

Editor: Celso Amodeo

Do aprendizado à prática do ABCDE da investigação de hipertensão arterial resistente

From the learning to the using of resistant arterial hypertension ABCDE

Lucas Cronemberger Maia Mendes¹, Flávia Larissa Kaiber¹, Aline Alexandra Iannoni de Moraes¹, Antônio Cordeiro², Carolina de Campos Gonzaga², Leda Lotaf², Márcio Sousa², Oswaldo Passarelli Jr.², Flávio A. O. Borelli², Celso Amodeo³

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) secundária é aquela que apresenta uma causa identificável que pode ou não ser tratada, correspondendo a 3% a 5% dos casos de HA^{1,2}. A suspeita deve se basear em dados laboratoriais, como hipocalemia sugerindo hiperaldosteronismo primário (HAP), aumento da creatinina sérica ou proteinúria lembrando doenças renais; em informações do exame físico, como sopro abdominal na doença renovascular, massa palpável no HAP ou feocromocitoma, pulsos femorais reduzidos na coarctação de aorta; e fundamentalmente na anamnese, quando se pode questionar, por exemplo, sobre roncos e sonolência diurna (apneia obstrutiva do sono – AOS), uso de drogas (lícitas ou não), picos hipertensivos, sudorese e palpitações (feocromocitoma), alterações típicas lembrando endocrinopatias (procurando por síndrome de Cushing, hiper ou hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e acromegalia), início de HA antes dos 30 ou após os 50 anos e, ainda, a presença de hipertensão resistente (HR)¹. A HR é definida pelo uso de três classes de fármacos anti-hipertensivos em doses otimizadas, idealmente sendo um deles diurético, sem controle da pressão (PA), ou necessitando de quatro ou mais classes para atingir a meta³.

Para sistematizar a investigação, foi criado um método mnemônico ABCDE, que engloba a maioria dos possíveis causadores de HA secundária³. Apresentamos um caso de HR investigado para causas secundárias de acordo com tal método.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

CMS, 45 anos, procedente de São Paulo, SP, do lar.

HISTÓRIA ATUAL

Paciente com HA há 26 anos, diagnosticada após quadro de pré-eclâmpsia aos 19 anos, cursando com PA em torno de 150/100 mmHg após o parto. Evoluiu com aumento progressivo do número de classes anti-hipertensivas sem atingir o controle satisfatório da PA. Assintomática durante esse período. Há um ano passou a apresentar dor retroesternal em aperto aos grandes esforços com melhora ao repouso, em aperto, sem outros sintomas associados. Ainda nesse período, apresentava queixa de episódios de crises de taquicardia e palpitações diariamente, com início e término súbitos, sem sintomas associados, que persistiam após uso de atenolol 100 mg/dia e melhoravam após associação de diltiazem 120 mg/dia. Nega dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, lipotímia ou síncope.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticado há um ano, dislipidemia, obesidade. G6 P6 A0, sendo uma das gestações interrompida aos seis meses com feto natimorto por diagnóstico de pré-eclâmpsia.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Mãe com história de valvopatia e pai com HA.

HÁBITOS

Nega tabagismo/etilismo/uso de drogas ilícitas atual ou previamente. Sedentária.

MEDICAMENTOS EM USO

Enalapril 20 mg 12/12h, anlodipino 10 mg 1x/d, atenolol 100 mg 1x/d, espironolactona 25 mg 1x/d, furosemida 20 mg 2x/d, hidralazina 50 mg 8/8h, clonidina 0,2 mg 8/8h, diltiazem

1 Médico-residente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC).

2 Médico-assistente da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do IDPC.

3 Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do IDPC.

Correspondência para: Carolina de Campos Gonzaga. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo, SP. E-mail: carolinadcg@yahoo.com.br

60 mg 12/12h, alisquireno 300 mg 1x/d, sinvastatina 40 mg 1x/d, metformina 850 mg 3x/d.

EXAME FÍSICO

Bom estado geral, consciente e orientada em tempo e espaço, corada, hidratada, eupneica, acianótica, anictérica, afebril. Tireoide normopalpável. PA = 240/130 mmHg (sem diferença entre os membros ou em posição ortostática); FC = 72 bpm. Peso = 86,5 kg; altura = 1,61 m; índice de massa corpórea = 33,3 kg/m²; circunferência abdominal = 113 cm; circunferência cervical = 39 cm. Sem alterações à ausculta cardiopulmonar, sem massa abdominal palpável ou sopros, pulsos cheios, simétricos e regulares, edema de membros inferiores simétrico +++/4+.

EXAMES INICIAIS

Hb = 12,7 g/dl; Ht = 38,9%; creatinina = 1,4 mg/dl; ureia = 52 mg/dl; sódio = 138 mmol/l; potássio = 4,2 mmol/l; magnésio = 1,0 mg/dl; cálcio = 9,0 mg/dl; fósforo = 3,2 mg/dl; CPK = 76 U/l; TGO = 27 U/l; TGP = 65 U/l; HbA1c = 5,5%; glicemia = 114 mg/dl; triglicerídeos = 176 mg/dl; colesterol total = 280 mg/dl; HDL = 49 mg/dl; LDL = 196 mg/dl; VLDL = 35 mg/dl; VLDL = 54 mg/dl. Urina I: proteinúria (+++); VHS = 45 mm/1h; PCR-US = 4,2 mg/l; fator antinúcleo não reagente; complemento C3 = 140 mg/dl e C4 = 35 mg/dl; TSH = 4,0 µU/mL; T4 livre = 0,96 ng/dl; sorologias para HIV e hepatites B e C não reagentes.

Tabela 1. Investigação de lesões em órgãos-alvo e doença cardiovascular

EcoDopplercardiograma (05/2010)	Fração de ejeção = 63%; átrio esquerdo = 42 mm Diâmetro diastólico VE = 55 mm; septo = 14 mm; parede posterior = 13 mm. Hipertrofia ventricular esquerda concêntrica moderada. Disfunção diastólica grau 1
Fundoscopia (04/2009)	Retinopatia (fios de cobre e fios de prata bilateral)
EcoDoppler de carótidas e vertebrais (02/2009)	Ausência de placas e obstruções significativas Ausência de espessamento intimal
Cintilografia de perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol (07/2010)	Captação homogênea do radiofármaco. Ausência de isquemia ou fibrose

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS

- HAS resistente com lesões em órgãos-alvo (insuficiência renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda);
- Má adesão associada;
- HA secundária;
- Síndrome metabólica (obesidade, dislipidemia, DM2).

DISCUSSÃO

A: ACURÁCIA, APNEIA DO SONO, ALDOSTERONISMO

Acurácia

Em pacientes com HA de difícil controle, é necessário inicialmente avaliar a acurácia do diagnóstico. Isso inclui a maneira de medir a PA (tamanho do manguito e modo de insuflá-lo, posição do paciente etc.)³, descartar a possibilidade de hipertensão do jaleco branco, que afeta até 30% dos pacientes com HR³, e investigar má adesão à terapêutica medicamentosa e às mudanças do estilo de vida^{3,4}. No caso relatado, embora sedentária, a paciente não fazia uso de álcool e dizia fazer uso correto dos comprimidos, fato comprovado na internação hospitalar pela manutenção de PA extremamente elevada (> 200/110 mmHg) mesmo com uso supervisionado de nove classes de anti-hipertensivos. Anteriormente, já havia sido descartada hipertensão do jaleco branco pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

Apneia

Estima-se que 30% a 40% dos pacientes hipertensos tenham AOS e que metade dos pacientes com o diagnóstico é hipertensa⁵. Na população de hipertensos resistentes, encontra-se uma prevalência de até 83% de AOS, estando, sem dúvida, subestimada⁶. A triagem pode ser realizada com o questionário de Berlim⁷, mas o padrão diagnóstico ainda é a polissonografia. Pacientes com AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia – IAH > 15 eventos por hora) têm maior chance de ser indicados para tratamento com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante o sono⁵. A paciente em questão apresentou questionário de Berlim com alto risco para AOS e foi submetida à polissonografia, sendo detectada apneia leve (IAH = 5,22), o que não justificaria isoladamente a refratariedade ao tratamento.

Aldosteronismo

O HAP é caracterizado por uma produção exagerada de aldosterona independente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)^{2,8}. As principais causas são a hiperplasia adrenal bilateral (HAB, 65%-70% dos casos) seguida de adenomas adrenais produtores de aldosterona (APA, 30%-35%), e sua prevalência aumenta conforme a gravidade da HA, variando de 2% em hipertensos estágio 1 a 20% em pacientes com HR⁹. O rastreamento deve ser realizado em todos os pacientes com HR, além daqueles em que a suspeita é maior, como em hipertensos com hipocalcemia espontânea⁹. Embora sejam esperados níveis diminuídos de potássio, estudos recentes mostraram prevalência em apenas 9% a 37% dos pacientes^{8,9}.

Como triagem para o HAP, utiliza-se a relação entre a aldosterona plasmática (Aldo) e a atividade de renina plasmática (ARP), ou seja, Aldo/ARP, ambos em nanogramas⁹, que, de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (DBH VI), está aumentada

quando > 30 , o mais aceito entre os autores^{1,8}. Deve-se utilizar junto com a relação Aldo/ARP o valor absoluto de Aldo > 15 ng/dl^{8,9}. Outra opção é evitar pontos de corte para a aldosterona e admitir que quanto menor o valor da renina, maior a chance de um valor falso-positivo da relação Aldo/ARP⁸. Vários fatores podem influenciar no resultado da relação Aldo/ARP, como a hora do dia, o método de coleta do exame, o nível sérico de potássio (que deve ser corrigido, quando necessário, por pelo menos quatro semanas), além do uso de anti-hipertensivos: diuréticos (incluindo os poupadores de potássio), bloqueadores de canais de cálcio (BCC) diidropiridínicos, IECA e BRA podem levar a falso-negativos, enquanto betabloqueadores e alfa 2 agonistas centrais podem resultar em falso-positivos^{8,9}. Esses agentes devem, portanto, ser suspensos na medida do possível por uma média de quatro semanas, antes da coleta dos exames^{8,9}. Sabe-se, contudo, da dificuldade dessa conduta em pacientes com descontrole da PA⁹. Uma alternativa é fazer uso temporariamente de medicações como alfabloqueadores (por exemplo: hidralazina) e BCC não diidropiridínicos como o verapamil, que não interferem no resultado da relação Aldo/ARP^{8,9}. Na maioria das vezes, o que é realizado na prática é suspender apenas a espironolactona, amlorida, triantereno e eplerenone por pelo menos quatro semanas e realizar a dosagem Aldo/ARP⁸.

Se a triagem para HAP for positiva, deve-se realizar um teste de supressão^{8,9}. Este se baseia na tentativa de bloquear a produção endógena de aldosterona, podendo-se para isso utilizar a fludrocortisona, infusão salina via intravenosa, sobrecarga salina via oral ou teste com captopril, sem evidência de superioridade entre eles^{8,9}. Todos os que confirmarem o diagnóstico devem ser submetidos à tomografia computadorizada (TC) de adrenal com contraste e cortes finos (3 mm), para descartar carcinoma de adrenal e visualizar HAB ou APA⁹. De maneira simplificada, pacientes com HAB são tratados clinicamente com antagonistas de receptor de aldosterona, e aqueles com APA são considerados para adrenalectomia ipsilateral, desde que primeiramente se faça uma coleta seletiva das veias adrenais para comparar em ambos os lados os valores de aldosterona e, assim, comprovar a unilateralidade da doença⁹.

No caso descrito, optou-se pela triagem para HAP sem retirada de anti-hipertensivos, pelos altos níveis de PA apresentados durante a internação. Encontrou-se Aldo = 15 ng/dl e uma relação Aldo/ARP de 30. Como a paciente tinha sódio urinário próximo de 200 mEq/l, foi considerada já em vigência de teste de supressão com ingestão salina e indicada TC, como se verá adiante.

B: DO INGLÊS *BRUITS* (SOPROS), *BAD KIDNEYS* (ALTERAÇÃO RENAL)

O sopro do recurso mnemônico é alusão ao sopro abdominal encontrado em alguns pacientes com doença renovascular, e a alteração renal se refere à doença renal crônica. A doença renovascular é definida como aquela decorrente de isquemia renal, e sua prevalência nos hipertensos é estimada em 5%. Quando bilateral ou em pacientes com rim único, a isquemia renal pode resultar em comprometimento funcional. As principais causas de isquemia são a aterosclerose, responsável por cerca de 90% dos casos, e a displasia fibromuscular¹. A probabilidade de um paciente hipertenso apresentar doença renovascular foi estudada por Mann e Pickering¹⁰. Colaboram no diagnóstico a cintilografia de perfusão renal com DTPA basal e pós-captopril, o ultrassom Doppler de artérias renais, a angiografia digital e a angiorressonância¹. No caso dessa paciente, a cintilografia renal e o Doppler afastaram a possibilidade de doença renovascular, e a ultrassonografia de abdome mostrou rins normais, com diferenciação corticomedular sem alterações.

No caso relatado, houve aumento progressivo da proteinúria, compatível com os altos níveis pressóricos de longa data. Sua taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Crockcroft-Gault era de 59,81 ml/min/1,73 m² e pela urina de 24h era de 53,73 ml/min, o que poderia ser um fator, mas não a única justificativa para a HR apresentada.

C: COARCTAÇÃO DA AORTA E CATECOLAMINAS

A coarctação da aorta é a quarta cardiopatia congênita em frequência. Apesar de o local mais comum do estreitamento ser logo após a origem da subclávia esquerda, o estreitamento pode acontecer em qualquer local da aorta¹. A suspeita ocorre quando há diminuição dos pulsos pediosos, diferença da PA

Tabela 2. Evolução da doença renal crônica da paciente

Exames	04/2004	01/2008	05/2009	09/2009	07/2010
Creatinina (mg/dl)	1,0	1,1	1,8	1,4	1,5
Ureia (mg/dl)	22	36	40	70	52
Potássio (mmol/l)	4,1	4,4	4,4	4,6	4,2
Clearance creat. na urina de 24h (ml/min/1,73 m ²)	68		40	60	53,73
Proteinúria (g/24h)	0,56	0,33	0,45	1,35	3,27
Na urinário (mmol/24h)			85	95	195

sistólica > 10 mmHg entre os membros superiores e inferiores ou sopro sistólico interescapular¹. O diagnóstico pode ser firmado pelo ecocardiograma, TC ou ressonância nuclear magnética¹¹. A paciente em questão não apresentava sopros e seu ecocardiograma era normal.

As catecolaminas do recurso mnemônico se referem à produção desses peptídeos pelo feocromocitoma e os paragangliomas, que são tumores derivados das células cromafins da medula adrenal e dos gânglios simpáticos, respectivamente. Esses tumores podem ser malignos em até 10% dos casos e também podem fazer parte de síndromes hereditárias, como a de Von Hippel-Lindau e a *multiple endocrine neoplasia 2B* (MEN 2B)¹². A tríade clássica de episódios de cefaleia associados à sudorese e taquicardia pode estar ausente ou não chamar a atenção do paciente. Também os picos hipertensivos podem dar lugar à HR. Assim, todos os pacientes com HR, ainda que não possuam clínica clássica para feocromocitoma, devem ser triados¹³. A triagem deve ser feita por meio da dosagem das catecolaminas séricas e metanefrinas urinárias (idealmente, metanefrinas plasmáticas, mas esse exame não está disponível até o momento no Brasil).

A confirmação diagnóstica se dá mediante a TC, com sensibilidade próxima a 100%; da ressonância nuclear magnética, mais acurada na identificação dos paragangliomas; ou do mapeamento de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina (MIBG), com sensibilidade de 56% para os tumores malignos e 85% para os benignos, mas com especificidade aproximada de 100%. O octreoscan, o mapeamento ósseo e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser decisivos quando da falha dos métodos diagnósticos previamente descritos¹. No caso relatado, o feocromocitoma foi afastado por causa das várias dosagens de catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias normais. Em virtude de taquicardia persistente, optou-se por realizar cintilografia de corpo inteiro com MIBG, que mostrou baixa probabilidade de tumor de linhagem neuroendócrina.

D: DROGAS, DIETA

Inúmeros fármacos podem dificultar a ação dos anti-hipertensivos e até mesmo aumentar os níveis de PA. Destacam-se os anti-inflamatórios não hormonais (seletivos ou não), que diminuem a natriurese e podem induzir a insuficiência renal aguda, especialmente em idosos, diabéticos e pacientes com doença renal crônica. Outros agentes são: simpatomiméticos (descongestionantes nasais, fórmulas para emagrecimento, cocaína), estimulantes, como as anfetaminas, corticoides e contraceptivos orais, antidepressivos tricíclicos e o uso exagerado de álcool³.

O consumo excessivo de sal é muito frequente entre pacientes com HR, contribuindo para ineficiência do controle pressórico e aumentando diretamente a PA³. Pacientes idosos, negros,

diabéticos ou com doença renal crônica parecem ter maior sensibilidade aos efeitos do sal³. A melhor maneira de estimar o consumo de sal é por meio da quantificação do sódio urinário de 24h. O ideal é obter um valor abaixo de 100 mEq/24h, o que equivale a 6 g de cloreto de sódio no mesmo período (ou 2,4 g de sódio)³. A obesidade, por sua vez, também está relacionada com uma maior dificuldade em se atingir o alvo pressórico, causada pela hiperatividade simpática e do SRAA e pela retenção hídrica observadas nesses indivíduos⁴, mesmo recebendo maior quantidade de medicações, segundo dados do estudo ALLHAT³. Cada quilo perdido resulta em diminuição da PA sistólica entre 1-2,4 mmHg⁴. No caso relatado, tem-se uma paciente que, embora obesa grau I, não fazia uso de outras medicações e informava seguir as recomendações nutricionais, apesar de apresentar sódio urinário de 24h variando entre 85 e 195 mEq/24h e, na própria internação, com níveis de PA inalterados, a despeito do acompanhamento com nutricionista.

E: ENDÓCRINAS

Dentre as endocrinopatias causadoras de HA, destacam-se a acromegalia, a síndrome de Cushing, o hiper e hipotireoidismo e o hiperparatireoidismo.

A acromegalia é decorrente da hipersecreção de hormônio do crescimento por um adenoma hipofisário, em 95% dos casos. Levanta-se a suspeita quando o hipertenso apresenta macrognatia, macroglossia, aumento das mãos e pés, ossos frontais e nariz, comumente não valorizados pelo paciente devido ao caráter insidioso da síndrome. A triagem é realizada pela dosagem do IGF-1 sérico¹⁴. A paciente relatada não apresentava nenhum estímulos clínicos que levasse à suspeita de acromegalia.

A síndrome de Cushing é consequente ao excesso de glicocorticoides, quer de origem exógena, quer por produção endógena, como o adenoma hipofisário produtor de ACTH e o carcinoma adrenal produtor de cortisol. A HA ocorre devido à retenção de sódio e água e deve-se suspeitar na presença de obesidade central, fâscies em lua cheia, pletora, fraqueza muscular, cansaço fácil, hirsutismo e estrias abdominais¹. Considerando que esses sinais e sintomas são inespecíficos, a confirmação diagnóstica é fundamental. A DBH VI¹ recomenda que sejam realizados o teste de supressão com dexametasona e a dosagem do cortisol urinário de 24h¹. O resultado é considerado positivo quando a excreção do cortisol urinário é > 3 vezes o limite máximo do normal. Para confirmar o diagnóstico de síndrome de Cushing, são necessárias duas medidas de cortisol urinário de 24h alteradas, além da positividade de mais algum teste¹⁵. Uma vez confirmada, deve-se investigar a causa. A internação hospitalar da paciente garantiu adequada qualidade na coleta de urina de 24h, e a dosagem do cortisol foi normal.

A HA ocorre em 20% dos pacientes com hipotireoidismo. O mecanismo fisiopatológico implicado é o aumento da resistência vascular periférica¹. Em pacientes previamente normotensos, encontram-se aumentos mais tênues, raramente atingindo níveis maiores que 150/100 mmHg. Em hipertensos prévios, no entanto, o hipotireoidismo pode levar ao descontrole da PA¹². Sintomas como fadiga, perda capilar, fragilidade ungueal e intolerância ao frio são fatores que aumentam a suspeita clínica¹. A confirmação diagnóstica é feita por TSH elevado, com T4 livre baixo ou normal. A medida deve ser repetida para afastar erros laboratoriais¹⁶.

O hipertireoidismo, cuja incidência é em torno de 6,5% na população brasileira, leva a um estado hiperadrenérgico, responsável pelas queixas de palpitações, hiperatividade, perda de peso, tremor, fadiga, intolerância ao calor, além do aumento da PA¹. A confirmação diagnóstica é dada pelo TSH, que se encontrará suprimido no hipertireoidismo primário e elevado no hipertireoidismo central, e de T4 livre, que se encontrará elevado. No entanto, há casos em que o T4 livre é normal, encontrando-se elevada apenas a dosagem de T3¹⁷. Nesse caso, o TSH da paciente era normal.

Apesar de o mecanismo fisiopatológico ainda não ser claro¹⁸, a HA ocorre em 10% a 70% dos pacientes com hiperparatireoidismo primário, que geralmente é devido a um adenoma ou hiperplasia da paratireoide, e em 40% a 50% dos pacientes com pseudo-hiperparatireoidismo, aquele que é consequente à resistência ao paratormônio. Existe, ainda, o hiperparatireoidismo secundário, que geralmente é associado à doença renal crônica de longa data, de forma que a HA nesses casos também é consequência da insuficiência renal¹. Clinicamente, o paciente costuma apresentar história de litíase renal, osteoporose, fraqueza muscular e letargia. O cálcio e o PTH séricos confirmam o diagnóstico¹. Nesse caso, a paciente apresentava cálcio sérico normal.

CONCLUSÕES

Após toda a investigação, a paciente mantinha PA sempre acima de 200/110 mmHg, o que nos levou a valorizar a relação Aldo/ARP encontrada e solicitar uma TC, que demonstrou hiperplasia adrenal bilateral (Figura 1). Optou-se pelo aumento progressivo da dose de espironolactona até 200 mg/d. Foi observado, a partir de então, um controle progressivo dos níveis pressóricos, possibilitando, inclusive, retirada de alguns anti-hipertensivos, sendo dada alta para a paciente com PA 140/90 mmHg, em uso de cinco classes de fármacos em doses otimizadas (clortalidona, enalapril, diltiazem, atenolol, espironolactona). Vale salientar que vários estudos mostram que mais de 10% dos hipertensos têm relação Aldo/ARP aumentada, sem demonstrarem hiperaldosteronismo. Frequentemente, esses pacientes têm um controle pressórico insatisfatório, a despeito do uso de múltiplos agentes anti-hipertensivos, e são eles que, sugere-se, terão boa resposta ao uso de espironolactona¹⁹.

O caso clínico apresentado ilustra a importância da sistematização da investigação diagnóstica em HA resistente/HA secundária. O HAP como uma das principais causas de HA de difícil controle deve ser sempre lembrado e avaliado adequadamente.



Figura 1. Tomografia de abdome evidenciando hiperplasia adrenal bilateral.

REFERÊNCIAS

1. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2010;13:4-64.
2. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. *Am Fam Physician.* 2003;67:67-74.
3. Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA. Characterization and treatment of resistant hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11(6):407-13.
4. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician.* 2009;79(10):863-9.
5. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest.* 2010;138(2):434-43.
6. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009;73:1363-70.
7. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark C, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
8. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.
9. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Evaluation of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:188-93.
10. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension: State of the art: Review 1992. *Ann Intern Med.* 1992;117:845-53.
11. Teien DE, Wendel H, Bjornebrink J, Ekellund L. Evaluation of anatomical obstruction by Doppler echocardiography and magnetic resonance imaging in patients with coarctation of the aorta. *Br Heart J.* 1993;69:352.
12. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:1026-7.
13. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int.* 1991;40:544-56.
14. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558-73.
15. Endocrine Society Guidelines. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
16. Samuels MH, Ridgway EC. Central hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:903-19.
17. Davey RX, Clarke MI, Webster AR. Thyroid function testing based on assay of thyroid-stimulating hormone: assessing the algorithm's reliability. *Med J Aust.* 1996;164:329-32.
18. Lind L, Hvarfner A, Palmer M, et al. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg.* 1991;157:457-9.
19. Alvarez BA, Cardiel MA, Cruz AF, Claros NM. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens.* 2010;28:1-7.