

O hiperaldosteronismo primário (HAP) consiste na principal causa de hipertensão endócrina. Sua prevalência varia entre 3% e 20% dos pacientes hipertensos.

## Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) consiste na principal causa de hipertensão endócrina. Sua prevalência varia entre 3% e 20% dos pacientes hipertensos. O HAP se caracteriza pela produção autônoma de aldosterona, resultando em retenção de sódio, supressão da renina plasmática e aumento da excreção de potássio. Dentre os dois principais subtipos de HAP destaca-se o **Adenoma Produtor de Aldosterona** (APA) – mais comum em pacientes mais jovens (40 a 50 anos), caracterizado pela presença de nódulo adrenal único com menos de 2 cm e o **Hiperaldosteronismo Idiopático** (HAI) – mais comum em pacientes acima de 50 anos, caracterizado pela hiperplasia adrenal bilateral. O APA representa cerca de 40% e o HAI cerca de 60% dos pacientes com HAP. A hipocalcemia foi identificada em 48% dos pacientes com APA e em 17% dos pacientes com HAI.

Vários estudos demonstraram um aumento de eventos adversos cardiovasculares em pacientes portadores de HAP quando comparado com pacientes hipertensos essenciais pareados para sexo e idade. A taxa de complicações cardiovasculares e renais é maior em pacientes com HAP comparado com os pacientes com hipertensão essencial. Desta forma, o diagnóstico precoce e tratamento adequado são essenciais na prevenção de danos aos órgãos alvo em pacientes com HAP. Várias diretrizes e algoritmos para o diagnóstico do HAP têm sido propostos, destacando-se as seguintes etapas:

- 01. Triagem para HAP – relação aldosterona/atividade plasmática da renina (A/APR) ou relação aldosterona/dosagem direta de renina (A/R)
- 02. Testes de confirmação diagnóstica

## Triagem para HAP

### 1. Indicação

A triagem para HAP é recomendada nas seguintes situações em que haja hipertensão arterial

sistêmica (HAS):

- HAS e hipocalcemia espontânea ou induzida por diurético;
- HAS > 150/100 mmHg: 3 medidas obtidas em 3 dias diferentes;
- HAS (PA  $\geq$  140/90 mmHg) resistente ao tratamento com 3 anti-hipertensivos (preferencialmente incluindo um diurético);
- Pressão arterial controlada (< 140/90 mmHg) em uso de 4 ou mais anti-hipertensivos.
- HAS e incidentaloma adrenal;
- HAS e apneia do sono;
- HAS e história familiar de hipertensão de início precoce ou acidente vascular cerebral em paciente < 40 anos.
- HAS e parente em primeiro grau com HAP.

## 2. Racional

A relação aldosterona/atividade plasmática de renina (A/APR) ou relação aldosterona/dosagem direta de renina plasmática (A/R) consiste no teste padrão ouro no rastreio para HAP; ele é mais específico que a dosagem isolada da renina e mais sensível que a dosagem do potássio ou da aldosterona. A relação se eleva antes mesmo da aldosterona ou do potássio plasmático se alterarem.

## 3. Modo de execução

Ensaio imunométricos podem ser empregados para medir a renina, seja através da atividade plasmática de renina (APR) seja através da medida direta da renina (R). Na atualidade os ensaios automatizados mais comumente utilizados (Diasorin, LIAISON XL Instrument) dosam a renina diretamente e permitem o cálculo da APR aplicando o fator de conversão de 12 à R, ou seja:  $R/12=APR$ . Para a dosagem da aldosterona são utilizados imunoensaios competitivos.

### 3.1 Preparo

- O jejum é dispensável.
- Paciente deve ser orientado a manter ingestão livre de sal (idealmente deve estar fazendo uso de 120 mEq de sódio ao dia) e os níveis séricos de potássio devem estar normais por ocasião da triagem para HAP. Tais medidas visam aumentar a sensibilidade do teste de rastreio.
- Antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) e outros diuréticos devem ser suspensos pelo menos quatro semanas antes do teste. Quando a suspensão de tais drogas não é possível, o achado de uma renina suprimida associada à elevação da aldosterona sugere fortemente HAP.
- Demais drogas anti-hipertensivas podem ser, a rigor, mantidas para a triagem e o resultado deverá ser interpretado de acordo com a possível interferência das mesmas no teste.

### 3.2 Procedimento

- O paciente deve estar acordado há pelo menos 2 horas antes da coleta e permanecer sentado de 5-15 minutos antes do procedimento. Tal conduta visa maximizar a sensibilidade do teste.

### 3.3 Substância administrada e dose

- Não se aplica.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos colaterais

Como a triagem consiste apenas numa coleta simples, não são observados efeitos colaterais, a não ser aqueles relacionados com eventual suspensão de medicamentos em uso pelo paciente.

## 5. Contraindicações

Não se aplica.

## 6. Interpretação

- Quando aldosterona dosada em ng/dL, APR em ng/mL/h e R em mU/L, os pontos de corte mais aceitos na atualidade para definir uma triagem positiva para HAP são:
  - $A/APR \geq 30$  ou
  - $A/R \geq 2,5$
- Na presença de níveis suprimidos de renina a relação pode estar elevada mesmo quando aldosterona não está tão elevada. Portanto, a recomendação atual é só considerar a triagem para HAP positiva quando a relação A/APR ou A/R elevada se associa com uma aldosterona  $\geq 12,5$  ng/dL.

Um estudo recente mostrou que a relação A/R de 2,1 apresentou sensibilidade de 92%, especificidade de 92% e valor preditivo negativo de 99% no diagnóstico de HAP. Apesar de ainda serem necessários mais estudos para validar a relação A/R, resultados entre 2 e 3 parecem ser equivalentes a uma relação A/APR de 30.

## 7. Observações

Os principais interferentes no rastreio da HAP estão listados no Quadro 1.

Quadro 1. Principais causas de falso positivos e falso negativos do rastreio para HAP.

FALSO POSITIVO	FALSO NEGATIVO
HIPERCALEMIA	HIPOCALEMIA

SOBRECARAGA DE SÓDIO	RESTRIÇÃO DE SÓDIO
INSUFICIÊNCIA RENAL	GRAVIDEZ
IDADE AVANÇADA	HIPERTENSÃO RENOASCULAR
BETA BLOQUEADORES	DIURÉTICOS
AGONISTAS $\alpha$ 2 CENTRAIS	IECA/BRA
AINE	ANTAGOISTA DE CANAIS DE CALCIO (DIIDROPIRIDÍNICOS)

Legenda: AINE, anti-inflamatório não esteroide; IECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador de receptor da angiotensina.

Diuréticos devem ser suspensos quatro semanas antes da triagem e os demais medicamentos com possível interferência no sistema renina angiotensina (SRA), ao menos, duas semanas antes.

Com frequência a suspensão dos medicamentos anti-hipertensivos não é possível, devendo-se nestes casos levar em conta a ação interferente dos mesmos na interpretação dos resultados. Por exemplo, uma elevação na relação A/APR em paciente usando diuréticos, IECA, BRA ou bloqueador de cálcio diidropiridínico faria o diagnóstico de HAP bem provável, enquanto uma relação normal na presença de um beta-bloqueador faria o diagnóstico de HAP improvável.

Dentre as medicações com pouca interferência na relação A/APR ou A/R mas com menor poder anti-hipertensivo e que podem, portanto, ser usadas em pacientes em rastreamento para HAP, destacamos:

- Antagonistas de canais de cálcio não-diidropiridínicos (Verpamil);
- Vasodilatadores puros (Hidralazina)
- Bloqueadores alfa adrenérgicos (Prazosin)

## 8. Leitura complementar recomendada

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, 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.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, 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.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.

## Prova de Sobrecarga Salina

Os testes confirmatórios consistem em etapa fundamental em pacientes com triagem positiva para HAP. O objetivo dos testes confirmatórios é diagnosticar a secreção autônoma de aldosterona e assim confirmar o diagnóstico de HAP.

A *Endocrine Society* recomenda quatro testes confirmatórios, teste de sobrecarga de sódio, teste de sobrecarga salina, teste de supressão com Fludrocortisona e o teste de supressão com Captopril e afirma não existir comprovação científica para recomendar um teste em detrimento do outro. Estudos mais recentes têm sugerido como alternativa promissora o teste de supressão com Furosemida.

Diante da falta de estudos consistentes mostrando a superioridade absoluta de um teste sobre o outro, a escolha de determinado teste confirmatório costuma ser norteada pela experiência do serviço, custo, complicações e preferência do paciente.

**ATENÇÃO:** Caso paciente apresente níveis de aldosterona  $\geq 20$  ng/dL e APR ou R suprimidos, não é necessário nenhum teste confirmatório adicional. Nesta situação está confirmado o diagnóstico de HAP e pode-se proceder para o diagnóstico de imagem para investigação etiológica do HAP.

AS ORIENTAÇÕES SEGUINTE SÃO APLICÁVEIS A TODOS OS TESTES CONFIRMATÓRIOS:

### 1. Indicação

Os testes confirmatórios são indicados em todos os pacientes com triagem positiva para HAP, com exceção daqueles com aldosterona  $\geq 20$  ng/dL e APR ou R suprimidos.

### 2. Racional

Os testes confirmatórios visam confirmar a autonomia na produção de aldosterona, seja

através de testes que estimulam (teste da Furosemida) ou que inibem (teste de sobrecarga de sódio, teste de sobrecarga salina, teste da Fludrocortisona) o SRA. No caso do teste de supressão com Captopril é esperada diminuição da aldosterona e aumento da renina.

### **3. Modo de execução**

#### **3.1 Preparo**

- O jejum é dispensável.
- Paciente deve ser orientado a manter ingestão livre de sal (idealmente deve estar fazendo uso de 120 mEq de sódio ao dia).
- Os níveis séricos de potássio devem estar normais e, caso necessário, pacientes devem receber reposição de potássio antes de serem submetidos a qualquer um dos testes confirmatórios.
- Antagonistas de mineralocorticoides (Ex.: Espironolactona, Amilorida) e outros diuréticos devem ser suspensos pelo menos quatro semanas antes do teste. Demais drogas anti-hipertensivas devem ser suspensas ao menos duas semanas antes.

Dentre as medicações com pouca interferência na relação A/APR ou A/R, mas com menor poder anti-hipertensivo e que podem, portanto, ser usadas em pacientes que serão submetidos aos testes confirmatórios, listamos:

- Antagonistas de canais de cálcio não-diidropiridínicos (Verapamil);
- Vasodilatadores puros (Hidralazina)
- Bloqueadores alfa adrenérgicos (Prazosin, Doxazosina)

OBS: A Clonidina pode ser associada a estas drogas, caso haja dificuldade no controle pressórico.

Descreveremos a seguir, em ordem de frequência, os três principais testes usados na nossa prática clínica e as particularidades de cada um destes:

- Teste da sobrecarga hídrica
- Teste da furosemida
- Teste de supressão com captopril

#### **3.2 Procedimento**

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. Os pacientes devem ser mantidos em repouso durante ao menos 60 minutos antes da coleta do sangue basal e durante as 4 horas da infusão salina. Após a coleta basal para a dosagem de aldosterona e cortisol inci-se a infusão de soro fisiológico (SF) a 0,9%. Quatro horas após é coletada a segunda amostra de sangue para a dosagem de aldosterona e cortisol.

Monitorar pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) antes de iniciar o teste e durante todo o procedimento.

#### **3.3 Substância administrada e dose**

- SF a 0.9% – 2 litros – via endovenosa. O tempo de infusão deve variar entre duas e quatro horas.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

Hipertensão arterial grave, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e arritmias.

## 5. Contraindicações

HAS grave, história recente de AVE, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, idade avançada e insuficiência renal. O teste também é contraindicado em pacientes com hipocalemia.

## 6. Interpretação

- Aldosterona < 5ng/dL=> excluem o diagnóstico.
- Aldosterona entre 5 e 10ng/dL => inconclusivo
- Aldosterona > 10ng/dL => confirma diagnóstico

## 7. Observações

A ausência de supressão da aldosterona pós-sobrecarga hídrica, caracteriza a autonomia da secreção desse mineralocorticoide.

Estudos mais recentes sugerem um ponto de corte de aldosterona de 6.8 ng/dL como ótimo na confirmação de HAP. Esse ponto de corte mostrou sensibilidade de 82.6% e especificidade de 75.1%.

Os níveis de aldosterona pós-infusão devem ser interpretados levando-se em consideração os níveis de cortisol. O cortisol pós-infusão deve ser menor que o cortisol basal para excluir possível efeito confundidor relacionando ao estímulo pelo ACTH.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, 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.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens. 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, 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.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2017;38:103-22.

## Prova da Furosemida

### 3.2 Procedimento

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. O paciente deve ser mantido em repouso durante ao menos 30 minutos antes da punção venosa para coleta do sangue basal para a dosagem da APR (ou R). Após a coleta basal é administrado Furosemida e 2 horas após é coletada a segunda amostra para a dosagem da APR (ou R).

**ATENÇÃO:** O paciente deve ser mantido em pé durante as duas horas do teste. Pode caminhar se desejar.

Monitorar pressão arterial (PA) no início e no fim da prova.

### 3.3 Substância administrada e dose

- Furosemida 40 mg via endovenosa em bolus.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

O teste costuma ser bem tolerado, desde que esteja garantida a suplementação adequada de potássio nos pacientes com hipocalcemia. Atenção para hipotensão!



## 5. Contraindicações

Hipocalemia e hipotensão.

## 6. Interpretação

APR < 2 ng/mL/h ou R < 24 mU/L confirma o diagnóstico de HAP.

## 7. Observações

Em pacientes hipertensos essenciais é esperado elevação da APR ou R após ortostase e depleção volêmica induzida pela furosemida, enquanto a não ativação do SRA confirma autonomia da secreção de aldosterona.

O teste da furosemida tem uma acurácia maior que 90% no diagnóstico de HAP.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, 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.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, 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.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.

# Prova de Supressão com Captopril

## 3.2 Procedimento

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. Após o paciente permanecer sentado com os pés apoiados no chão ou de pé durante 60 minutos é coletado o sangue para a dosagem da APR, R e aldosterona após a administração de captopril.

**ATENÇÃO:** O paciente deve se manter sentado com os pés no chão durante o teste. Monitorar a pressão arterial (PA) durante a prova.

## 3.3 Substância administrada e dose

- Captopril 50 mg via oral.

## 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

O teste costuma ser bem tolerado. Atenção para hipotensão!

## 5. Contraindicações

Hipercalemia, hipotensão e hipersensibilidade a inibidores de ECA.

## 6. Interpretação

- Aldosterona suprimida > 30% em relação a dosagem basal => afasta HAP
- Aldosterona sem supressão (< 30%) em relação à dosagem basal associado a supressão da APR ou R => confirma HAP

## 7. Observações

O teste de supressão com captopril tem acurácia diagnóstica semelhante ao teste da furosemida (90%).

A especificidade do teste de supressão com captopril é um pouco menor, comparada aos dois testes anteriormente descritos, provavelmente, em função de variações individuais de biodisponibilidade da medicação.

## 8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, 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.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, 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.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.

