

CAPÍTULO 12 - HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

INTRODUÇÃO

A HA secundária tem prevalência de 3-5%. O tratamento da causa pode curar ou melhorar o controle da PA. As situações em que se deve investigar causas secundárias de HA estão no Quadro 1.

Doença renal crônica

Define-se DRC por RFG-e < 60 ml/min ou anormalidades na urinalise e/ou morfologia renal mantidas por 3 meses.¹ A HA aumenta progressivamente com o avanço da DRC, atingindo 90% dos pacientes em estágio 5.²

Para todo paciente com HA deve-se dosar a creatinina sérica, calcular o RFG-e e realizar análise de urina para o rastreamento de DRC.³ (GR: I; NE: A) Investigação adicional inclui US renal para todos.³ Outros métodos (albuminúria, TC, RNM) podem ser necessários. A biópsia renal é indiscutivelmente indicada quando ocorre declínio

rápido da filtração glomerular ou proteinúria > 3,5 g/g de creatinúria.⁴ A HA acelera a progressão da DRC⁵ e a redução da PA atenua a evolução.⁶ As metas de tratamento e as medicações mais indicadas para o controle da PA em pacientes com DRC estão descritas no Capítulo 8. Na DRC dialítica, a redução de PA diminui a mortalidade,⁷ indicando-se o uso de DIU de alça quando há função renal residual e, em casos selecionados, ultrafiltração.⁸

Hipertensão renovascular

A hipertensão renovascular (HARV) é secundária a estenose parcial ou total, uni ou bilateral da artéria renal (EAR) ou de um de seus ramos, desencadeada e mantida por isquemia do tecido renal. Sua prevalência é 5% dos pacientes hipertensos.⁹ A principal causa é a aterosclerose (90%), seguida por displasia fibromuscular,¹⁰ sendo a arterite de Takayasu a menos frequente.⁹ Independentemente do fator causal, é importante determinante de morbimortalidade CV.¹⁰

O diagnóstico e a avaliação do grau de envolvimento com LOA são fundamentais para escolha do tratamento. Uma investigação mais custo-efetiva sugere seleção apropriada do candidato e exames de avaliação anatômica e funcional

Quadro 1. Principais causas de HA secundária, sinais indicativos e rastreamento diagnóstico.

| Achados clínicos | Suspeita diagnóstica | Estudos adicionais |
|---|--|---|
| Ronco, sonolência diurna, SM | SAHOS | Questionário de Berlim, polissonografia ou poligrafia residencial com 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono |
| HAR e/ou com hipopotassemia (não obrigatória) e/ou com nódulo adrenal | Hiperaldosteronismo primário (hiperplasia ou adenoma) | Determinações de aldosterona (>15 ng/dL) e atividade/concentração de renina plasmática; cálculo da relação aldosterona/renina >30. Testes confirmatórios (furosemida e captopril). Exames de imagem: TC com cortes finos ou RNM |
| Edema, anorexia, fadiga, creatinina e ureia elevadas, alterações do sedimento urinário | Doença renal parenquimatosa | Exame de urina, cálculo do RFG-e, US renal, pesquisa de albuminúria / proteinúria |
| Sopro abdominal, EAP súbito, alteração da função renal por medicamentos que bloqueiam o SRAA | Doença renovascular | US com Doppler renal e/ou renograma, angiografia por RNM ou TC, arteriografia renal |
| Pulsos em femorais ausentes ou de amplitude diminuída, PA diminuída em membros inferiores, alterações na radiografia de tórax | Coarctação de aorta | Ecocardiograma e/ou angiografia de tórax por TC |
| Ganho de peso, diminuição da libido, fadiga, hirsutismo, amenorreia, "fácies em lua cheia", "giba dorsal", estrias purpúreas, obesidade central, hipopotassemia | Síndrome de Cushing (hiperplasia, adenoma e excesso de produção de ACTH) | Cortisol salivar, cortisol urinário livre de 24h e teste de supressão: cortisol matinal (8h) e 8h após administração de dexametasona (1mg) às 24 h. RNM |
| HA paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações | Feocromocitoma | Metanefrinas plasmáticas livres, catecolaminas séricas e metanefrinas urinárias. TC e RNM |
| Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, HAD, fraqueza muscular | Hipotireoidismo | TSH e T4 livre |
| Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, exoftalmia, hipertermia, reflexos exaltados, tremores, taquicardia | Hipertireoidismo | TSH e T4 livre |
| Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza ou espasmos musculares, sede, poliúria | Hiperparatireoidismo (hiperplasia ou adenoma) | Cálcio sérico e PTH |
| Cefaleia, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua | Acromegalia | IGF-1 e GH basal e durante teste de tolerância oral à glicose |

SAHOS: síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono; HAR: hipertensão arterial resistente; RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; EAP: edema agudo de pulmão; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TC: tomografia computadorizada; ACTH: adrenocorticotropina; TSH: hormônio tireostimulante; PTH: paratormônio; IGF-1: fator de crescimento insulina-símile tipo 1; GH: hormônio do crescimento.

da estenose, assim como métodos para correção do defeito anatômico e funcional.¹¹ Os Quadros 2 e 3¹²⁻¹⁴ identificam os principais passos.

Para indicação da opção terapêutica, deve-se considerar a etiologia e as condições clínicas associadas à EAR, isto é, HA, nefropatia isquêmica e DCV acelerada. Evidências de benefício no tratamento mecânico percutâneo ou cirúrgico estão restritas a situações como perda progressiva da função renal, EAP e dificuldade de controle da PA, que promove LOA irreversível.¹⁵ Em pacientes com HARV por displasia fibromuscular há 82-100% de controle da PA e reestenose em 10%.¹¹ (GR: IIa; NE: B). Na HARV aterosclerótica sem complicações, em 3 estudos randomizados, o implante de stent comparado ao tratamento clínico otimizado não mostrou benefícios no controle da PA, na progressão da doença renal, ou na ocorrência de eventos clínicos e mortalidade.¹⁶⁻¹⁸ Para pacientes com EAR aterosclerótica e PA controlada por tratamento clínico, sem complicações cardíacas e função renal estável ao longo de 6-12 meses, a intervenção mecânica não é recomendada, sendo o tratamento clínico a primeira opção. (GR: II; NE: B).

Na Figura 1, observa-se fluxograma para investigação do paciente com suspeita de EAR.

Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono

A SAHOS caracteriza-se por obstruções recorrentes de vias aéreas superiores durante o sono, promovendo reduções na pressão intratorácica, hipóxia intermitente e fragmentação do

sono.¹⁹ Evidências sugerem que a SAHOS está relacionada ao desenvolvimento de HA independentemente da obesidade.^{20,21} A prevalência da SAHOS em pacientes com HA é de 30-56%,^{22,23} atingindo 64-83% em pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR).^{24,25} SAHOS contribui para as LOA²⁶ e aceleração da aterosclerose em hipertensos.²⁷

Fatores de risco para SAHOS são idade, sexo masculino, obesidade e SM. O questionário de Berlim²⁸ pode ajudar em sua triagem,²³ mas não parece ser útil em pacientes com HAR.²⁹ Alterações no padrão do descenso fisiológico do sono pode indicar a presença de SAHOS.³⁰ O diagnóstico é confirmado por polissonografia ou poligrafia residencial pelo achado de 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopneia por hora de sono (índice de apneia-hipopneia - IAH), mas um IAH ≥ 15 eventos/hora parece ter maior impacto na HA.³¹

O tratamento de escolha para a SAHOS moderada ou importante é o uso da pressão positiva contínua (CPAP) em vias aéreas superiores durante o sono.³¹ Meta-análises demonstram pequeno efeito da CPAP na redução da PA, mas são limitadas por incluir estudos em normotensos e hipertensos controlados.³²⁻³⁴ Em pacientes com SAHOS e HAR, a maioria dos estudos randomizados³⁵⁻³⁸ mostrou reduções mais importantes da PA do que as verificadas em pacientes com HA não resistente. A perda de peso combinada à CPAP mostrou maior redução da PA do que cada intervenção isolada em obesos com SAHOS.³⁹ O avanço mandibular, com dispositivos móveis ortodônticos, para SAHOS leve a moderada, pode também promover redução da PA,³⁴

Quadro 2. Recomendações da ACC/AHA para pesquisa de estenose de artéria renal no momento da realização de cinecoronariografia.

| Características clínicas | Nível de evidência |
|--|--------------------|
| Início de hipertensão < 30 anos | B |
| Início de hipertensão grave > 55 anos | B |
| Hipertensão acelerada/maligna | C |
| Hipertensão resistente | C |
| Uremia ou piora da função renal após uso de IECA ou BRA (> 30% de queda na filtração glomerular) | B |
| Rim atrófico de causa não esclarecida ou discrepância de tamanho entre os dois > 1,5 cm | B |
| Edema pulmonar súbito inesperado (sobretudo em pacientes urêmicos) | B |

Quadro 3. Indicadores clínicos de probabilidade de hipertensão renovascular.

| Probabilidade | Características clínicas |
|---------------|--|
| Baixa (0,2%) | HA limítrofe ou leve/moderada não complicada |
| Média (5-15%) | HA grave ou resistente HA recente < 30 anos ou > 50 anos Presença de sopro abdominal Assimetria de pulsos radiais ou carotídeos HA moderada associada a tabagismo ou a aterosclerose em outro local (coronária ou carótida) Déficit da função renal indefinido Resposta pressórica exagerada ao IECA |
| Alta (25%) | HA grave ou resistente com insuficiência renal progressiva HA acelerada ou maligna EAP súbito Aumento de creatinina induzido por IECA Assimetria de tamanho ou função renal |

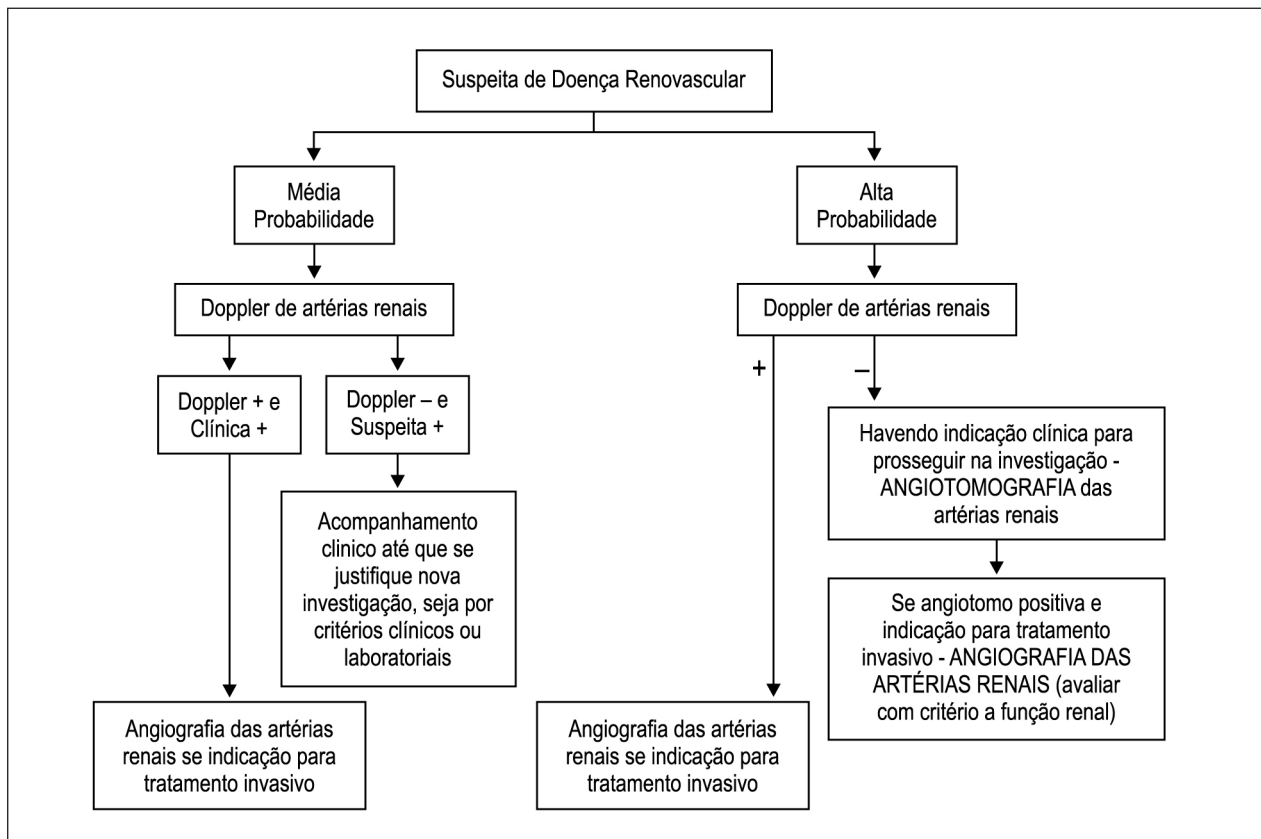


Figura 1. Fluxograma para investigação de paciente com suspeita de EAR.

mas novos estudos são necessários.³⁴ Apesar de evidências testando diversas classes de anti-hipertensivos,⁴⁰ não existem conclusões definitivas sobre a que seja preferencial para hipertensos com SAHOS.^{40,41}

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma condição clínica determinada por produção excessiva, inadequada e autônoma de aldosterona⁴² (Aldo), causada por hiperplasia bilateral das adrenais ou por adenoma unilateral produtor de Aldo (APA) e, mais raramente, por hiperplasia adrenal unilateral, carcinoma adrenal ou de origem genética (monogênicas ou quimera cromossômica). A prevalência do HAP em hipertensos é de 3-22%, sendo mais alta em hipertensos em estágio 3 e/ou resistentes.⁴³

Suspeita de HAP ocorre quando HA se associa a: hipocalemia espontânea ou induzida por DIU; incidentaloma de adrenal; HAR; história familiar de HA ou de DCbV antes dos 40 anos; SM. A prevalência de hipocalemia no HAP é 9-37%.⁴³

As etapas para rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento estão descritas no fluxograma da Figura 2.

Para dosagens laboratoriais não é necessário suspender anti-hipertensivos, exceto a espironolactona por 4-6 semanas.⁴³ Atividade de renina plasmática (ARP) suprimida e Aldo > 15 ng/dl, com relação Aldo/ARP > 30, indica diagnóstico

de HAP. Testes confirmatórios são preconizados quando Aldo > 15 ng/dl e < 25 ng/dl e relação Aldo/ARP > 30 e < 100. Os testes da furosemida e do captopril têm maior precisão diagnóstica que o teste da sobrecarga salina.⁴⁴ No teste da furosemida, o paciente deve permanecer deitado por no mínimo 30 minutos, administrar furosemida 40 mg IV e dosar renina após 2 horas de deambulação. O teste é considerado positivo se a APR for < 2 ng/ml/h. No teste do captopril, administram-se 50 mg de captopril oral após o paciente ter permanecido sentado ou em pé por pelo menos 1 hora. Deve-se dosar renina e Aldo nos tempos 0, 60 e 120 minutos. O teste é considerado positivo se não houver queda > 30% da Aldo sérica ou se ela permanecer > 12 ng/dl. No teste de sobrecarga salina, administram-se 2 litros IV de soro fisiológico 0,9% em 4 horas. A dosagem de Aldo será \geq 5 ng/dl.

Para detecção de APA ou hiperplasia, é indicada TC de adrenais com cortes finos ou RNM.⁴³ O cateterismo de veias adrenais é indicado quando, à TC, as adrenais são normais, têm anormalidades bilaterais (espessamento ou micronódulos) ou lesão unilateral em pacientes > 40 anos.⁴⁴ O teste de supressão com dexametasona é indicado para investigar HAP suprimível por glicocorticoide em pacientes com HAP e início de HA antes dos 40 anos.⁴⁴

A cirurgia por laparoscopia é indicada no APA,⁴³

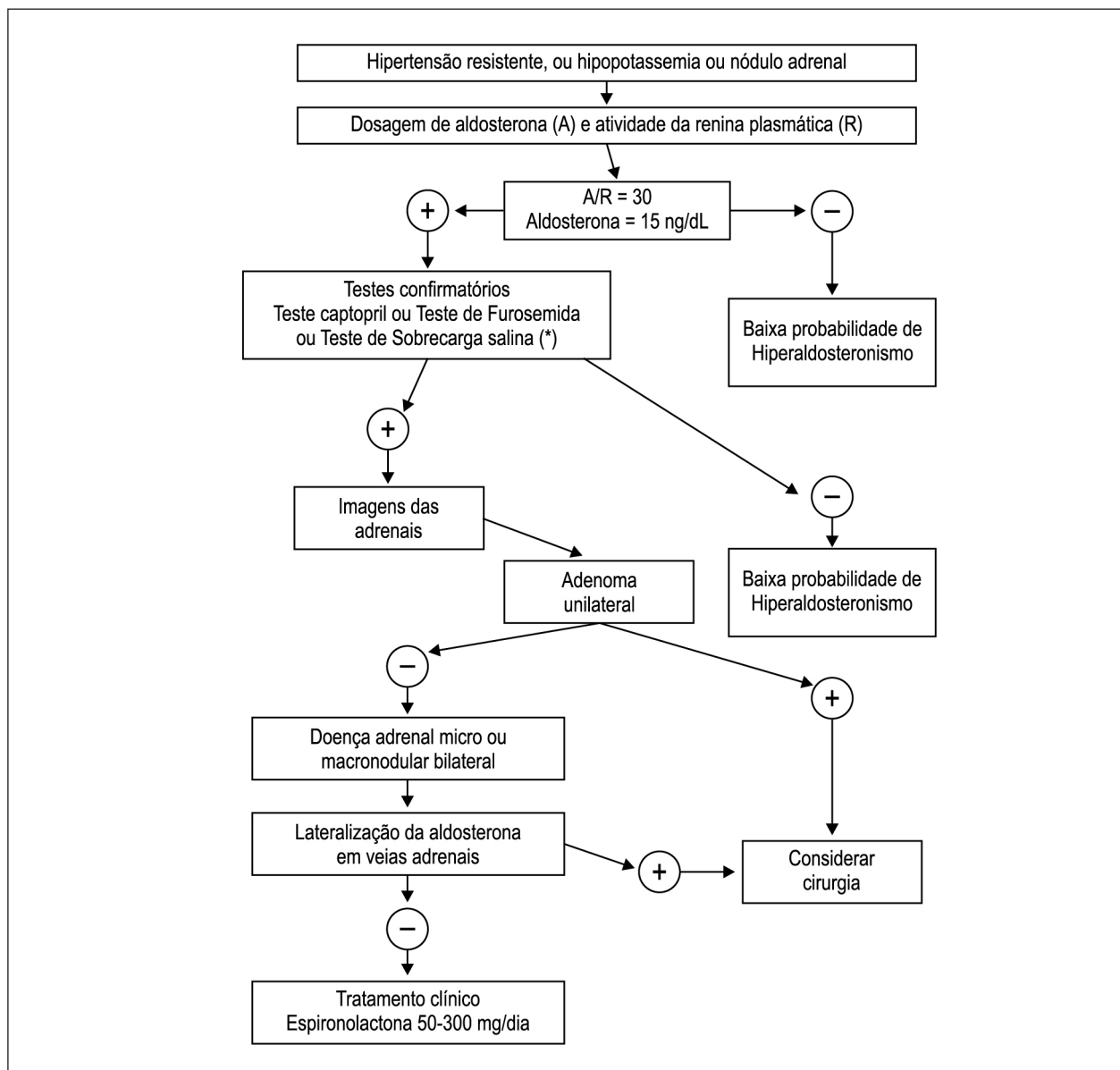


Figura 2. Fluxograma para rastreamento, confirmação diagnóstica e tratamento de HAP. *Os testes da furosemda e do captopril têm maior precisão diagnóstica que o teste da sobrecarga salina.

sendo o tratamento prévio com espironolactona até 3-4 semanas preferido.⁴⁵ Para tratamento clínico da hiperplasia, recomenda-se espironolactona, 50 a 300 mg/dia, desde que bem tolerada.⁴⁵ Cura da HA com a cirurgia é observada em 35-60% dos pacientes.^{42,45}

Feocromocitomas

Feocromocitomas (FEO) são tumores de células cromafins do eixo simpático-adreno-medular produtores de catecolaminas.⁴⁶ De 10% a 15% são extradrenais (paragangliomas), 10% são bilaterais e 10% são malignos.⁴⁷ Formas familiares apresentam traço autossômico dominante ou são parte de síndromes com mutações genéticas reconhecidas.⁴⁷

Presença de HA persistente ou paroxística (50%), paroxismos de cefaleia, sudorese profusa e palpitações (tríade clássica)⁴⁶ são indicativos da doença, tendo a concomitância da tríade clássica com CH sensibilidade de 89% e especificidade de 67% para o diagnóstico.⁴⁶

O diagnóstico laboratorial é baseado em dosagens de catecolaminas e seus metabólitos no sangue e na urina. Metanefrina plasmática livre tem a maior sensibilidade e especificidade,⁴⁸ mas devido ao seu maior custo, indica-se metanefrina urinária isolada ou associada às catecolaminas plasmáticas em casos de alta probabilidade.⁴⁸ Dosagem de ácido vanilmandélico urinário tem boa especificidade, mas a menor sensibilidade entre os métodos, só sendo indicada na impossibilidade dos demais exames.⁴⁸ Na dúvida diagnóstica,

teste de supressão com clonidina é indicado em hipertensos, e o estímulo com glucagon, em normotensos.⁴⁷

Os métodos de imagem para localização são TC e RNM, com sensibilidade de 89% e 98% respectivamente, para tumores adrenais.⁴⁹ A RNM é superior na identificação de paragangliomas. Mapeamento de corpo inteiro com MIBG é útil em FEO extradrenais, bilaterais, metástases e recidivas.⁵⁰ Octreoscan, mapeamento ósseo e TC por emissão de pósitrons podem ser indicados quando os exames de localização citados são negativos ou na investigação de malignidade.⁵¹

O tratamento preferencial é cirúrgico, devendo-se fazer preparo pré-operatório com alfa1-bloqueadores (doxazosin ou prazosin) e hidratação adequada por pelo menos 2 semanas antes da cirurgia.⁵² Tratamento medicamentoso crônico inclui alfa1-bloqueadores, BB (apenas após início de alfa1-bloqueadores, quando taquicardia sintomática), BCC, IECA e agonistas de ação central.⁵² A CH paroxística do FEO é EH e deve ser tratada com NPS ou fentolamina injetável e reposição volêmica, se necessária.⁴⁶

A remoção total e precoce da neoplasia proporciona, em geral, remissão total dos sintomas e cura da HA.^{47,49} Em FEO malignos, com metástases não passíveis de ressecção, indica-se quimioterapia, embolização, radioterapia e, se possível, ablação com MIBG-131.⁴⁷ Acompanhamento clínico, bioquímico e radiológico dos pacientes é essencial para detecção de recorrências ou metástases na forma maligna e de outro tumor nas síndromes familiares.

Outras causas endócrinas

Hipotireoidismo

A HA ocorre em 20% dos pacientes com hipotireoidismo.⁵³ O diagnóstico é feito por níveis elevados de TSH e diminuição gradativa de T4 livre. Os achados clínicos mais comuns são ganho de peso, queda de cabelo e fraqueza muscular. O tratamento é iniciado com reposição de hormônio tireoidiano⁵³ e, caso persista a HA, indicam-se anti-hipertensivos. (GR: II; NE: C).

Hipertireoidismo

A HA é um achado frequente e a apresentação clínica mimetiza o quadro hiperadrenérgico. Os principais sintomas são palpitação, tremor, fadiga, intolerância ao calor, hiperatividade, perda de peso e labilidade emocional.⁵⁴ Os sinais mais importantes são exoftalmia, hipertermia, reflexos exaltados e pele úmida.⁵⁴ O diagnóstico é confirmado por nível baixo de TSH e elevado de T4 livre. O tratamento é em geral acompanhado por normalização da PA. O BB é a primeira escolha para controlar os sintomas adrenérgicos. (GR: IIb; NE: C).

Hiperparatireoidismo

Condição onde há secreção excessiva de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides, com consequente hipercalcemia e hipofosfatemia.⁵⁵ Pode ser causado por adenoma ou hiperplasia das paratireoides. O hiperparatireoidismo secundário decorre de situação que induz hipocalcemia, sendo DRC a principal causa. Os sintomas mais comuns são depressão, sede, poliúria, litíase renal, osteoporose, letargia,

fraqueza muscular, espasmos musculares e redução da função renal. A HA está presente em até 75% dos pacientes, podendo ser resistente.⁴³ O diagnóstico é feito por dosagem sérica de cálcio e PTH. Correção cirúrgica do hiperparatireoidismo pode curar ou reduzir a PA dos hipertensos.⁵⁶

Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing (SC) é um distúrbio causado por excesso de cortisol associado à deficiência do mecanismo de controle do eixo adrenal-hipotálamo-hipofisário e do ritmo circadiano de secreção do cortisol.⁵⁷ Pode surgir por tumores adrenais com produção autônoma de cortisol (adenoma benigno ou maligno), hiperplasia adrenal, produção excessiva de adrenocorticotropina (ACTH) ou tumor ectópico.⁵⁷ A prevalência de HA em SC é de 80% em adultos e 47% em crianças.⁵⁷ Os principais sinais e sintomas são diminuição de libido, obesidade central, fúrcias em lua cheia, estrias, fraqueza muscular e hirsutismo.⁵⁸ Os testes confirmatórios são: cortisol livre em urina de 24 horas; cortisol salivar no período noturno; teste de supressão com dexametasona; teste da dexametasona com hormônio liberador de corticotropina; e dosagem de ACTH.⁵⁸ A RNM da hipófise demonstra adenoma em 35% a 60% dos pacientes.⁵⁸ Pode haver cura da HA com a remoção cirúrgica do tumor, mas 30% dos pacientes mantêm HAS e 25%, HAD.⁵⁹ Há correlação entre a duração da HA antes da cirurgia e a persistência no pós-operatório.⁵⁹ Tiazídicos e furosemida devem ser evitados, pois podem piorar a hipocalcemia. São recomendados IECA ou BRA.⁵⁹

Acromegalia

Doença geralmente causada por adenoma hipofisário secretor de hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento insulina-símile tipo 1 (IGF-1). Manifesta-se por progressivo crescimento exagerado de mãos, pés e ossos faciais, espaçamento dentário, prognatismo, macroglossia, sudorese abundante, alterações respiratórias, CV, metabólico-endócrinas e músculo-esqueléticas.⁶⁰ A HA tem prevalência de 35% e contribui para o aumento da morbimortalidade da doença. A miocardiopatia acromegálica contribui para elevar a PA e pode ser agravada pela coexistência da HA. O tratamento da acromegalia reduz a PA paralelamente à redução do GH.⁶⁰

Coarctação da aorta

Constricção da aorta próxima ao canal arterial ou ao ligamento, encontrada especialmente em crianças e adultos jovens. A suspeita clínica baseia-se em sintomas (epistaxes, cefaleia e fraqueza nas pernas aos esforços ou manifestações de IC, angina, dissecação de aorta ou hemorragia intracerebral) e no exame físico (HA em membros superiores com PAS pelo menos 10 mmHg maior na artéria braquial em relação a artéria poplítea; ausência ou diminuição dos pulsos em membros inferiores; sopro sistólico interescapular e no tórax).⁶¹⁻⁶³

Os exames de imagem incluem: radiografia de tórax (aorta torácica com dilatações pré e pós estenose, corrosão de costelas); ecocardiograma (protuberância posterior, istmo expandido, arco aórtico transversal e jato contínuo de alta velocidade no local da coarctação); angiografia por RNM (detalhes da coarctação e das intercostais). A RNM é o melhor método para avaliação e seguimento pós-intervenção e, em indivíduos jovens, dispensa a realização da angiografia no pré-

operatório. Angiografia invasiva é indicada quando as imagens de outros métodos não conseguem visualizar a coarctação, e em indivíduos mais velhos que podem ter DAC. A definição de coarctação significativa requer gradiente de pressão pré e pós coarctação > 20 mmHg.⁶²

Os pacientes não submetidos à correção cirúrgica têm maior incidência de eventos CV. O tratamento é sempre intervencionista, por procedimento endovascular (indivíduos mais jovens ou crianças) ou cirurgia (hipoplasia do arco aórtico e/ou necessidade de ressecção da coarctação). A resposta da PA ao tratamento intervencionista depende da

duração da HA antes da cirurgia e da idade do paciente. Há cura da HA em até 50% dos pacientes, mas pode recorrer tardiamente, em especial se a intervenção foi feita em idade avançada. Os medicamentos de escolha tanto para o período pré-operatório quanto para a HA residual após a cirurgia são os BB e os IECA.

HA induzida por medicamentos

O Quadro 4 apresenta os medicamentos e drogas lícitas e ilícitas relacionadas com o desenvolvimento ou agravamento da HA.

Quadro 4. Medicamentos e substâncias ilícitas e lícitas relacionados com o desenvolvimento ou agravamento da HA.

| Classe de medicamentos | Efeito sobre a PA e frequência | Ação sugerida |
|---|--|---|
| Imunossupressores Ciclosporina, tacrolimus | Intenso e frequente | IECA e BCC (nifedipino/anlodipino). Ajustar nível sérico. Reavaliar opções |
| Anti-inflamatórios Glicocorticoide | Variável e frequente | Restrição salina, diuréticos, diminuir dose Observar função renal, uso por período curto |
| Não esteroides (Inibidores da ciclo-oxigenase 1 e 2) | Eventual, muito relevante com uso contínuo | |
| Anorexígenos/sacietógenos Anfepramona e outros | Intenso e frequente | Suspensão ou redução da dose |
| Sibutramina | Moderado, pouco relevante | Avaliar redução da PA obtida com redução do peso Usar por período curto determinado |
| Vasoconstritores, incluindo derivados do Ergot | Variável, transitório | |
| Hormônios Eritropoetina humana | Variável e frequente | Avaliar hematócrito e dose semanal |
| Anticoncepcionais orais | Variável, prevalência de até 5% | Avaliar substituição de método com especialista |
| Terapia de reposição estrogênica (estrogênios conjugados e estradiol) | Variável | Avaliar risco e custo-benefício |
| GH (adultos) | Variável, dose-dependente | Suspensão |
| Antidepressivos Inibidor da monoamino-oxidase | Intenso, infrequente | Abordar como crise adrenérgica |
| Tricíclicos | Variável e frequente | Abordar como crise adrenérgica |
| Drogas ilícitas e álcool Anfetamina, cocaína e derivados | Efeito agudo, intenso Dose-dependente | Abordar como crise adrenérgica |
| Álcool | Variável e dose-dependente Muito prevalente | Ver tratamento não medicamentoso |

REFERÊNCIAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. (CKD). *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X; Survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension in China Collaborative Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: results from the survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients With Hypertension in China. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2160-7.
- Ritz E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(5):371-2.
- Kirsztajn GM, Vieira Neto OM, Abreu PF, Woronick V, Sens YA. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos. *J Bras Nefrol.* 2005;27(2 supl 1):1-37.
- KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2(5):337-414.
- Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949-57.
- Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9668):1009-15.
- Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009;53(3):500-7.
- Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black HR, Elliott WG (eds). *Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007. p. 93-105.
- Pearce JD, Craven BL, Craven TE, Piercy KT, Stafford JM, Edwards MS, et al. Progression of atherosclerotic renovascular disease: a prospective population-based study. *J Vasc Surg.* 2006;44(5):955-62.
- Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344(6):431-42.
- Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239-312.
- Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med.* 1992;117(10):845-53.
- Pickering TG. The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. *Clin Chem.* 1991;37(10 Pt 2):1831-7.
- Gray BH, Olin JW, Childs MB, Sullivan TM, Bacharach JM. Clinical benefit of renal artery angioplasty with stenting for the control of recurrent and refractory congestive heart failure. *Vasc Med.* 2002;7(4):275-9.
- Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al; ASTRAL Investigators. Revascularization vs. medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-62.
- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.
- Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):840-8.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
- Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169-76.
- Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax.* 2002;57(7):602-7.
- Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbas FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105(8):1135-9.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
- Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(8):1069-78.
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131(5):1379-86.
- Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension.* 2009;53(1):64-9.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
- Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(10):2030-6.
- Seif F, Patel SR, Walia HK, Rueschman M, Bhatt DL, Blumenthal RS, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2014;32(2):267-75.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1(8225):862-5.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007;50(2):417-23.

33. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):757-64.
34. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;314(21):2280-93.
35. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2010;28(10):2161-8.
36. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of obstructive sleep apnea treatment on blood pressure in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest.* 2013;144(5):1487-94.
37. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(22):2407-15.
38. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Gonçalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):345-7.
39. Chirinos JA, Gurubhagavata I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2265-75.
40. Furlan SF, Braz CV, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Management of hypertension in obstructive sleep apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(12):108.
41. Ziegler MG, Milic M, Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):50-5.
42. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
43. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med.* 2013;45(4):375-83.
44. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1688-94.
45. Aronova A, Lii TJ, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol.* 2014;6(5):227-33.
46. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109-19.
47. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer.* 2014;38(1):7-41.
48. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* 2002;287(11):1427-34.
49. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara Y, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas.* 2014;77(3):229-38.
50. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al; International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102.
51. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, Bornstein SR, Pacak K. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008;40(5):329-37.
52. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:1-10.
53. Dernelis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;143(4):718-24.
54. Volzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Dörr M, John U, Wallaschofski H, et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4):615-21.
55. Lumachi F, Camozzi V, Luisetto G, Zanella S, Basso SM. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism. *Anticancer Res.* 2011;31(11):3969-72.
56. Heylinger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2009;146(6):1042-7.
57. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23 Suppl 1:S5-14.
58. Prevedello DM, Challinor SM, Tomycz ND, Kassam A. Diagnosing, managing Cushing's disease: a multidisciplinary overview. *Review of Endocrinology.* 2009;Jan 1:19-24.
59. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92 Suppl 1:44-9.
60. Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary.* 2001;4(4):239-49.
61. Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital heart disease. In: Bonow R, Mann DL, Zipes DP, Libby P. (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2011.
62. 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.
63. Vergales JE, Gangemi JJ, Rhueban KS, Lim DS. Coarctation of the aorta - the current state of surgical and transcatheter therapies. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(3):211-9.