

Artigo

Investigação e abordagem do paciente hipertenso com Hiperaldosteronismo Primário

João Vicente da Silveira^{1, #}, Madson Queiroz Almeida², Fernanda Marciano Consolim-Colombo^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Instituto do Coração, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. O hiperaldosteronismo primário (HAP) caracteriza-se pela produção de aldosterona, supressão da renina e hipertensão arterial. O HAP é a causa mais frequente de hipertensão endócrina e potencialmente curável com uma prevalência de 5% a 20% entre os hipertensos. Comparando-se pacientes com hipertensão arterial pareados pelo sexo e idade e com mesmo valor pressórico, a morbimortalidade é mais elevada no HAP com maior prevalência de desfechos cardiovasculares. As principais etiologias de HAP são: hiperplasia cortical adrenal bilateral, e o tumor da adrenal. Os testes mais sensíveis para o rastreio são a razão Aldosterona e Atividade Plasmática da Renina (A/APR) ou Aldosterona e Concentração Direta da Renina (A/CDR). Os testes confirmatórios são os de sobrecarga salina, do captopril e da furosemida. Após identificação do suspeito, realiza-se a tomografia de adrenal. O cateterismo venoso é a metodologia que define o HAP. O tratamento cirúrgico é a adrenalectomia.

Palavras-chave: hiperaldosteronismo primário, adrenalectomia, concentração direta da renina, atividade plasmática da renina, antagonista do receptor mineralocorticoide.

Recebido: 5 de Junho de 2022; Aceito em 21 de Agosto de 2022

Investigation and management of the hypertensive patient with Primary Aldosteronism

Abstract. Primary hyperaldosteronism (PA) is characterized by aldosterone production and suppression of renin and arterial hypertension. PA is the most frequent cause of endocrine hypertension and potentially curable, with a prevalence of 5% to 20% among hypertensive patients. Comparing patients with arterial hypertension and matched by sex and age and with the same blood pressure value, morbidity and mortality is higher in PA with a higher prevalence of cardiovascular outcomes. The main etiologies of PA are bilateral adrenal cortical hyperplasia and adrenal tumor. The most sensitive tests for screening are the Aldosterone Ratio and Plasma Renin Activity (A/APR) or Aldosterone and Direct Renin Concentration (A/CDR). Confirmatory tests are saline overload, captopril and furosemide. After identifying the suspect, adrenal tomography is performed. Venous catheterization is the methodology that defines PA. Surgical treatment is adrenalectomy.

Keywords: primary aldosteronism, adrenalectomy, direct renin concentration, plasma renin activity, mineralocorticoid receptor antagonist.

1. Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é caracterizado do ponto de vista bioquímico por uma produção excessiva e autônoma da aldosterona (A) associado à supressão da renina^{1,2}. O aumento de aldosterona induz a maior ativação dos receptores mineralocorticoides e consequente retenção de sódio, aumento

da excreção de potássio, graus variáveis de hipocalemia³, resultando em aumento dos valores pressóricos, o que individualiza essa situação como hipertensão endócrina potencialmente curável^{1,2}.

Historicamente o HAP foi considerado uma rara etiologia de hipertensão arterial sistêmica (HAS) secundária; porém, nos últimos anos, tem-se evidenciado maior prevalência de HAP e

#Autor de correspondência. E-mail: joao.silveira@uol.com.br.

destacado sua importância como a principal causa de hipertensão de origem endócrina⁴.

Dados de literatura confirmam maior risco de eventos cardiovasculares em situações clínicas que cursam com níveis séricos elevados de aldosterona. De fato, pacientes com HAP apresentam maior prevalência de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial, quando comparados aos pacientes com HAS primária para mesmos valores de pressão arterial¹.

Portanto, em pacientes com HAP, além do controle pressórico e do ajuste das alterações bioquímicas, a redução ou bloqueio dos efeitos da aldosterona *per se* seria necessário. O diagnóstico da etiologia do HAP auxilia na implementação do melhor tratamento, de forma individualizada para os pacientes com HAP.

As principais etiologias de HAP são: hiperaldosteronismo idiopático, associado à hiperplasia cortical adrenal bilateral, e o tumor da zona glomerulosa da adrenal, produtor de aldosterona e geralmente denominado de adenoma ou aldosteroma^{4,5}. Considerando-se diferentes casuísticas, cada um deles é responsável por, respectivamente, cerca de 50-60% e 40-50% dos casos de HAP^{4,5}. Em aproximadamente 5% dos casos de hiperplasia bilateral pode-se detectar uma ocorrência familiar, com provável etiologia genética a ser definida⁶. Nesse cenário, alguns genes que codificam canais iônicos que modulam a despolarização celular da zona glomerulosa e relacionados às vias de síntese de aldosterona vêm sendo associados à patogênese da HAP familiar⁷. O HAP decorrente de APA evolui com boa resposta terapêutica com a realização da adrenalectomia. Em recente meta-análise de mortalidade a longo prazo nos pacientes com HAP que foram submetidos a adrenalectomia, obteve-se sobrevida maior de 5 a 7 anos⁸ comparados aos pacientes com HAP e em uso de tratamento medicamentoso com drogas específicas. Já o HAP decorrente de hiperplasia cortical bilateral ou em pacientes sem alterações estruturais nas adrenais, a terapêutica medicamentosa com o antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) é a estratégia utilizada⁹. No nosso meio, a espironolactona é o ARM disponível e é indicada em associação com outros anti-hipertensivos, sempre que possível, para pacientes com HAP.

De uma forma geral, o tratamento medicamentoso do HAP visa controlar os valores pressóricos, corrigir uma possível hipocalemia, e “desbloquear” a renina – ou seja – utilizam-se doses de espironolactona suficientes para que os valores séricos de renina aumentem para os limites inferiores de normalidade¹⁰.

Nos últimos anos com a maior utilização de testes de rastreamento para HAP, por meio do cálculo da razão aldosterona/renina séricos, pode-se detectar maior número de potenciais portadores de HAP¹¹.

2. Investigação do HAP

Deve-se investigar o HAP em todo paciente que apresenta hipertensão arterial resistente (HAR), que é definido quando a pressão arterial sistólica (PAS) é ≥ 140 mmHg ou a pressão arterial diastólica (PAD) é ≥ 90 mmHg ou ambas são elevadas em

uso de 3 classes de anti-hipertensivos, incluindo preferencialmente um diurético³. Diretrizes atuais recomendam que o rastreamento deve ser realizado também em hipertensos com hipocalemia significativa, e nos pacientes com massa adrenal detectada em exames de imagem¹², nos pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral antes de completarem 40 anos e nos pacientes que apresentam familiares de primeiro grau com HAP confirmado¹³.

O primeiro passo na investigação, denominado rastreamento, é utilizar o valor da razão entre a concentração da aldosterona e de alguma forma de quantificação da renina: medindo sua atividade plasmática (APR) ou sua concentração direta (CDR)³. Para a realização dessas medidas, deve-se, sempre que possível, suspender a espironolactona e outros diuréticos por no mínimo 4 semanas antes da coleta sanguínea¹⁰. Na necessidade de trocar os anti-hipertensivos, priorizar a utilização de hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores (prazosina ou doxazosina) por 2 semanas e, a seguir, fazer as dosagens da aldosterona e da renina¹⁰. Caso o paciente necessite de uma quarta droga anti-hipertensiva, deve-se optar por clonidina, é recomendada a suspensão do ARM por quatro semanas para a coleta da aldosterona e da renina^{4,10}.

Na Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, quando o nível da aldosterona ≥ 10 ng/dL e razão A/APR ≥ 30 ou a A/CDR $\geq 2,0$, o rastreamento de HAP é considerado positivo^{4,14,15}. Inicialmente, a mensuração da renina era feita com um ensaio específico para aferir a sua atividade enzimática (APR). Mais recentemente, a dosagem da CDR, mensurada por quimoluminescência, vem sendo utilizada na maioria dos centros¹⁶. Isso decorre desse ensaio ser menos passível de erros metodológicos e ter boa sensibilidade e reprodutibilidade. Um estudo italiano indicou que o valor do ponto de corte para a razão A/CDR que se associava com o diagnóstico de HAP nos pacientes hipertensos era de 2,06, apresentando um valor preditivo negativo de 99%¹⁶. Outra publicação mostrou que ao utilizar a A/CDR = 3,3 a sensibilidade foi de 84% e a especificidade 96%¹⁶. Nas diretrizes anteriores sempre se utilizou o valor da APR para o diagnóstico de rastreamento do HAP; recentemente, foi acrescentada a CDR¹⁶. Entretanto, uma forma indireta de calcular-se o valor da APR utilizando a CDR é através da razão (CDR/12 = APR)¹⁶.

De fato, os valores da A/APR e da A/CDR que indicam o paciente suspeito de apresentar HAP podem diferir entre as diretrizes e as sociedades que abordam o tema, pois não há clara evidência do ótimo valor de ponto de corte¹⁷.

2.1. Testes confirmatórios

Para um paciente com a investigação inicial sugestiva de HAP, a próxima etapa é a realização dos testes confirmatórios. Existem vários testes, cada um com suas vantagens e desvantagens, que são realizados em centros especializados. Os mais utilizados são: o teste do captopril, o teste da furosemida e o teste da infusão salina, como sumarizado na Tabela 1. Qualquer um dos testes deve ser realizado após a normalização do potássio sérico e adequação dos medicamentos anti-hipertensivos¹⁵. Se

Tabela 1 - Testes confirmatórios para hiperaldosteronismo primário.

Teste	Procedimento	Dosagens	Resultados	Desvantagens
Teste de Infusão Salina	Infusão de 2 L de soro fisiológico 0,9% em 4 h. Realizar a coleta sanguínea na posição sentada, pois apresenta maior sensibilidade para o diagnóstico de HAP.	A, Renina e K ⁺ no tempo 0 e após 4 h.	Após 4 h, se os valores de A ≤ 6,8 ng/dL, exclui HAP; A > 6,8 confirma o HAP	Efeitos colaterais: crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalcemia. Contraindicado em pacientes com HAS grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalcemia grave.
Teste do Captopril	Administrar captopril 50 mg oral, com o paciente permanecendo sentado por 2 h.	A, Renina, K ⁺ e cortisol nos tempos 0, 1 h e 2 h.	O teste é considerado positivo para HAP se não houver queda de > 30% da A ou se A > 12 ng/dL, entre os tempos estudados.	Efeito colateral: hipotensão. Teste seguro, mas com baixa reprodutibilidade. Indicado para pacientes com insuficiência renal.
Teste de Fludrocortisona	Administrar Fludrocortisona 0,1 mg 6/6 h por 4 dias.	Controle de K ⁺ a cada 6 h. Dosar A e Renina às 10 h do 5º dia.	Positivo para HAP no quinto dia, se a A > 6 ng/dL associado a Renina suprimida.	Efeitos colaterais: Crise hipertensiva, hipervolemia e hipocalcemia. Contraindicado em pacientes com HAS grave, IC descompensada, insuficiência renal e hipocalcemia grave. Considerado padrão-ouro, mas precisa ser realizado sob internação sendo pouco viável na prática clínica.
Teste da Furosemida	Administrar furosemida 40 mg EV e estimular deambulação por 2 h intermitente.	Dosar A, Renina e K ⁺ antes e após 2 h de deambulação	Positivo para HAP se APR < 2 ng/mL ou Renina < 13 µUI/mL.	Efeito colateral: hipocalcemia e hipotensão. Vantagem: bem tolerado e de fácil execução, é ideal para os pacientes com contraindicação a sobrecarga de sódio.

A: aldosterona, APR: atividade plasmática da renina, R: renina, K⁺: potássio, IC: insuficiência cardíaca.

os testes confirmarem a presença de HAP, é necessário obter a imagem das glândulas para tentar fazer o diagnóstico de adenoma ou hiperplasia idiopática. Preferencialmente, faz-se o estudo anatômico: realiza-se a tomografia computadorizada (TC) com cortes finos das suprarrenais com contraste endovenoso. Porém, a ressonância de suprarrenais também pode ser realizada¹⁵. Frente a uma situação clínica altamente associada a HAP, como aldosterona ≥ 20 ng/dL, renina suprimida e hipocalcemia, pode-se realizar a TC das suprarrenais sem a necessidade dos testes confirmatórios prévios (Figura 1)¹⁵.

2.2. Indicações para realizar o cateterismo venoso da veia das suprarrenais direita e esquerda para o diagnóstico etiológico do HAP

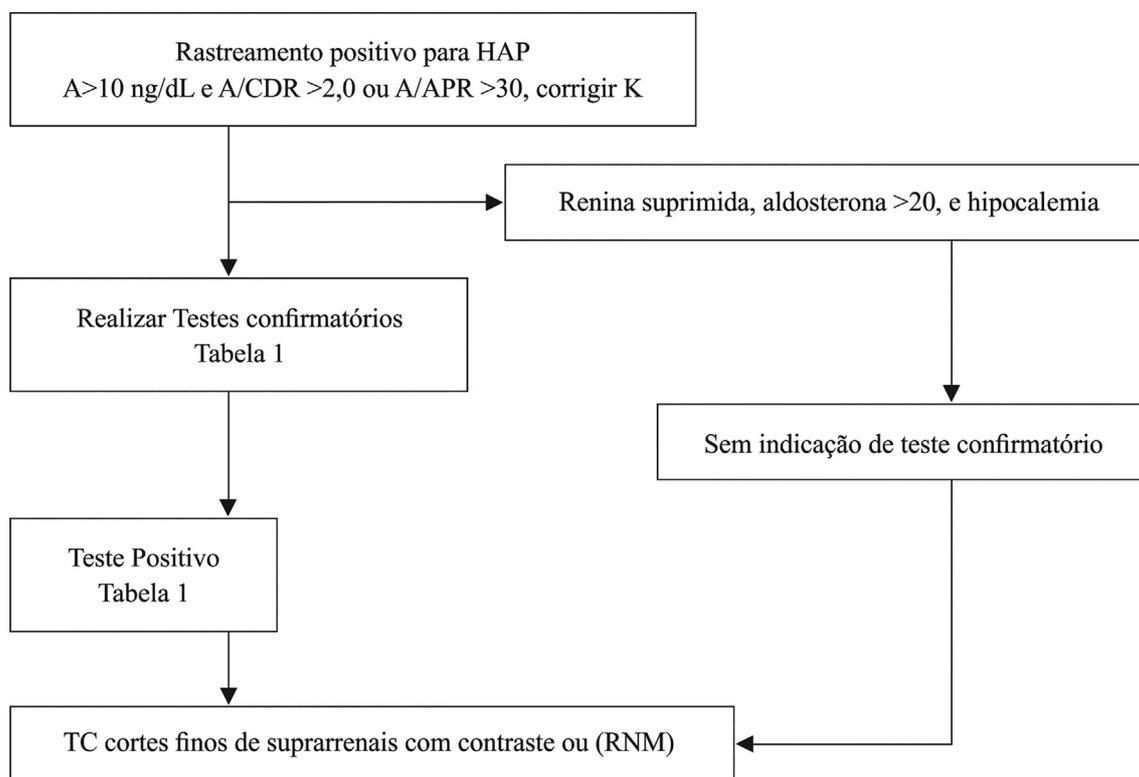
A quantificação da produção de aldosterona por cada uma das glândulas adrenais pode ser feita por meio de cateterização seletiva da veia da suprarrenal direita e esquerda. Esse procedimento deve ser sempre realizado por uma equipe médica treinada e experiente devido a inerentes dificuldades técnicas⁴. Essa coleta visa comparar a quantidade de secreção de aldosterona entre as glândulas e confirmar se uma delas é de fato responsável por uma produção excessiva de aldosterona. Assim, quando o índice de lateralização no cateterismo de veias adrenais é superior a 4, estamos em frente ao que denominamos de “lateralização”, fortalecendo a indicação de ressecção da glândula com produção excessiva desse hormônio.

Não há necessidade de realizar esse procedimento em hipertensos jovens, com menos de 40 anos de idade, com nódulo em adrenal unilateral > 1 cm e sem lesões ou espessamento na suprarrenal contralateral^{3,10}. Porém, a coleta sanguínea nas veias suprarrenais está indicada quando a TC das glândulas forem normais ou apresentarem espessamentos ou nódulos bilaterais^{3,10}. Outra condição é quando a lesão da suprarrenal for unilateral em pacientes com diagnóstico da HAS com idade superior a 40 anos, em virtude da maior prevalência de incidentaloma nessa faixa etária^{3,10}.

3. Tratamento

Confirmada a presença do adenoma produtor de aldosterona unilateral, o tratamento de escolha é a adrenalectomia, preferencialmente por via laparoscópica. O objetivo é de se obter não somente um melhor controle pressórico, como também atingir a cura bioquímica com diminuição da aldosterona e “liberação” da renina^{3,15}. Publicações recentes mostraram o efeito benéfico obtido após a realização da adrenalectomia, que é principalmente a diminuição da pressão arterial¹⁸. Dados publicados mostraram que 50% dos pacientes que foram submetidos a adrenalectomia foram curados da HAS e ficaram sem medicamentos anti-hipertensivos ou diminuíram o número de classes medicamentosas¹⁸. Constatou-se outro dado relevante após adrenalectomia, a reversão da albuminúria¹⁸. A taxa de remissão completa da HAS após adrenalectomia no Brasil é de 38%, em virtude do longo período de HAS antes do diagnóstico de HAP¹⁹.

Figura 1 - Fluxograma de investigação diagnóstica de HAP. HAP: hiperaldosteronismo primário, A: aldosterona, CDR: concentração direta da renina, APR: atividade plasmática da renina, TC: tomografia computadorizada, RNM: ressonância nuclear magnética.



Medidas preventivas devem ser tomadas no pré-operatório, como a correção do nível sérico de potássio e a adição de espironolactona⁴. Já no pós-operatório imediato, deve-se suspender a reposição de potássio e o uso do ARM para evitar a hipercalemia e evitar grandes oscilações nos valores pressóricos⁴. Ainda, não é infrequente a ocorrência de hiponatremia e hipocortisolismo (em virtude da co-secreção de cortisol pelos APAs) após adrenalectomia, e, portanto, rigorosa monitorização deve ser mantida para detectar distúrbios bioquímicos e alterações hormonais logo após esse procedimento.

No seguimento, indica-se dosar seriadamente a aldosterona e a renina, bem como deve-se estar atento a pressão arterial. Espera-se que em meses até um ano pode apresentar diminuição significativa dos níveis pressóricos, com necessidade de ajuste de anti-hipertensivos. E o critério de cura bioquímica do HAP é alcançado quando os valores de aldosterona ficam baixos e os da renina aumentam, ou seja, a renina fica “liberada”⁴.

No caso do HAP apresentar-se como hiperplasia, o tratamento consiste em utilizar-se antagonistas mineralocorticoides (espironolactona 50 a 400 mg/dia) com atenção ao nível sérico de potássio e os efeitos colaterais como ginecomastia¹⁵. Essa mesma abordagem deve ser feita quando não se pode indicar tratamento cirúrgico para um adenoma pelo paciente apresentar alto risco cardiovascular para o procedimento, ou quando ele não aceita fazer a cirurgia por algum motivo⁴.

Referências

1. Kim KJ, Hong N, Yu MH, Lee H, Lee S, Lim JS, et al. Time-dependent risk of atrial fibrillation in patients with primary aldosteronism after medical or surgical treatment initiation. *Hypertension*. 2021;77(6):1964-73.
2. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension*. 2017;69(5):950-6.
3. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.
4. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
5. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2293-300.
6. Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL, Zennaro MC. Old and new genes in primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101375.
7. Zennaro M-C, Rickard AJ, Boulkroun S. Genetics in endocrinology: genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):R15-R25.
8. Reincke M, Beuschlein F, Williams TA. Progress in primary aldosteronism 2019: new players on the block? *Horm Metab Res*. 2020;52(6):345-6.
9. Miotto D, Toni RD, Pitter G, Seccia TM, Motta R, Vincenzi M, et al. Impact of accessory hepatic veins on adrenal vein sampling for

- identification of surgically curable primary aldosteronism. *Hypertension*. 2009;54(4):885-9.
10. Almeida MQ. XIII Curso de atualização em endocrinologia na prática ambulatorial. São Paulo, Medicine Cursos; 2018.
11. Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(10):578-89.
12. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20.
13. Hundemer GL, Vaidya A. Primary aldosteronism diagnosis and management: a clinical approach. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):681-700.
14. Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa Y. Primary aldosteronism: comparison between guidelines of the Japanese and the US Endocrine Society. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(6):637-45.
15. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658.
16. Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, Maiolino G, Berton C, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(9):1441-50.
17. Manolopoulou J, Fischer E, Dietz A, Diederich S, Holmes D, Junnila R, et al. Clinical validation for the aldosterone-to-renin ratio and aldosterone suppression testing using simultaneous fully automated chemiluminescence immunoassays. *J Hypertens*. 2015;33(12):2500-11.
18. Catena C, Colussi G, Lapenna R, Nadalini E, Chiuch A, Gianfagna P, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2007;50(5):911-8.
19. Vilela LAP, Rassi-Cruz M, Guimaraes AG, Moises CCS, Freitas TC, Alencar NP, et al. KCNJ5 somatic mutation Is a predictor of hypertension remission after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4695-702.



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