidência de aumento de velocidade de pico sistólico (VPS). A sensibilidade e especificidade do teste são em torno de 63-90% e 68-95%, respectivamente. Pacientes com alta suspeição clínica podem ser submetidos a angiogramia ou angiorressonância abdominal com reconstrução vascular, ambos com sensibilidade e especificidade equivalentes. Ainda assim, o teste padrão ouro para o diagnóstico é a arteriografia. A cintilografia renal com DMSA ou MAG3, antes e após administração de inibidor da ECA, também é um método não invasivo potencial para diagnóstico, porém, na prática, seus resultados nem sempre são conclusivos, não sendo habitualmente recomendados⁵².

O tratamento consiste em revascularização cirúrgica ou percutânea, sendo a última considerada uma estratégia mais segura em pediatria, porém, com índices de reintervenção não negligenciáveis⁵³. O manejo clínico da HA em situações não emergenciais pode ser realizado com BCC, beta-bloqueadores, vasodilatadores diretos ou alfa-agonistas de ação central. Os diuréticos devem ser utilizados somente em combinação com alguma das classes mencionadas, pois seu uso em monoterapia está relacionado ao aumento de renina e conseqüentemente da PA. Por sua vez, os bloqueadores do SRAA devem ser prescritos com parcimônia e estão contraindicados em estenose de artéria renal bilateral ou em rim único. Contudo, apesar destas ressalvas, seu uso em dose baixa tem mostrado-se seguro e eficaz, fazendo parte do arsenal terapêutico na maioria dos pacientes^{54,55}.

5. HA endócrina

As causas endócrinas são responsáveis por 0,05-6% dos casos de HA secundária. Dentre elas, destacam-se o feocromocitoma, alterações tireoidianas, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hiperplasia adrenal congênita, distúrbios do cálcio (hipercalcemia) e algumas síndromes genéticas raras associadas à disfunção endócrina^{56,57}.

O feocromocitoma desenvolve-se a partir de células cromafins da glândula suprarrenal ou como paragangliomas do sistema autonômico simpático, ambas extra adrenais. A apresen-

tação clínica clássica é através da tríade: hipertensão esporádica, cefaleia e sudorese. A hipertensão sustentada também pode estar presente. Outros sintomas associados são: ansiedade, rubor facial, distúrbios visuais, dor abdominal, náusea, vômitos e perda ponderal. O tumor pode ser esporádico ou ter herança genética, tais como: síndrome de von Hippel-Lindau, neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (NEM-2) e neurofibromatose. A investigação deve ser iniciada com a pesquisa de metanefrinas plasmáticas e urinárias e complementada por exames de imagem abdominal. O tratamento cirúrgico deve ser indicado brevemente e seu manejo anestésico é desafiador, sendo indicado bloqueio alfa-adrenérgico, seguido de beta-bloqueadores⁵⁸⁻⁶¹.

A síndrome de Cushing, também conhecida como hiperkortisolismo, tem como principal etiologia a exposição excessiva aos tratamentos com glicocorticoide ou hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), sendo que as causas de aumento da produção endógena desses hormônios são raras na infância. Clinicamente, o paciente apresenta face arredondada, rubor facial, pletora, acne, obesidade centrípeta, estrias, atrofia e fraqueza muscular, entre outras alterações. O diagnóstico e o tratamento cirúrgico precoces são fundamentais para reduzir morbimortalidade e, também, observa-se risco de manutenção de HA em crianças, a despeito do tratamento⁶².

O hiperaldosteronismo também pode ser causa de HÁ, com aumento da retenção hidrossalina pelo túbulo contorcido distal, associado à alcalose metabólica e à hipocalcemia. A aldosterona pode estar elevada em vigência da ativação do SRAA ou, primariamente, com os demais componentes deste sistema suprimido (hiporreninemia). Nessa circunstância, exames de imagem da glândula suprarrenal devem ser solicitados para avaliação da possibilidade de tumor. Frente à suspeição de causa endócrina para HA, investigação e tratamento devem ser realizados em centro especializado⁶³.

6. HA secundária à coarctação de aorta

Causas cardiovasculares, com ênfase para coarctação de aorta (CA), também fazem parte do grupo de diagnósticos diferenciais a serem considerados em pacientes hipertensos.

A coarctação de aorta é definida por estreitamento da aorta torácica descendente, situada tipicamente na região do istmo aórtico, que corresponde ao local entre a emergência da artéria subclávia e o canal arterial⁶⁴. Sua incidência estimada e um caso para cada 2500 nascimentos e corresponde de 6 a 8% dos nascidos vivos com cardiopatia congênita⁶⁵.

Suas manifestações clínicas dependem da associação entre idade de apresentação, gravidade do estreitamento e malformações que podem estar associadas, podendo variar entre pacientes assintomáticos, aqueles com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e aqueles com insuficiência cardíaca no período neonatal após o fechamento do ducto arterial⁶⁶. Se a diferença da oximetria de pulso entre o membro superior direito e os membros inferiores for > 3%, há alta especificidade para o diagnóstico. A presença de gradiente de PA entre os membros superiores e os inferiores, ou entre o membro superior direito e os demais membros, e a diminuição dos pulsos femorais também são sinais sugestivos de CA⁶⁷.

O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo em cores e Doppler, podendo ser complementado com angiogramografia de aorta e antirressonância magnética. E sua abordagem terapêutica pode ser cirúrgica ou percutânea^{68,69}.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipertensão vão além dos fatores mecânicos relacionados ao estreitamento, com hipoperfusão renal e consequente ativação do SRAA. A CA é considerada uma aortopatia difusa, demonstrada por achados histopatológicos, disfunção endotelial, redução da complacência com alterações relacionadas à expressão de colágeno e inflamação sistêmica (mesmo após seu reparo)^{70,71}. A avaliação da função endotelial após o tratamento percutâneo, evidencia a manutenção de parâmetros de disfunção endotelial, tal como a resposta prejudicada ao nitrato, aumento tanto da VOP e da espessura mediointimal⁷². Há, também, aumento da pressão arterial central pela redução da distensibilidade da aorta, além do aumento da circulação de moléculas próinflamatórias envolvidas na aterosclerose⁷³.

Em seguimento a longo prazo, a HAS tem sido reportada em até 68% dos pacientes com CA corrigida. Conforme mencionado, seus mecanismos fisiopatológicos são variáveis e envolvem fatores mecânicos, inflamatórios e relacionados tanto à sensibilidade quanto a expressão de barorreceptores. Apesar desse conhecimento, ainda existem lacunas importantes que são referentes à resposta anormal da PA a longo prazo; ao seu manejo clínico; aos alvos de tratamento, e ao melhor esquema anti-hipertensivo⁷⁴. Esses desafios no manejo a longo prazo refletem-se em menor sobrevida dos pacientes em relação à população geral, com óbitos relacionados: às complicações cardiovasculares; à HAS; à doença aterosclerótica; à insuficiência cardíaca e ao acidente vascular cerebral precoce⁷⁵.

O tratamento anti-hipertensivo de escolha antes da abordagem cirúrgica ou percutânea da CA consiste em beta-bloqueadores. Para os pacientes que se mantêm hipertensos após o reparo com sucesso, não há consenso quanto a uma primeira linha de tratamento e, por isso, seu manejo pode ser bastante desafiador. Ainda assim, as classes mais comumente empregadas são IECA e beta-bloqueadores^{76,77}. Estudo em pacientes de 6 a 20 anos comparou enalapril com atenolol e evidenciou que ambos são eficientes em reduzir a PA, com boa tolerabilidade, todavia, somente o primeiro apresentou impacto significativo sobre minimizar HVE após um ano de seguimento⁷⁸.

7. Hipertensão resistente

Hipertensão resistente é definida como persistência da PA elevada, a despeito do tratamento com associação de três diferentes classes de anti-hipertensivos (todas com doses otimizadas), sendo uma delas um diurético tiazídico. Recomenda-se reavaliar a adesão do paciente ao tratamento, revisar possíveis causas secundárias e, se necessário, ampliar a investigação, reiterando medidas dietéticas de restrição de sódio e suspendendo possíveis drogas com potencial de aumentar a PA⁷⁹.

Frente à confirmação de hipertensão resistente, deve-se proceder com a otimização do esquema terapêutico, conforme a necessidade. Nesse caso, a sugestão é de que os antagonistas do

receptor da aldosterona (como a espirolactona) são a melhor escolha para esta situação, atuando no manejo da hipervolemia e do possível hiperaldosteronismo, que é frequente em adultos com hipertensão resistente. Todavia, não há nenhum estudo pediátrico que compare opções terapêuticas para hipertensão resistente em pediatria⁸⁰⁻⁸².

8. Conclusão

HA é uma condição clínica que vem aumentando de forma importante, principalmente entre crianças e adolescentes obesos. Ela está frequentemente associada à comorbidades que vêm sendo sistematicamente negligenciadas. Métodos acurados para o diagnóstico de HA, como a MAPA, têm crescente aplicabilidade em pediatria, em especial nas populações específicas, tais como: obesos, renais crônicos, diabéticos e pacientes com transplante de órgão sólido. Assim, nesses pacientes, a MAPA deve ser indicada mesmo quando a PA está normal no consultório.

O tratamento da HAS é baseado sempre nas modificações do estilo de vida e, quando necessário, na prescrição de medicações anti-hipertensivas. Há, também, necessidade de uma abordagem ampla e familiar sobre as intervenções dietéticas e sobre seu impacto nos hábitos futuros dos pacientes.

Por fim, ainda existem importantes lacunas no conhecimento dessa vasta área de atuação, tanto relacionadas ao diagnóstico quanto aos mecanismos fisiopatológicos e seu manejo clínico, com a carência de estudo que valide valores obtidos por diferentes métodos de aferição da PA em crianças com lesão de órgãos alvo ou que compare efeitos benéficos de diferentes classes e associações de anti-hipertensivos com desfechos intermediários.

References

- Theodore RF, Broadbent J, Nagin D, Ambler A, Hogan S, Ramrakha S, et al. Childhood to Early-midlife systolic blood pressure trajectories: early-life predictors, effect modifiers, and adult cardiovascular outcomes. *Hypertension*. 2015;66(6):1108-15.
- Matossian D. Pediatric hypertension. *Pediatr Ann*. 2018;47(12):e499-e503.
- Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. Prevalence of hypertension in children. *Hypertension*. 2019;73(1):148-52.
- Heleno P, Emerick L, Mourão N, Pereira D, Santos I, Oliveira AS, et al. Systemic arterial hypertension, blood pressure levels and associated factors in schoolchildren. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(10):869-75.
- Pinto SL, Silva RC, Priore SE, Assis AM, Pinto EJ. Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(6):1065-75.
- Guzman-Limon M, Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):45-57.
- Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood obesity: causes, consequences, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):821-40.
- Araujo-Moura K, Souza LG, Mello GL, De Moraes ACF. Blood pressure measurement in pediatric population: comparison between automated oscillometric devices and mercury sphygmomanometers—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):9-22.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
- Bresolin NL, Sylvestre LC, Kaufman A, Uhlmann A, Garcia CD, Andrade OVB, et al. Departamento Científico de Nefrologia SBP. Manual de orientação: hipertensão arterial na infância e adolescência. 1st ed. 2019.
- Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2014;63(5):1116-35.
- Flynn JT, Urbina EM, Brady TM, Baker-Smith C, Daniels SR, Hayman LL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: 2022 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(7):e114-e124.
- Rujirakan P, Siwarom S, Paksi W, Wecharak A, Phoonlapdacha P, Pirojsakul K. Masked hypertension and correlation between body composition and nighttime blood pressure parameters in children and adolescents with obesity. *Blood Press Monit*. 2021;26(6):419-25.
- Homhuan W, Poomthavorn P, Paksi W, Khlairit P, Nongnuch A, Pirojsakul K. Masked hypertension and its associations with glycemic variability metrics in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):379-86.
- Hamdani G, Nehus EJ, Hooper DK, Mitsnefes MM. Masked hypertension and allograft function in pediatric and young adults kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2016;20(8):1026-31.
- Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:205-13.
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.
- Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(3):441-7.
- Hussid MF, Cepeda FX, Jordão CP, Lopes-Vicente RRP, Virmondos L, Katayama KY, et al. Visceral obesity and high systolic blood pressure as the substrate of endothelial dysfunction in obese adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(4):795-803.
- Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:40.
- Motta E, Motta J, Souza LN, Vieira BB, Delle H, Consolim-Colombo FM, Egan BM, et al. Acute physical and mental stress resulted in an increase in fatty acids, norepinephrine, and hemodynamic changes in normal individuals: a possible pathophysiological mechanism for hypertension-pilot study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(4):888-94.
- Koch V, Bombig MTN, Consolim-Colombo FM. Hipertensão arterial na criança e no adolescente. In: Consolim-Colombo FM, Saraiva JFK, Izar COM, ed. *Tratado de Cardiologia da SOCESP*. Barueri: Manole; 2019. p.555-60.

23. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022;43(35):3290-301.
24. Köchli S, Endes K, Steiner R, Engler L, Infanger D, Schmidt-Trucksäss A, et al. Obesity, high blood pressure, and physical activity determine vascular phenotype in young children. *Hypertension*. 2019;73(1):153-61.
25. Fernandez-Mendoza J, He F, Calhoun SL, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Association of pediatric obstructive sleep apnea with elevated blood pressure and orthostatic hypertension in adolescence. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1144-51.
26. Liao CC, Su TC, Chien KL, Wang JK, Chiang CC, Lin CC, et al. Elevated blood pressure, obesity, and hyperlipidemia. *J Pediatr*. 2009;155(1):79-83.
27. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583-94.
28. ESCAPE Trial Group, Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1639-50.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
30. Yuan WL, Kakinami L, Gray-Donald K, Czernichow S, Lambert M, Paradis G. Influence of dairy product consumption on children's blood pressure: results from the QUALITY cohort. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113(7):936-41.
31. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev*. 2006; S53-6
32. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) dietary pattern is associated with reduced incidence of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*. 2016;174:178-84.
33. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):139-49.
34. Cureau FV, da Silva TL, Bloch KV, Fujimori E, Belfort DE, de Carvalho KMB, et al. ERICA: inatividade física no lazer em adolescentes brasileiros. *Rev. Saúde Pùb*. 2016;50(suppl.1):4s.
35. Grupo de Trabalho em Atividade Física. SBP. Manual de orientação: Promoção da Atividade Física na Infância e Adolescência. 2017.
36. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17-years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):141.
37. Gregoski MJ, Barnes VA, Tingen MS, Harshfield GA, Treiber FA. Breathing awareness meditation and lifeskills training programs influence upon ambulatory blood pressure and sodium excretion among African American adolescents. *J Adolesc Health*. 2011;48(1):59-64.
38. Sieverdes JC, Mueller M, Gregoski MJ, Brunner-Jackson B, McQuade L, Matthews C, et al. Effects of Hatha yoga on blood pressure, salivary α -amylase, and cortisol function among normotensive and prehypertensive youth. *J Altern Complement Med*. 2014;20(4):241-50.
39. Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21(3):310-6.
40. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, Simonetti GD, Schmidtko J, Edefonti A, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int*. 2003;64(4):1450-54.
41. Burrello J, Erhardt EM, Saint-Hilary G, Veglio F, Rabbia F, Mulatero P, et al. Pharmacological treatment of arterial hypertension in children and adolescents: a network meta-analysis. *Hypertension*. 2018;72(2):306-13.
42. Chaturvedi S, Lipszyc DH, Licht C, Craig JC, Parekh R. Pharmacological interventions for hypertension in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD008117.
43. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):73-80.
44. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):820-27.
45. Farnham SB, Adams MC, Brock JW 3rd, Pope JC 4th. Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol*. 2005;173(3):697-704.
46. Gerstle K, Hashmat S, Clardy C, Hageman JR. Pediatric hypertension and end-stage renal disease. *Pediatr Ann*. 2020;49(6):e258-e261.
47. Ariceta G, Rodríguez-Soriano J. Inherited renal tubulopathies associated with metabolic alkalosis: effects on blood pressure. *Semin Nephrol*. 2006;26(6):422-33.
48. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guilliani BP, Aggrawal KC. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1157-62.
49. Halbach S. Practical application of ABPM in the pediatric nephrology clinic. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(11):2067-76.
50. Tullus K, Brennan E, Hamilton G, Lord R, McLaren CA, Marks SD, et al. Renovascular hypertension in children. *Lancet*. 2008;371(9622):1453-63.
51. Villegas L, Cahill AM, Meyers K. Pediatric renovascular hypertension: manifestations and management. *Indian Pediatr*. 2020;57(5):443-51.
52. de Oliveira Campos JL, Bitencourt L, Pedrosa AL, Silva DF, Lin FJJ, de Oliveira Dias LT, et al. Renovascular hypertension in pediatric patients: update on diagnosis and management. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(12):3853-68.
53. Alexander A, Richmond L, Geary D, Salle JL, Amaral J, Connolly B. Outcomes of percutaneous transluminal angioplasty for pediatric renovascular hypertension. *J Pediatr Surg*. 201;52(3):395-99.
54. Lee Y, Lim YS, Lee ST, Cho H. Pediatric renovascular hypertension: Treatment outcome according to underlying disease. *Pediatr Int*. 2018;60(3):264-69.
55. Chung H, Lee JH, Park E, Hyun H, Ahn YH, Jae HJ, et al. Long-term outcomes of pediatric renovascular hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(3):617-27.
56. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15 Suppl 4(Suppl4):S361-6.
57. Kotanidou EP, Giza S, Tsinopoulou VR, Vogiatzi M, Galli-Tsinopoulou A. Diagnosis and management of endocrine hypertension in children and adolescents. *Curr Pharm Des*. 2020;26(43):5591-608.
58. Iglesias P, Santacruz E, García-Sancho P, Marengo AP, Guerrero-Pérez F, Pian H, et al. Pheochromocytoma: a three-decade clinical experience in a multicenter study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(1):18-25.
59. Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia [Adrenal tumours in childhood]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(3):187.e1-187.e16.

60. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma. Characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:295-311.
61. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
62. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in pediatrics: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):451-62.
63. Chemaitilly W, Wilson RC, New MI. Hypertension and adrenal disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(6):498-504.
64. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic coarctation. *Cardiol Clin*. 2020;38(3):337-51.
65. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890-900.
66. Hoffman JI. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(4):252-55.
67. Mawson IE, Babu PL, Simpson JM, Fox GF. Pulse oximetry findings in newborns with antenatally diagnosed congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):683-89.
68. Darabian S, Zeb I, Rezaeian P, Razipour A, Budoff M. Use of noninvasive imaging in the evaluation of coarctation of aorta. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(1):75-8.
69. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487-95.
70. Jimenez M, Daret D, Choussat A, Bonnet J. Immunohistological and ultrastructural analysis of the intimal thickening in coarctation of human aorta. *Cardiovasc Res*. 1999;41(3):737-45.
71. Kowalski R, Lee MGY, Doyle LW, Cheong JLY, Smolich JJ, d'Udekem Y, et al. Reduced aortic distensibility is associated with higher aorto-carotid wave transmission and central aortic systolic pressure in young adults after coarctation repair. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011411.
72. Jesus CA, Assef JE, Pedra SR, Ferreira WP, Davoglio TA, Petisco AC, et al. Serial assessment of arterial structure and function in patients with coarctation of the aorta undergoing stenting. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(5):729-39.
73. Brili S, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Antoniadis C, Hatzis G, Bakogiannis C, et al. Effects of atorvastatin on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *Heart*. 2012;98(4):325-9.
74. Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation - a systematic review. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2456-61.
75. Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Hagler DJ, Schaff HV. Late outcomes of reintervention on the descending aorta after repair of aortic coarctation. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S81-4.
76. Moltzer E, Mattace-Raso FUS, Karamermer Y, Boersma E, Webb GD, Simoons ML, et al. Comparison of candesartan versus metoprolol for treatment of systemic hypertension after repaired aortic coarctation. *Am J Cardiol*. 2010;105:217-22.
77. Giordano U, Cifra B, Giannico S, Turchetta A, Calzolari A. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiol Young*. 2009;19:451-55.
78. Di Salvo G, Castaldi B, Gala S, Baldini L, Del Gaizo F, D'Aiello FA, et al. Atenolol vs enalapril in young hypertensive patients after successful repair of aortic coarctation. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):363-7.
79. Macumber I, Flynn JT. Does treatment-resistant hypertension exist in children? A review of the evidence. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(6):969-76.
80. White WB, Turner JR, Sica DA, Bisognano JD, Calhoun DA, Townsend RR, et al. Detection, evaluation, and treatment of severe and resistant hypertension: proceedings from an American Society of Hypertension Interactive forum held in Bethesda, MD, U.S.A., October 10th 2013. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):743-57.
81. Narayan H, Webb DJ. New evidence supporting the use of mineralocorticoid receptor blockers in drug-resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(5):34.
82. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0