

# Hipertensão acelerada-maligna

## *Malignant hypertension*

Luiz Aparecido Bortolotto<sup>1</sup>

### RESUMO

A hipertensão maligna é uma síndrome constituída por hipertensão arterial grave, retinopatia com papiledema, com ou sem insuficiência renal, necrose fibrinoide de arteríolas renais e que pode apresentar evolução clínica rapidamente progressiva e fatal. Ocorrem lesões vasculares que consistem predominantemente de proliferação miointimal e necrose fibrinoide arteriolar, as quais podem se desenvolver agudamente e comprometer o lúmen dos pequenos vasos. O prognóstico da hipertensão maligna é quase sempre fatal se esta não for reconhecida ou não tratada adequadamente, com uma mortalidade de cerca de 80% em 2 anos, principalmente em decorrência de insuficiência cardíaca e insuficiência renal terminal.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão maligna; insuficiência renal; hipertensão.

### ABSTRACT

Malignant hypertension is a syndrome composed of severe hypertension, retinopathy with papilledema, with or without renal failure, renal arteriolar fibrinoid necrosis, and can provide rapidly progressive and fatal clinical outcome. Vascular lesions can occur, predominantly consisting of myointimal proliferation and arteriolar fibrinoid necrosis, which can develop sharply and compromise the lumen of the small vessels. The prognosis of malignant hypertension is almost always fatal if unrecognized and not properly treated, with a mortality rate of about 80% in 2 years, mainly due to heart failure and terminal renal failure.

### KEYWORDS

Hypertension, malignant; renal insufficiency; hypertension.

### CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A hipertensão maligna foi definida por Volhard and Fahr em 1914<sup>1</sup> como uma síndrome constituída por hipertensão arterial grave, retinopatia com papiledema, insuficiência renal, necrose fibrinoide de arteríolas renais e que apresentava uma evolução clínica rapidamente progressiva e fatal. Mais tarde, essa definição foi expandida, incluindo pacientes com grave elevação da pressão arterial acompanhada por papiledema e sem concomitante insuficiência renal.<sup>2</sup> Por sua vez, a hipertensão arterial grave com a presença de hemorragias e exsudatos retinianos e sem papiledema (grupo 3 da classificação de retinopatia hipertensiva de Keith-Wagener-Barker)<sup>3</sup> foi rotulada de hipertensão acelerada, considerada uma fase de menor gravidade precedendo a fase de malignização. Atualmente, a distinção entre hipertensão maligna e acelerada não tem sido valorizada por vários motivos.<sup>4</sup> Em primeiro lugar, a presença do papiledema, se não intenso, é mais difícil de ser definida ao exame fundoscópico do que as hemorragias e os exsudatos e, por isso, mais sujeita a interpretações pessoais dos observadores. Além disso, estudos subsequentes<sup>5</sup>

mostraram que a fisiopatogênese, os achados clínicos, o prognóstico e a abordagem terapêutica de hipertensão maligna e acelerada são semelhantes. Por isso, a hipertensão acelerada-maligna é considerada como uma síndrome caracterizada clinicamente por grave elevação da pressão arterial (geralmente com pressão arterial diastólica acima de 130 mmHg) associada a lesões vasculares e rápida deterioração de órgãos-alvo, manifestas por hemorragias retinianas, exsudatos, papiledema ao fundo de olho e pela presença de insuficiência cardíaca e de insuficiência renal na maioria dos pacientes.

O prognóstico da hipertensão maligna é quase sempre fatal se não reconhecida ou não tratada adequadamente, com uma mortalidade de cerca de 80% em 2 anos, principalmente em decorrência de insuficiência cardíaca e insuficiência renal terminal.<sup>3,6</sup> Kincaid-Smith et al.<sup>3</sup> verificaram uma mortalidade de 50% por insuficiência renal e cardíaca, 20% por acidente vascular cerebral e 20% por insuficiência renal isolada. Outras publicações têm demonstrado melhora do prognóstico com o tratamento anti-hipertensivo eficaz<sup>7,8</sup> e, em uma das mais recentes,

Lip et al.<sup>8</sup> demonstraram uma melhora significativa da sobrevida conforme a década analisada, de tal forma que, antes de 1970, o tempo de sobrevida era de 39 meses e, entre 1980 e 1989, passou para 144 meses. Nessa publicação, as principais causas de morte foram insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. Em uma análise inicial de nossa experiência com 85 pacientes portadores de hipertensão maligna entre 1984 e 1990, observamos uma sobrevida de 88% no primeiro ano e de 74% após 5 anos, sendo as principais causas de óbito insuficiência renal e acidente vascular cerebral.<sup>9</sup>

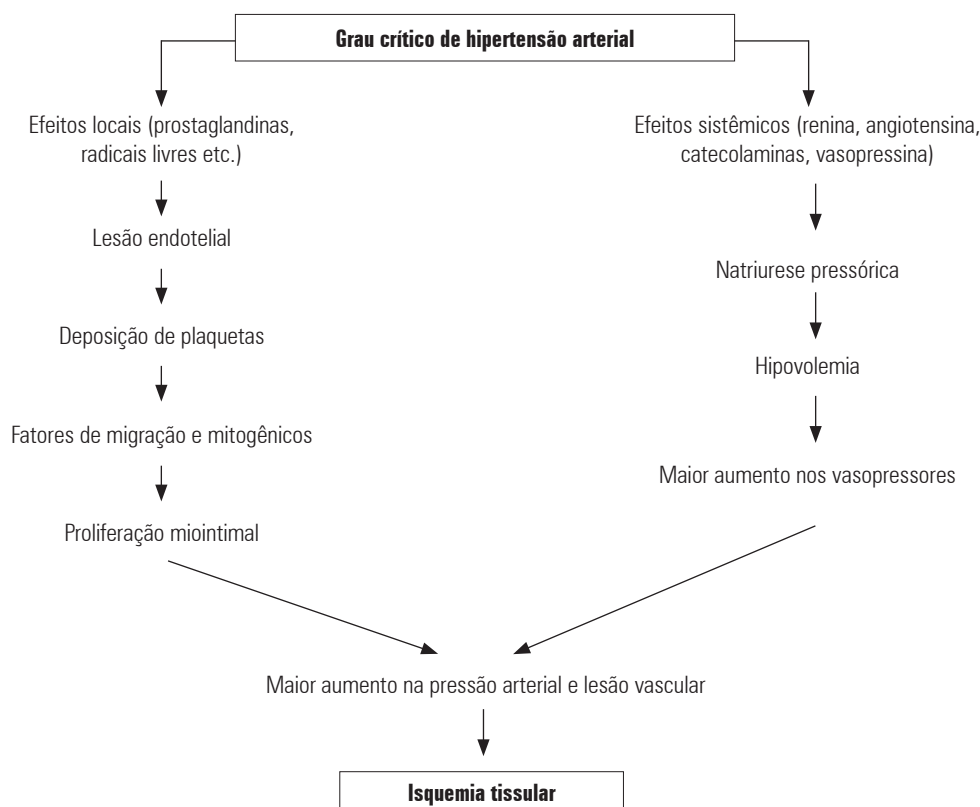
Quanto à etiologia, a hipertensão arterial essencial evolui mais frequentemente para hipertensão maligna, mas causas secundárias são mais prevalentes do que em pacientes com hipertensão benigna.<sup>10</sup> As mais comuns são hipertensão renovascular, com uma prevalência de cerca de 25 a 33%, e doença parenquimatosa renal, mas outras causas têm sido documentadas, incluindo feocromocitoma, vasculite renal, uso de anticoncepcional oral e hiperaldosteronismo primário.

## FISIOPATOLOGIA

As lesões vasculares da hipertensão acelerada-maligna consistem predominantemente de proliferação miointimal e necrose fibrinoide arteriolar, que podem se desenvolver agudamente e comprometer o lúmen dos pequenos vasos. Essas lesões são

encontradas em muitos órgãos, incluindo cérebro, pâncreas, coração, intestino, baço e, principalmente, os rins, onde são responsáveis pelo rápido desenvolvimento de insuficiência renal nesses pacientes. O ciclo de eventos pelo qual um paciente com hipertensão arterial benigna evolui para a fase maligna não está inteiramente entendido. Alguns autores acreditam que a extrema elevação da pressão arterial é o desencadeante do dano vascular,<sup>3</sup> enquanto outros postulam uma interação com alterações hormonais.<sup>3,7</sup>

Os principais mecanismos que podem estar envolvidos na fisiopatogenia da hipertensão maligna incluem também aqueles já descritos na Figura 1. Podemos observar que o aumento exagerado da pressão arterial poderia provocar um desequilíbrio dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo para os diferentes órgãos, principalmente para o rim. Nesse mecanismo de autorregulação, um aumento da pressão de perfusão se acompanha de vasoconstrição para manter a perfusão do órgão sem alterações. Um aumento significativo e mantido da pressão de perfusão provoca uma ruptura desse mecanismo de autorregulação e, em consequência, as arteríolas apresentam, alternadamente, áreas de intensa vasoconstrição e de vasodilatação (artérias em "salsicha"). Como resultante disso, as paredes vasculares das áreas dilatadas são submetidas, pela Lei de Laplace, a uma pressão muito elevada, provocando aumento



**Figura 1.** Fluxograma da isquemia tissular no hipertenso grave.

de permeabilidade e extravasamento dos componentes plasmáticos para a parede arteriolar, com consequente hipertrofia da parede vascular. Essa lesão foi anteriormente denominada de vasculose plasmática.<sup>10</sup> A vasoconstricção intensa e a hipertrofia vascular levam à diminuição do fluxo sanguíneo, com comprometimento da nutrição da parede do vaso e consequente isquemia e necrose das células musculares lisas, que, associadas à fibrina, formada a partir do contato do fibrinogênio plasmático com componentes intracelulares, forma a lesão patológica característica da hipertensão maligna, que é a necrose fibrinoide arteriolar.<sup>7</sup>

A lesão endotelial, por sua vez, favorece a liberação de substâncias vasoconstritoras (endotelina, prostaciclina etc.) e de migração plaquetária, facilitando a agregação e a liberação de vasoconstritores e de fatores de crescimento, o que causaria proliferação celular subintimal e piora da vasoconstricção.<sup>7</sup> Além disso, ocorre ativação do sistema de coagulação com formação de microtrombos intravasculares e consequente hemólise, o que caracteriza a anemia microangiopática hemolítica da hipertensão maligna. Esse conjunto de alterações, evidentemente, leva à obstrução parcial de pequenos vasos e à isquemia de diferentes órgãos, principalmente do rim, onde as alterações são mais evidentes, caracterizando histologicamente a nefrosclerose maligna,<sup>3</sup> responsável pela destruição de néfrons e pela diminuição do parênquima renal funcional. Na outra vertente, existem evidências da participação de diferentes substâncias humorais vasoativas no desenvolvimento das lesões vasculares da hipertensão maligna. Essas substâncias podem aumentar diretamente a pressão arterial, assim como a permeabilidade da parede vascular, através da contração das células endoteliais. Dentre essas, a mais estudada é a angiotensina II, que parece ter participação fundamental na manutenção do círculo vicioso hipertensão – lesão vascular – isquemia renal – angiotensina II – lesão vascular – hipertensão, que só poderá ser quebrado com o controle adequado da pressão arterial.<sup>11</sup> Clinicamente, tanto na nossa experiência<sup>9</sup> quanto na literatura em geral,<sup>4</sup> têm-se demonstrado elevados níveis de aldosterona e de atividade de renina plasmática na maioria dos pacientes com hipertensão maligna (cerca de 75%). No entanto, a elevação da angiotensina II não é um elemento essencial para o aparecimento de hipertensão maligna, já que esta pode ocorrer na ausência de hiperatividade do sistema renina angiotensina aldosterona, como descrito em hipertensão doca-sal em ratos ou, embora raro, em hiperaldosteronismo primário em humanos. Nós relatamos dois casos de hiperaldosteronismo primário que evoluíram para hipertensão maligna e que apresentaram bom controle da pressão arterial após a ressecção cirúrgica do adenoma.<sup>12</sup> Em ambos os casos, a atividade de renina plasmática estava suprimida. Em outros

estudos,<sup>10</sup> também se verificou hiperatividade do sistema nervoso simpático através da liberação maior de norepinefrina.

## QUADRO CLÍNICO E ACHADOS LABORATORIAIS

Apesar de a maioria dos pacientes com hipertensão maligna ser sintomática, não é incomum ver pacientes, particularmente jovens afro-descendentes, assintomáticos, com insuficiência renal, disfunção cardíaca e função cerebral comprometida. Os sinais e sintomas mais comuns são descritos no Quadro 1.

A maioria reflete as lesões rapidamente progressivas dos órgãos-alvo da hipertensão. A cefaleia é o sintoma mais comum e costuma preceder o quadro clínico completo em até seis meses, sendo mais frequentemente occipital e mais intensa no período da manhã. Torna-se mais grave quando se instala o quadro de encefalopatia hipertensiva, sendo então acompanhada de náuseas, vômitos, confusão mental e até coma, que são causados pelo edema cerebral mais intenso. Outro sintoma muito frequente é o emagrecimento, acompanhado principalmente por redução significativa da massa muscular, em decorrência de déficit nutricional causado pela diminuição de fluxo sanguíneo gerada pela vasoconstricção arteriolar intensa. Em revisão de nossa experiência, envolvendo 137 pacientes (dados não publicados), os principais sintomas referidos pelos pacientes foram dispneia aos esforços (68%), cefaleia (46%), emagrecimento (42%), edema de membros inferiores (34%), precordialgia atípica (28%), náuseas e vômitos (21%), distúrbios visuais como escotomas e fosfenas (21%), alterações genitourinárias (12%) e outros sintomas inespecíficos (12%). Cerca de 10% dos pacientes encontravam-se assintomáticos. A dispneia foi o sintoma

**Quadro 1.** Achados clínicos e laboratoriais mais frequentes em hipertensão acelerada-maligna.

### Clinicos

- Cefaleia
- Distúrbios visuais
- Fraqueza
- Emagrecimento
- Anorexia
- Sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia, edema, palpitações)
- Sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náuseas)
- Alterações genitourinárias
- Complicações neurológicas (encefalopatia hipertensiva)

### Laboratoriais

- Anemia hemolítica microangiopática
- Uremia, acidose metabólica e hipocalcemia
- Proteinúria
- Hematúria e leucocitúria
- Hipocalcemia por hiperaldosteronismo secundário
- Hiperuricemia
- Hipertrofia ventricular esquerda grave

mais frequente entre os nossos pacientes, refletindo uma repercussão maior da hipertensão sobre o coração e podendo ocorrer por disfunção diastólica isolada ou disfunção sistólica associada. Embora alguns pacientes apresentassem um grau de disfunção sistólica, a grande maioria (80%) apresentava a insuficiência cardíaca devido a um prejuízo significativo do relaxamento diastólico, como foi comprovado em nosso estudo que avaliou a função ventricular por meio da ventriculografia radioisotópica.<sup>13</sup> Os achados clínicos mais importantes que refletem as alterações vasculares presentes nesses pacientes são encontrados à fundoscopia óptica. As alterações agudas mais encontradas são: espasmos arteriolar segmentares ou difusos; edema de retina; hemorragias retinianas, que podem ser superficiais e em forma de chama de vela ou profundas e puntiformes; exsudatos retinianos, duros pela reabsorção do edema ou algodonosos pela isquemia; e o papiledema, que reflete o edema cerebral. Em casos extremos, pode haver neuropatia óptica secundária à isquemia do nervo, com consequente perda total da visão. Cabe ainda ressaltar dentro do quadro clínico que os pacientes com hipertensão maligna podem se apresentar clinicamente com emergências hipertensivas além da encefalopatia, tais como edema agudo dos pulmões, dissecação de aorta e acidente vascular cerebral. Em observação clínica de pacientes com hipertensão maligna, destaca-se a associação com acidente vascular cerebral hemorrágico causada pelo uso de anticoncepcional oral.<sup>14</sup> Nestas, a persistência do quadro neurológico após o controle da pressão arterial foi o ponto fundamental para o diagnóstico da hemorragia cerebral.

Os achados laboratoriais mais frequentes exprimem a gravidade do comprometimento dos órgãos-alvo e também estão descritos no Quadro 1. Como já descrito anteriormente, a anemia hemolítica microangiopática, com hemáceas fragmentadas e coagulação intravascular, é frequentemente encontrada. Achados de insuficiência renal, tais como uremia, acidose metabólica e hipocalcemia, estão presentes em grande parte dos pacientes. Em revisão recente de nossa experiência, a avaliação laboratorial da admissão mostrou níveis de creatinina sérica médios de cerca de 3 mg/dL, e 65% dos pacientes apresentavam creatininemia superior a 1,5 mg/dL, sendo necessária diálise imediata em 10% dos doentes. Nos pacientes com hipertensão maligna, os níveis de creatinina parecem ter uma correlação significativa com o prognóstico, de tal forma que a curva de sobrevida em pacientes cujos níveis séricos de creatinina de admissão são inferiores a 4 mg/dL é significativamente melhor que em pacientes com maior nível.<sup>8</sup> Outros achados laboratoriais encontrados em nossa casuística foram hiperuricemia (45%), hipercolesterolemia (38%), hiperglicemia (10%) e hipopotassemia (21%), o que

reflete um hiperaldosteronismo secundário à hiperatividade do sistema renina-angiotensina. Ao lado desses achados, nós demonstramos<sup>15</sup> alterações do metabolismo dos quilomícrons em pacientes com hipertensão maligna, que, por estarem associadas ao desenvolvimento de aterosclerose, poderiam explicar, em parte, as lesões vasculares dos hipertensos malignos.

A par dessas alterações bioquímicas, as repercussões cardiovasculares são bem evidenciadas pelos exames complementares. Assim, ao eletrocardiograma, destacam-se os sinais de hipertrofia ventricular esquerda e os padrões isquêmicos de repolarização ventricular. Ao ecocardiograma, por sua vez, sobressai-se grave hipertrofia ventricular, contrações incoordenadas, retardo de abertura de valva mitral e outros sinais de disfunção diastólica. Em nossa experiência, cerca de 90% dos hipertensos malignos apresentam sinais de sobrecarga ventricular e padrão tipo "strain" de repolarização ao eletrocardiograma e, ao ecocardiograma, apenas 2% não apresentavam hipertrofia ventricular esquerda; a média do índice de massa ventricular esquerda mostrou um aumento de 90% acima dos limites superiores da normalidade. Alterações observadas a partir de exames complementares mais específicos são pouco descritas na literatura. A partir dos dados obtidos com a ventriculografia radioisotópica, o estudo hemodinâmico e a coronariografia, podemos observar (Tabela 1) alterações importantes presentes em pacientes com hipertensão acelerada-maligna, tais como

**Tabela 1.** Manifestações cardiovasculares obtidas em exames complementares de pacientes com hipertensão maligna acompanhados no Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

|                                                               |                             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Eletrocardiograma</b>                                      | <b>137 pacientes</b>        |
| Sobrecarga ventricular esquerda (critérios de Sokolov)        | 96%                         |
| Alterações discretas de repolarização ventricular             | 40%                         |
| Padrão tipo "strain" de repolarização ventricular             | 17,5%                       |
| Sobrecarga atrial esquerda                                    | 61%                         |
| <b>Ecocardiograma</b>                                         | <b>137 pacientes</b>        |
| Ausência de hipertrofia ventricular esquerda                  | 6%                          |
| Hipertrofia ventricular esquerda (IM < 130 g/m <sup>2</sup> ) | 94%                         |
| Média de espessura septal                                     | 14,4 ± 2,8 mm               |
| Média de índice de massa ventricular                          | 227,9 ± 70 g/m <sup>2</sup> |
| Função ventricular normal (FE > 0,60)                         | 67%                         |
| Função ventricular deprimida (FE < 0,60)                      | 33%                         |
| Média da fração de ejeção                                     | 0,66 ± 0,11                 |
| <b>Cinecoronariografia</b>                                    | <b>44 pacientes</b>         |
| Coronárias normais                                            | 75%                         |
| Estenose coronária > 50%                                      | 25%                         |
| Uniarterial                                                   | 7 pacientes                 |
| Biarterial                                                    | 3 pacientes                 |
| Triarterial                                                   | 2 pacientes                 |
| Aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo    | 60%                         |

prejuízo importante do enchimento ventricular, aumento da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo e 25% de lesões estenóticas significativas em artérias coronárias. Essas alterações reforçam as observações de que o paciente com hipertensão maligna apresenta aceleração e intensificação das complicações cardiovasculares encontradas em hipertensão benigna.

## TRATAMENTO

Como já mencionado, o tratamento eficaz da hipertensão maligna melhorou consideravelmente a sobrevida desses pacientes, mas ainda apresenta um alto índice de complicações.<sup>8</sup> Dessa forma, a maneira mais racional de enfrentar a hipertensão maligna é evitar o seu aparecimento instituindo tratamento precoce e eficiente para a grande população de hipertensos “benignos”. Uma outra maneira é considerar alguns pacientes com hipertensão grave como um paciente com hipertensão maligna no passado e, assim, tratá-lo de modo mais eficaz, pois as alterações encontradas no fundo de olho podem desaparecer 30 a 45 dias após o tratamento; logo, o diagnóstico de hipertensão maligna pode não ser realizado. Por isso, pacientes com hipertensão arterial grave que apresentem hipertrofia ventricular grave e insuficiência renal devem ser tratados como “ex-malignos”, pois biópsias renais realizadas em pacientes com esses achados e sem alterações fundoscópicas evidenciaram nefrosclerose maligna na maioria dos indivíduos, em estudo realizado no Hospital das Clínicas em São Paulo.<sup>16</sup>

O tratamento da hipertensão maligna deve ser considerado em duas fases: a aguda, considerando-se como uma emergência hipertensiva quando o paciente é muito sintomático ou como urgência hipertensiva quando é pouco sintomático ou assintomático, e a de manutenção. Durante a fase aguda, é necessária a internação e medidas terapêuticas intensivas, objetivando-se fundamentalmente o controle pressórico, que deve ser realizado preferencialmente com medicações vasodilatadoras de ação imediata. O fármaco ideal que preenche esses critérios é o nitroprussiato de sódio, cujas doses de administração já foram mencionadas previamente. Além de promover excelente controle da pressão arterial rapidamente, o nitroprussiato torna os pacientes mais responsáveis à terapêutica anti-hipertensiva clássica.<sup>17</sup> Após o controle agudo, se faz necessária o quanto antes a introdução de hipotensores de uso oral, visando à manutenção do tratamento. Usualmente, esse procedimento requer o emprego de múltiplas medicações com diferentes mecanismos de ação. É indispensável a utilização de diuréticos devido à disfunção renal presente na maioria dos pacientes e à necessidade do uso de vasodilatadores que promovem

retenção de sódio e água. Na maioria dos casos, devido à presença de função renal mais comprometida (clearance abaixo de 30 mL/min), utilizam-se diuréticos de alça. A nosso ver, baseado nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da hipertensão maligna, a melhor associação incluiria inibidores da enzima conversora e bloqueadores beta-adrenérgicos.<sup>17</sup> Apesar de alguns autores<sup>8</sup> não recomendarem o uso de beta-bloqueadores adrenérgicos em hipertensão maligna, o uso dessa classe de drogas nesses pacientes que apresentam congestão pulmonar devido a disfunção ventricular predominantemente diastólica em consequência de grave hipertrofia do ventrículo apresenta efeitos benéficos significativos, como demonstrado em nossa experiência.<sup>9</sup> Também apresentam boa responsividade o uso de vasodilatadores de ação direta, como a hidralazina e o minoxidil, antagonistas adrenérgicos centrais, como a clonidina e a metildopa, e alguns antagonistas dos canais de cálcio. É importante ressaltar que a redução da pressão arterial nesses pacientes deve ser gradual, mantendo-se níveis de pressão arterial diastólica não inferior a 100 mmHg nos primeiros dias de tratamento. Apesar desses cuidados, é bastante frequente uma deterioração inicial da função renal com elevações dos níveis de creatinina. Isso ocorre porque o mecanismo de autorregulação do fluxo renal está adequado para níveis muito superiores aos dos hipertensos leves ou indivíduos normais e, assim, deve-se aguardar um período de readaptação, que é variável conforme o paciente. Em alguns casos, a deterioração da função renal pode ser mais grave, e o tratamento dialítico pode ser necessário, até que se ultrapasse a fase mais aguda, podendo ser reversível na fase de recuperação. Com o grande número de medicações anti-hipertensivas disponível atualmente, medidas terapêuticas extremas usadas no passado, como a embolia bilateral de artérias renais e a nefrectomia bilateral, são raramente utilizadas.<sup>10,17</sup>

Como mencionado anteriormente, o tratamento anti-hipertensivo dos pacientes com hipertensão maligna modificou sobremaneira a sobrevida dos mesmos. Um dos motivos seria o efeito benéfico do tratamento sobre as lesões de órgãos-alvo, principalmente coração e rim. Observamos em nossos pacientes que o controle adequado da pressão arterial pode promover redução da hipertrofia ventricular esquerda após um ano de tratamento, podendo atingir normalização da massa ventricular.<sup>13</sup> Além disso, a função diastólica, significativamente deprimida à admissão, atinge valores próximos à normalidade após nove meses de tratamento.<sup>13</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Volhard F, Fahr K. Die brights che merenkrankheit klinik pathology und atlas. 1914;8:292.
2. Keith N, Wagener H, Barker N. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. Am J Med Sci. 1939;332-43.

3. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (malignant hypertension). *Q J Med*. 1958;27(105):117-53.
4. Calhoun D, Oparil S. Hypertensive crisis since FDR--a partial victory. *N Engl J Med*. 1995;332(15):1029-30.
5. Ahmed M, Walker J, Beevers D, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6515):235-7.
6. Clough C, Beevers D, Beevers M. The survival of malignant hypertension in blacks, whites and Asians in Britain. *J Hum Hypertens*. 1990;4(2):94-6.
7. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension. *J Hypertens*. 1991;9(10):893-9.
8. Lip G, Beevers M, Beevers D. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*. 1995;13(8):915-24.
9. Bortolotto L, Bernardes Silva H, Frimm C, et al. Morbidade e mortalidade de pacientes com hipertensão maligna em 6 anos de seguimento. *Arq Bras Cardiol*. 1991;57(suppl C):c119.
10. Chiaverini R. Doença hipertensiva: diagnóstico, etiopatogênese e tratamento. São Paulo: Atheneu; 1980.
11. Pickering G, Wright A, Heptinstall R. The reversibility of malignant hypertension. *Lancet*. 1952;2(6742):952-6.
12. Bortolotto L, Cesena F, Jatene F, Silva H. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in primary aldosteronism caused by adrenal adenoma. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(1):97-100.
13. Silva HB, Bortolotto LA, Giorgi DM, et al. Ventricular function by radionuclide ventriculography in malignant hypertension. *Hypertension*. 1992;19(2 Suppl):II210-3.
14. Bortolotto LA, Silva HB, Pileggi F. Cardiac and neurologic complications in malignant hypertension due to oral contraceptive use. *Blood Press*. 1994;3(5):319-21.
15. Bernardes-Silva H, Toffoletto O, Bortolotto LA, et al. Malignant hypertension is accompanied by marked alterations in chylomicron metabolism. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 2):1207-10.
16. Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension*. 2001;38(2):171-6.
17. Bortolotto LA. Urgência e emergência hipertensiva. In: Krieger EM, coordenador. *Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica*. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 545-63.