

Editor: Celso Amodeo

Hiperaldosteronismo primário: diagnóstico e complicações clínicas

Primary aldosteronism: diagnosis and clinical outcomes

Julhano T. Capeletti¹, Roberto R. Barbosa¹, Priscila F. Cestari¹, Gustavo M. T. L. S. R. Peres¹, Tânia L. P. Ibañez¹, Carolina C. Gonzaga², Márcio G. Sousa², Oswaldo Passarelli Jr.², Flávio A. O. Borelli², Celso Amodeo³

INTRODUÇÃO

Hiperaldosteronismo primário (HP) é um grupo de desordens em que a produção de aldosterona está inapropriadamente elevada, relativamente independente do sistema renina-angiotensina e não supressível pelo aporte de sódio. Essa inapropriada produção de aldosterona causa dano cardiovascular, supressão de renina plasmática, hipertensão, retenção de sódio, e excreção de potássio que se prolongada e severa pode levar à hipocalemia. O HP é comumente causado por um adenoma adrenal, por hiperplasia adrenal unilateral ou bilateral, ou em raros casos por alterações genéticas como no hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide¹.

Com uma prevalência atual maior que a previamente descrita por Conn, o HP está presente em mais de 10% (1,4% a 32%) dos pacientes hipertensos²⁻⁴, sendo mais prevalente em pacientes com hipertensão de difícil controle. Somente uma minoria dos pacientes com HP (9% a 37%) manifestará hipocalemia⁵, sendo esta presente provavelmente nos casos de diagnóstico mais tardio. Outro fato significativo é a maior morbidade e mortalidade cardiovascular encontrada em pacientes com HP quando comparados pela idade e sexo no mesmo nível de elevação da pressão arterial com pacientes hipertensos primários^{6,7}.

O rastreamento do HP deve ser realizado em todo hipertenso com hipocalemia espontânea ou provocada por diuréticos, em hipertensos resistentes aos tratamentos habituais e em hipertensos com tumor abdominal⁸. O aumento na relação aldosterona plasmática (ng/dl)/atividade de renina plasmática (ng/ml/h) (RAR) deve ser usado para detectar casos de HP neste grupo de pacientes. De acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, o encontro de RAR ≥ 30 com aldosterona sérica > 15 ng/dl é sugestivo de HP, necessitando de prosseguimento na investigação. A confirmação do caso deve ser feita com a medida da aldosterona plasmática após aporte

oral ou infusão de sódio, após supressão com fludrocortisona ou após administração de captopril. Para a realização dessas dosagens, o potássio sérico deverá estar normal idealmente por 4 semanas, com suplemento oral se necessário^{1,9-11}.

Quando confirmado o diagnóstico, o paciente com HP deverá realizar tomografia computadorizada (TC) idealmente com cortes finos (< 3 mm) ou ressonância magnética, para diferenciar hiperplasia de adenoma e para excluir grandes massas que podem representar um carcinoma adrenocortical^{1,8,12}.

A distinção entre doença bilateral ou unilateral das adrenais é importante, pois adrenalectomia laparoscópica unilateral é o tratamento recomendado em pacientes com adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia unilateral de adrenais e resulta em normalização da hipocalemia em todos os casos, sendo a hipertensão melhorada na maioria dos pacientes e curada em 30% a 60% destes^{1,13}. Naqueles em que o tratamento cirúrgico é praticável e desejado, essa distinção deve ser feita pela cateterização venosa adrenal^{1,8,14,15}.

Em pacientes com HP em razão da doença adrenal bilateral ou naqueles em que o tratamento cirúrgico não está indicado, o tratamento medicamentoso com antagonista da aldosterona é a conduta a ser seguida, sendo a espironolactona a droga de escolha^{16,17}.

RELATO DE CASO

IDENTIFICAÇÃO

IVM, 64 anos, negro, sexo masculino, sabidamente hipertenso há 30 anos com controle ineficaz da pressão arterial, em uso de quatro classes de anti-hipertensivos (captopril 50 mg 8/8h, atenolol 100 mg/dia, anlodipina 10 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia), *diabetes mellitus*, dislipidemia, obesidade grau I, ex-tabagista (8 maços/ano) e miocardiopatia hipertensiva.

Recebido: 6/3/2009 Aceito: 7/4/2009

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

2 Médico da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

3 Chefe da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Correspondência para: Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 04012-909 – São Paulo, SP.

E-mail: carolinadcg@yahoo.com.br

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

Iniciou acompanhamento na Seção de Hipertensão e Nefrologia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em outubro de 2008. Na admissão, encontrava-se assintomático e apresentava-se ao exame físico em bom estado geral, normocorado, hidratado, afebril, anictérico, acianótico, eupneico, com peso de 95 kg, altura de 1,73 m (IMC 31,77 kg/m²), com frequência cardíaca de 68 bpm e pressão arterial de 160 x 100 mmHg em ambos os membros superiores, sem hipotensão postural. O restante do exame físico era normal.

EVOLUÇÃO

Na primeira consulta trouxe exames de rotina na avaliação do paciente hipertenso como glicemia 107 mg/dl, ureia 81 mg/dl, creatinina 2,0 mg/dl, sódio 136 mEq/dl, potássio 5,0 mEq/l, colesterol total 101 mg/dl, LDL-c 46 mg/dl, HDL-c 35 mg/dl e triglicérides 98 mg/dl, ácido úrico 8,1 mg/dl, hemograma e urina I normais. Além disso, apresentou eletrocardiograma em ritmo sinusal com alterações difusas da repolarização ventricular e sobrecarga de ventrículo esquerdo.

Para avaliação de lesão em órgão-alvo, foi pedido ecocardiograma que evidenciou aumento discreto das câmaras esquerdas, da raiz de aorta, aorta ascendente e arco aórtico, hipertrofia miocárdica concêntrica do ventrículo esquerdo de grau moderado e alteração discreta do relaxamento do ventrículo esquerdo com fração de ejeção normal.

Trouxe exames realizados em outro serviço, como teste de esforço que não preenchia critérios para isquemia miocárdica, mas que revelava níveis pressóricos elevados; além de cineangiogramia feita em 2003, sem indicação aparente, mostrando lesões de 20% de obstrução em artéria coronária direita nas porções média e distal, e demais vasos isentos de processo aterosclerótico.

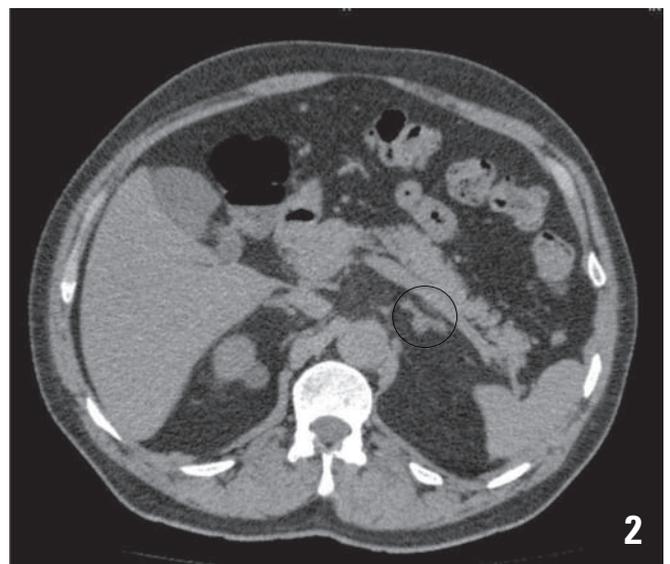
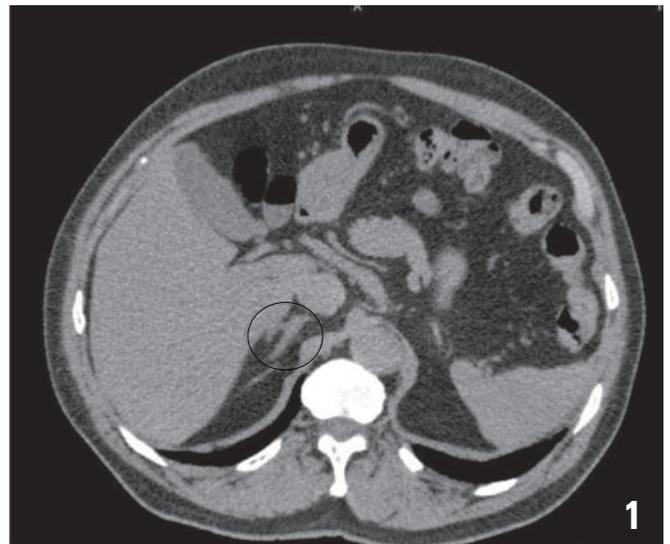
As medicações foram mantidas em doses plenas, sendo também associada clonidina 0,1 mg 12/12h. Foram solicitados exames laboratoriais para investigação de hipertensão secundária, ultrassonografia Doppler de artérias renais e exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

No retorno, a pressão arterial era de 180 x 105 mmHg, e os exames de catecolaminas plasmáticas, metanefrinas urinárias, hormônios tireoideanos, cálcio e aldosterona urinária de 24h estavam normais. Entretanto, os níveis de aldosterona plasmática estavam aumentados, 25,4 ng/dl, assim como a atividade da renina plasmática suprimida (0,37 ng/ml/h), perfazendo RAR de 68 (ng/dl)/(ng/ml/h), sugerindo fortemente HP. O *clearance* de creatinina estava diminuído, dosado em 50 ml/min/1,73 m².

A MAPA apresentava-se com médias pressóricas dentro dos limites da normalidade na vigília e acima dos limites da normalidade durante o sono sob ação medicamentosa. Aguardava-se o Doppler de artérias renais. Em decorrência do forte indício de HP,

optou-se então por internar o paciente para preparo renal e solicitar uma TC de abdome para prosseguir na investigação de HP.

Durante o período da internação e após ajustes de anti-hipertensivos (suspensão de clonidina, introdução de espirolactona para 25 mg/dia e mudança de hidroclorotiazida para clortalidona 25 mg/dia), o paciente permaneceu assintomático e conseguiu-se controle dos níveis pressóricos, mantidos numa média de 130 x 80 mmHg. Não houve piora da função renal, com *clearance* de creatinina mantendo-se com valores entre 50 e 55 ml/min/1,73 m², assim como níveis glicêmicos se mantiveram controlados (variação de 142 a 110 mg/dl). A aldosterona plasmática em vigência de dieta rica em sódio permaneceu elevada com atividade da renina plasmática suprimida. O exame de ultrassonografia Doppler de artérias renais não foi sugestivo de estenose. A TC de abdome evidenciou aumento bilateral de adrenais sugestivo de hiperplasia (Figuras 1 e 2).



Figuras 1 e 2. TC evidenciando alteração sugestiva de hiperplasia adrenal bilateral.

Optou-se por manter paciente em tratamento clínico com espironolactona e controlar fatores de risco associados, bem como monitorar a função renal com consultas periódicas.

Atualmente, paciente encontra-se com níveis pressóricos controlados em uso de espironolactona 25 mg/dia, enalapril 20 mg 12/12h, clortalidona 25 mg/dia, atenolol 50 mg/dia, anlodipina 10 mg/dia, ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, metformina 500 mg duas vezes ao dia e sinvastatina 20 mg/dia.

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial acomete aproximadamente 22,3% a 43,9% da população adulta brasileira⁸. Com o envelhecimento populacional, essa prevalência aumenta, como mostra estudo de Framingham que avaliou indivíduos entre 55 e 65 anos, inicialmente normotensos, encontrando 90% de hipertensos ao final de 20 anos¹⁸. Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes hipertensos apresentam hipertensão arterial secundária⁸.

Antigamente a investigação de hiperaldosteronismo primário como causa de secundarismo era feita apenas em pacientes que apresentavam hipertensão e hipocalemia. Hoje, sabe-se que uma minoria dos pacientes com HP apresenta hipocalemia. A investigação de HP como causa de hipertensão passou a ser mais precoce, avaliada inicialmente pela relação aldosterona plasmática/atividade da renina plasmática, a qual apresenta valor preditivo positivo baixo e, portanto, necessita de exames confirmatórios. Em estudo recente da Clínica Mayo, a prevalência de HP como causa de hipertensão era de 13%. Já em estudo da Universidade do Alabama (EUA), a prevalência de HP como causa de hipertensão refratária era de cerca de 20%¹⁹.

Neste paciente, a investigação etiológica de hipertensão secundária se justifica pela refratariedade à terapia medicamentosa. A apresentação de uma relação aldosterona/atividade renina plasmática elevada necessitou ser confirmada pela dosagem de aldosterona plasmática em vigência de provas terapêuticas como o aporte adicional de sódio. Não há diferença de segurança e de acurácia entre o uso do captopril ou a infusão de sal para excluir adenoma produtor de aldosterona²⁰. A aldosterona permaneceu elevada com infusão de sódio. Para avaliação diagnóstica foi então submetido à TC de abdome que evidenciou hiperplasia bilateral de adrenais.

Demonstrou-se a associação de HP com hipertrofia ventricular esquerda ou remodelamento ventricular concêntrico²¹. Estudos observacionais sugerem que HP em comparação com hipertensão primária aumenta em mais de 4 vezes o risco de acidente vascular cerebral, em 6,5 vezes o risco de infarto do miocárdio e em mais de 12 vezes o risco de fibrilação ventricular, sendo os riscos comparáveis em todos os subtipos de HP²². Descreve-se uma significativa diminuição dos riscos anteriormente relatados após adrenalectomia e terapia medicamentosa²³.

No caso citado foi documentado o remodelamento ventricular pelo ecocardiograma.

O HP implica um dano renal mais precoce e mais proeminente que na hipertensão primária. Esse dano precede o decréscimo da taxa de filtração glomerular. O excesso de aldosterona leva a um maior estresse oxidativo, fator que provoca disfunção endotelial e consequentemente aumento na microalbuminúria²⁴. Estudos demonstram que espironolactona pode reduzir a proteinúria em doentes renais crônicos principalmente naqueles em que a taxa de filtração glomerular é $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^{25}$. Considerações devem ser feitas quanto ao risco de hipercalemia nesses pacientes, principalmente naqueles doentes renais crônicos estágios 3 e 4. No caso relatado, o paciente apresentava função renal diminuída (estágio 2) e a introdução de espironolactona não demonstrou alteração nos níveis de potássio.

A associação de altos níveis de aldosterona com síndrome metabólica merece considerações. Estudos observacionais demonstram que níveis de aldosterona plasmática estão relacionados com resistência à insulina e à hiperinsulinemia²⁶ e também que a aldosterona pode diminuir a proteção cardiovascular do HDL colesterol²⁷. No paciente relatado, havia alteração dos níveis glicêmicos, sem alterações dos valores do colesterol.

CONCLUSÕES

O HP é importante causa de hipertensão secundária, tendo sua prevalência crescente na população hipertensa conforme se aumentam os valores de pressão arterial. A relação aldosterona sérica/atividade da renina plasmática é útil como triagem para HP, selecionando os indivíduos que merecem investigação adicional. O caso apresentado salienta a necessidade de investigação precoce mesmo com potássio sérico normal, principalmente diante de paciente com hipertensão refratária, uma vez que as complicações da HP não se restringem à dificuldade de controle pressórico.

BIBLIOGRAFIA

1. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Primary aldosteronism guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008.
2. Rossi GP. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293-300.
3. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1863-7.
4. 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;21:315-8.
5. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1045-50.
6. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1243-8.
7. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive

- individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5070-6.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89:e24-79.
 9. Newton-Cheh C, Guo CY, Gone P, *et al.* Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension.* 2007;49:846-56.
 10. Mosso L, Carvajal C, González A, *et al.* Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42:161-5.
 11. Rossi GP. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2007;50:424-31.
 12. Padfield P. Primary aldosteronism: the case against screening. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2007;11:580-1.
 13. Zarnegar R, Young WF, Lee J, *et al.* Predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg.* 2008;247:511-8.
 14. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, *et al.* Primary hyperaldosteronism: effect of adrenal vein sampling on surgical outcome. *Arch Surg.* 2006;141:497-503.
 15. Satoh F, Abe T, Tanemoto M, *et al.* Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res.* 2007;30:1083-95.
 16. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens.* 2005;18:1631-5.
 17. Grassia G, Whitworthb JA. Resistant hypertension and aldosterone excess: new insights from ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2007;25:2006-07.
 18. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. *JAMA.* 2002;287:1003-10.
 19. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Hypertension.* 2007;50:447-53.
 20. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, *et al.* Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2007;50:424-31.
 21. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, *et al.* Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension.* 1996;27:1039-45.
 22. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, *et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1243-8.
 23. Catena C, Colussi G, Nadalini E, *et al.* Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80-5.
 24. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, *et al.* Renal damage in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2006;48:232-8.
 25. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: An Uncontrolled Pilot Study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:45-51.
 26. Colussi G, Catena C, Lapenna R, *et al.* Insulin Resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2349-54.
 27. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additional risk factor? *Hypertension.* 2008;51:1252-8.