

Editora: Andréa Araújo Brandão

Hipertensão arterial e hiperaldosteronismo: uma associação mais comum do que imaginamos

Hypertension and hyperaldosteronism: a common association

Eduardo Pimenta^{1,2}, David A. Calhoun²

Hiperaldosteronismo primário (HP) é um estado caracterizado por secreção inapropriada de aldosterona e conseqüente supressão da renina plasmática. A aldosterona possui ações pró-inflamatórias e profibróticas, demonstradas em estudos experimentais, e, em humanos, aumenta a incidência de hipertrofia ventricular esquerda, doença renal crônica e disfunção endotelial, sendo estes importantes preditores de risco cardiovascular. Pacientes com HP apresentam histórico 4 vezes maior de acidente vascular cerebral, 6,5 vezes maior de infarto do miocárdio e 12 vezes maior de fibrilação atrial comparados com pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária.

O HP foi inicialmente descrito pelo Dr. Jerome Conn, em 1955. A paciente descrita naquela ocasião, de 34 anos de idade, apresentava HAS, hipopotassemia e alcalose metabólica, com níveis elevados de aldosterona. Posteriormente, a paciente foi submetida à retirada da glândula adrenal direita, que evidenciou um adenoma produtor de aldosterona, com conseqüente melhora clínica e laboratorial.

Estudos iniciais indicavam que o HP era uma causa rara de HAS, com uma prevalência estimada de 1% a 2% na população geral de pacientes hipertensos. Contudo, publicações mais recentes demonstram que o HP é mais freqüente, principalmente entre os pacientes com HAS refratária.

Em 1994, Gordon *et al.*, em Brisbane, na Austrália, pesquisaram a presença de HP em 52 pacientes hipertensos que responderam a um anúncio de jornal para participar de protocolos clínicos de pesquisa. Seis pacientes (12%) foram diagnosticados com HP com base na relação aldosterona plasmática/atividade de renina plasmática (RAR) > 30 e teste de supressão com sobrecarga de sal e acetato de fludrocortisona positivo. Dois pacientes apresentaram produção de aldosterona aumentada unilateralmente na coleta seletiva de veias adrenais e tiveram o diagnóstico de adenoma de adrenal confirmado após a retirada da glândula. Posteriormente, os mesmos autores confirmaram

a alta prevalência de HP em uma população de 199 pacientes hipertensos, situando-se entre 9,5% e 13%. Mais recentemente, Lim *et al.* realizaram a dosagem da RAR em 465 pacientes portadores de HAS, e 77 pacientes apresentaram RAR elevada. O teste de supressão com fludrocortisona foi considerado positivo em 43 de 45 pacientes, resultando em uma prevalência mínima de 9,2%.

A prevalência de HP apresenta correlação direta com a severidade da HAS, ou seja, quanto mais elevada for a PA, maior a prevalência de HP. Mosso *et al.* avaliaram 609 pacientes hipertensos classificando-os em três estágios de HAS de acordo com o VI Joint (estágio 1: PA 140-159/90-99 mmHg; estágio 2: PA 160-179/100-109 mmHg; estágio 3: PA ≥ 180/110 mmHg). O diagnóstico de HP foi estabelecido se RAR > 25 e teste de fludrocortisona positivo. A prevalência de HP foi 6,1% na população geral, e 1,99%, 8,02% e 13,2%, entre os pacientes com HAS estágio 1, 2 e 3, respectivamente. Esse estudo comprovou a relação direta entre o excesso de aldosterona e a severidade da HAS, demonstrando que pacientes com hipertensão leve apresentam baixa probabilidade e pacientes com hipertensão moderada e grave apresentam alta probabilidade de apresentar HP.

Especial atenção deve ser dispensada aos pacientes com HAS refratária, definida como níveis pressóricos fora da meta estabelecida, apesar do uso de três ou mais medicações anti-hipertensivas, em doses otimizadas, sendo uma delas preferencialmente um diurético. Trabalho realizado em nossa instituição demonstrou que a prevalência de HP é maior em pacientes com HAS refratária. O diagnóstico de HP foi estabelecido em 18 de 88 pacientes com HAS refratária, resultando em uma prevalência de 20%. Não houve diferença na prevalência entre pacientes brancos e negros. Posteriormente, estudos em Oslo e Seattle comprovaram a alta prevalência de HP em pacientes com HAS refratária (23% e 17%, respectivamente).

Recebido: 04/01/2007 Aceito: 25/03/2007

1 Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

2 Vascular Biology and Hypertension Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, EUA.

Correspondência para: Eduardo Pimenta. 933 19th Street South, Room 115 — 35294 — Birmingham, AL — EUA. Fone: 1-205-934-9281. Fax: 1-205-934-1302. E-mail: eduardo.pimenta@ccc.uab.edu

Atualmente, tem sido observada a prevalência de 22% de HP entre mais de 360 pacientes com HAS refratária atendidos no nosso ambulatório. Consideramos o diagnóstico de HP em pacientes com HAS refratária se a atividade da renina plasmática estiver suprimida ($< 1,0$ ng/ml/h) e a aldosterona dosada em urina de 24 horas estiver aumentada (≥ 12 ng/dl) durante dieta rica em sal. Ambos os testes são realizados após normalização do potássio plasmático, se necessária a reposição. Não realizamos o teste de supressão com sobrecarga salina para evitar possíveis complicações decorrentes de elevações agudas da pressão arterial em pacientes de alto risco cardiovascular.

Apesar da hipopotassemia encontrada na paciente descrita pelo Dr. Conn, os estudos descritos acima são concordantes em afirmar que apenas a minoria dos pacientes diagnosticados com HP apresentava baixos níveis de potássio plasmático. O próprio Dr. Conn reconheceu posteriormente que a HAS aparece mais precocemente e que a hipopotassemia é uma manifestação tardia da síndrome. A presença de hipopotassemia, sendo ela espontânea ou induzida por diuréticos, pode sugerir a presença de HP, mas a sua ausência não deve excluir essa possibilidade.

A alta prevalência de HP nos pacientes portadores de HAS é indiscutível e concordante nos artigos publicados. Esse "recente aumento" na prevalência de HP é decorrente da maior investigação pela procura da doença, que antes era limitada a pacientes com potássio baixo e HAS refratária. O conhecimento de que a hipopotassemia não é útil como *screening*, a maior disponibilidade de testes para dosagem de aldosterona e renina plasmática e o uso da RAR para rastreamento proporcionaram aumento do diagnóstico de HP e conseqüente elevação da sua prevalência. A variação entre as prevalências nos referidos estudos é decorrente das diferenças entre as populações estudadas e os diferentes valores de normalidade adotados para a RAR.

O rastreamento deve ser feito com RAR, após a correção do potássio plasmático com reposição de potássio por via oral, e confirmado com teste de supressão. Alguns autores utilizam

a dosagem de aldosterona em urina de 24 horas como teste confirmatório. O valor de RAR utilizado na literatura varia entre 7,2 e 100 (ng/dl)/(ng/ml/h), devido à falta de padronização metodológica, mas parece-se razoável considerar $RAR \geq 20$ combinado com aldosterona plasmática ≥ 15 ng/dl um indicativo de HP. Valores maiores de RAR apresentam maior especificidade, porém menor sensibilidade.

O diagnóstico de HP é de extrema importância em virtude da possibilidade de cura pela adrenalectomia unilateral com cirurgia laparoscópica nos portadores de adenoma produtor de aldosterona. Pacientes sem indicação cirúrgica, como aqueles portadores de hiperplasia bilateral, podem se beneficiar com o uso de espironolactona na redução dos níveis pressóricos e normalização do potássio plasmático.

Em razão de sua alta prevalência, o HP deve ser pesquisado nos pacientes hipertensos com hipopotassemia, seja ela espontânea ou induzida por diuréticos, e em todos aqueles com HAS refratária independentemente dos níveis de potássio. O rastreamento simples possibilita que os pacientes não sejam privados de tratamento eficaz ou até mesmo da cura.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.
2. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:3-17.
3. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;51:315-8.
4. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:296-8.
5. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000;14:311-5.
6. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:198-208.
7. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003;42:161-5.
8. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006;8(12):887-93.