

# Hiperaldosteronismo primário: a etiologia ainda é um desafio

## Primary hyperaldosteronism: etiology still is a challenge

Carlos José Dornas G. Barbosa<sup>1</sup>, Antonio Amorim de Araújo Filho<sup>1</sup>, Cintia G. Tressino<sup>1</sup>, Danilo T. R. Gomes da Silva<sup>1</sup>, Tarcisio Campostrini B. Jr.<sup>1</sup>, Marcio de Sousa<sup>2</sup>, Antonio Cordeiro<sup>2</sup>, Carolina Gonzaga<sup>2</sup>, Oswaldo Passarelli Jr.<sup>2</sup>, Flavio A. O. Borelli<sup>2</sup>, Celso Amodeo<sup>3</sup>

### INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma entidade clínica na qual ocorre uma produção aumentada de aldosterona de maneira relativamente autônoma. Dessa forma, ocorre maior retenção de sódio e água com tendência à hipertensão e à hipocalêmia<sup>1</sup>.

Estima-se que a prevalência de HAP em pacientes hipertensos seja ao redor de 6,1% em média, porém em hipertensos resistentes pode chegar a 22%. A hipotassemia é um achado muito sugestivo, porém não diagnóstico, estando presente em até 37% desses pacientes<sup>2</sup>.

A possibilidade de um tratamento curativo faz com que a pesquisa de HAP em casos selecionados seja mandatória. Para o diagnóstico preciso dessa patologia, além da suspeição clínica, são necessários testes de rastreamento e de confirmação e, não raramente, exames invasivos para diferenciar sua etiologia.

O relato clínico a seguir visa ilustrar como mesmo um caso característico de HAP apresenta peculiaridades diagnósticas e terapêuticas, a despeito do uso dos exames tidos como padrão-ouro na atualidade.

### RELATO DE CASO

Paciente de 58 anos, pardo, casado, zelador, natural de Agrestina, PE, e procedente de São Paulo, SP. Admitido no pronto-socorro, assintomático, referindo picos hipertensivos nos últimos dias, procurou anteriormente atendimento em outras unidades onde recebeu captopril e furosemida. Como antecedentes pessoais apresentava: hipertensão arterial sistêmica (HAS) há 10 anos (sem acompanhamento médico, uso irregular de captopril 25 mg de 12/12h e hidroclorotiazida 25 mg/dia), ex-tabagista (interrompeu há 15 anos), etilista social, dieta rica em sal e gorduras. Referia história familiar de hipertensão (pai) e desconhecia antecedentes de coronariopatia.

### EXAME FÍSICO

IMC de 29 kg/m<sup>2</sup>, bom estado geral, orientado, eupneico, pulmões limpos FR 16 bpm, ritmo cardíaco regular, FC 93 bpm, PA 240/120 mmHg (medida em membro superior direito e sentado), abdome sem visceromegalias ou sopros, membros inferiores sem edema e com boa perfusão.

### EXAMES COMPLEMENTARES DA ADMISSÃO

ECG: ritmo sinusal, sobrecarga de ventrículo esquerdo e alterações da repolarização ventricular em paredes apical e lateral; RX de tórax: cardiomegalia grau I; hemograma: Hb 12,2 g/dl, Ht 36,8%, leucócitos 5.500, plaquetas 274.000; bioquímica: Na 140 mmol/L, K 2,3 mmol/L, Ca iônico 1,18 mmol/l, Mg 1,7 mmol/L, ureia 27 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dl; gasometria arterial: PH 7,47 pO<sub>2</sub> 66 pCO<sub>2</sub> 43,8, HCO<sub>3</sub> 30,9.

### EVOLUÇÃO CLÍNICA

Ainda no pronto-socorro foi medicado com: enalapril 20 mg, espironolactona 25 mg, KCl 19,1% IV e transferido para enfermaria de hipertensão e nefrologia.

Paciente evoluiu com hipertensão de difícil controle (Tabela 1) e hipocalêmia recorrente. Diante desse quadro, foi iniciada investigação para lesões em órgãos-alvo e provável componente secundário no quadro hipertensivo, com ênfase na pesquisa de HAP em virtude de forte suspeita clínica.

### EXAMES PARA AVALIAÇÃO DE LESÕES EM ÓRGÃO-ALVO PELA HAS

Ecocardiograma com função sistólica preservada, porém hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo; dosagem de proteína na urina de 24h: 0,27g/24h.

### EXAMES PARA INVESTIGAR HAS SECUNDÁRIA

US Doppler de artérias renais: normal; catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias: normais; dosagem de aldosterona

1 Médico-residente do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

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

3 Médico-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. Dante Pazzanese, 500, Vila Mariana – 04012-909 – São Paulo, SP. E-mail: camodeo@terra.com.br

sérica (A): 12,2 ng/dL; dosagem da atividade de renina plasmática (ARP): 0,67 ng/mL/h. A relação da aldosterona com a atividade de renina plasmática (A/ARP) foi de 18, porém, como o paciente havia recebido espironolactona (25 mg ao dia, por 2 dias), repetiu-se a dosagem após 15 dias sem uso de espironolactona e correção do potássio sérico, obtendo-se: A 17 ng/dL, ARP 0,15 ng/ml/h e A/RP 113.

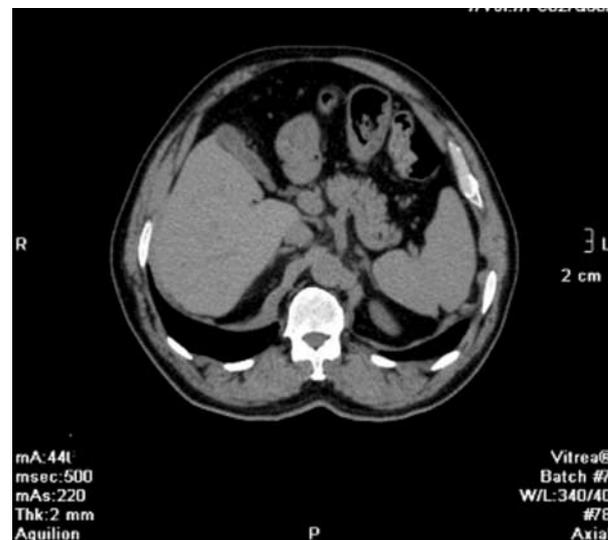
Paciente apresentou novamente quadro de hipocalêmia (K sérico 2,9 mmol/l e K em amostra de urina isolada 43 mEq/l). Foi iniciada espironolactona 100 mg/dia e paciente evoluiu com melhora parcial da HAS (Tabela 1) e melhora da hipocalêmia (K sérico 3,9 mmol/l e K em amostra isolada de urina 19 mEq/l).

A avaliação radiológica por tomografia computadorizada em cortes finos revelou aumento difuso da adrenal esquerda e adrenal direita normal ou discretamente aumentada (Fig. 1).

Foi submetido ao cateterismo seletivo de veias adrenais que revelou lateralização com maior produção de aldosterona pela adrenal esquerda (Tabela 2).

Diante da imagem de uma adrenal aumentada em concordância com a lateralização da aldosterona mensurada pela cateterização seletiva das veias suprarrenais, optou-se pela

abordagem cirúrgica de um provável adenoma de suprarenal. O paciente foi submetido a uma adrenalectomia esquerda por cirurgia aberta, em que se evidenciou uma adrenal difusamente aumentada e repleta de nódulos cuja microscopia foi compatível com hiperplasia micronodular (Figs. 2 e 3). Após a cirurgia, o paciente apresentou melhora parcial dos níveis pressóricos com redução do número de classes de fármacos anti-hipertensivos (Tabela 1) e no momento realiza novas dosagens hormonais para possível reintrodução da espironolactona.



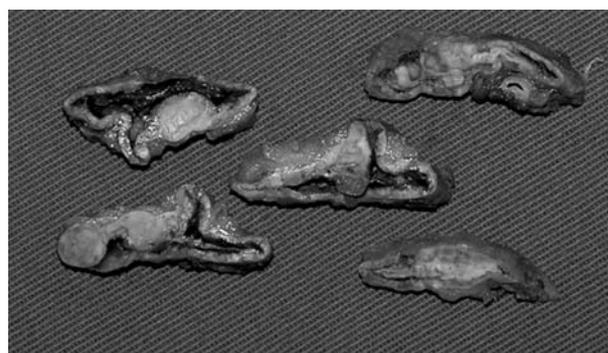
**Figura 1.** Tomografia computadorizada de abdome demonstrando aumento difuso da adrenal esquerda.

**Tabela 1.** Evolução dos níveis de PA conforme esquema terapêutico pré e pós-cirurgia

Semanas de acompanhamento	PAS média	PAD média	Esquema terapêutico
1ª e 2ª semanas (pré-cirurgia)	170 mmHg	100 mmHg	Enalapril* Anlodipino* Atenolol Mononitrato de isossorbida*
3ª a 5ª semanas (pré-cirurgia)	160 mmHg	90 mmHg	Enalapril* Anlodipino* Atenolol* Mononitrato de isossorbida* Espironolactona**
1ª a 4ª semanas (pós-cirurgia)	150 mmHg	90 mmHg	Enalapril* Anlodipino* Atenolol*
4ª a 8ª semana (pós-cirurgia)	145 mmHg	80 mmHg	Enalapril* Anlodipino* Clortalidona*

\* Medicacões utilizadas em dose máxima.

\*\* Posologia de 100 mg ao dia.

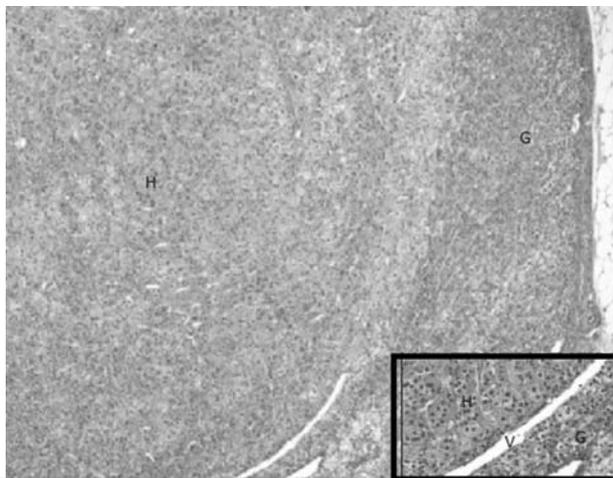


**Figura 2.** Cortes sequenciais de adrenal. Observe o aumento da glândula, assim como a presença de nódulos em toda a sua extensão.

**Tabela 2.** Cateterismo seletivo das veias adrenais

	Periférico	VC abaixo	VC acima	Adrenal D	Adrenal E
Aldosterona	19,2 ng/dl	16,7 ng/dl	26,2 ng/dl	12,4 ng/dl	212,4 ng/dl
Cortisol	12 ng/dl	12,2 ng/dl	20,3 ng/dl	16 ng/dl	71,4 ng/dl

Aldosterona corrigida direita: 0,775; Aldosterona corrigida esquerda: 2,97; Gradiente esquerda/direita: 3,8; Relação aldosterona corrigida direita/aldosterona corrigida veia cava < 1; Posição dos cateteres: esquerdo: 5,9, direito: 1,33; VC abaixo: abaixo da veia cava/VC acima: acima da veia cava.



**Figura 3.** Microscopia de adrenal. Observe nódulo hiperplásico (H) comprimindo tecido glandular circundante (G). No destaque limite da lesão sem cápsula, com vaso (V) e glândula comprimida (G).

## DISCUSSÃO

O caso acima é bem sugestivo de HAP, já que clinicamente se tratava de um hipertenso resistente, com hipocalcemia grave, alcalose metabólica e hipomagnesemia discreta. Além disso, o paciente já apresentava hipertrofia miocárdica – alguns autores defendem que a aldosterona circulante teria ação direta na lesão em órgãos-alvo independentemente dos valores de pressão arterial<sup>3</sup>.

O rastreamento para HAP, por meio da relação aldosterona/atividade de renina plasmática, mostrou o quanto esse exame é influenciável pelo uso de espironolactona. Sempre que possível, ele deve ser realizado sem a utilização de fármacos anti-hipertensivos que influenciem essa relação. No paciente em questão, o rastreamento foi positivo ( $A/ARP > 20$  com aldosterona plasmática  $> 15$  ng/dl) apesar do uso de medicações que diminuem essa relação (IECA e bloqueador de canal de Ca)<sup>4</sup>.

A confirmação do diagnóstico de HAP preconizada é a dosagem da aldosterona antes e após infusão de dois litros de solução fisiológica. Em nosso serviço, optou-se pela dosagem urinária e plasmática do K antes e após o uso de espironolactona, que no paciente em questão mostrou nitidamente a correlação entre a aldosterona e a perda urinária de potássio.

O passo seguinte ao diagnóstico de hiperaldosteronismo é a elucidação etiológica. Em 95% dos casos trata-se de aldosteronoma (adenoma produtor de aldosterona, APA) ou de hiperplasia adrenal idiopática (HAI); causas mais raras incluem: hiperplasia primária da adrenal (patologia que se comporta como um adenoma de adrenal), hiperplasia adrenal familiar (tipo I: autossômica dominante e responsiva ao uso de glicocorticoides; tipo II: muito rara – ocorrem casos de APA e HAI em uma mesma família), carcinoma de adrenal (geralmente tumores maiores que 4 cm)<sup>5</sup>.

Estudos recentes evidenciaram que o HAI é a principal causa de HAP, e não o aldosteronoma, como se acreditava anterior-

mente. Na tentativa de diferenciar essas duas patologias, testes que avaliam a resposta à elevação da renina (teste postural) ou resposta da aldosterona plasmática ao tratamento com espironolactona se mostraram pouco fidedignos<sup>6</sup>.

Nesses casos se utilizam métodos de imagem para a investigação da anatomia das adrenais. Neste caso, utilizou-se a tomografia computadorizada (CT) de abdome em cortes finos como exame de imagem na investigação etiológica, mas a ressonância nuclear magnética (RNM) também pode ser utilizada. Caracteristicamente, os adenomas de adrenal se apresentam como tumores pequenos, enquanto a HAI aparece na forma de hiperplasia bilateral ou múltiplos nódulos bilaterais. Neste caso clínico, a CT mostrou um aumento difuso da adrenal esquerda, porém sem a presença de nódulos bem delimitados, assim como um aumento discreto na adrenal direita<sup>7</sup>.

Atualmente, o exame padrão-ouro para diagnóstico diferencial é o cateterismo seletivo de veias adrenais (CSVA), que permite média comparativa da produção de aldosterona entre as duas adrenais. Para um resultado confiável, é preciso que os cateteres estejam bem posicionados (cortisol da adrenal/cortisol da periferia  $> 2$ ); já a lateralização na produção de aldosterona é evidenciada quando a relação entre a aldosterona corrigida (aldosterona/cortisol) entre os dois lados é maior que quatro<sup>8</sup>. A lateralização é sugestiva de APA e a ausência de lateralização (relação  $< 3$ ) sugere HAI. Valores intermediários (entre 3 e 4) podem ser sugestivos de APA, desde que a aldosterona corrigida contralateral esteja suprimida (relação com aldosterona corrigida da veia cava inferior  $< 1$ )<sup>8</sup>. No caso citado, como o exame apresentou lateralização, optou-se pela abordagem cirúrgica, como possibilidade curativa de um aldosteronoma.

Após a retirada de uma adrenal, o paciente continuou hipertenso e a histologia revelou tratar-se de hiperplasia. Optou-se por reintroduzir a espironolactona por causa da forte suspeita de se tratar de um caso de hiperplasia não unilateral, mas sim bilateral. Antes da introdução da espironolactona, novas dosagens de aldosterona periférica deverão ser feitas para melhor análise do quadro hipertensivo.

O caso exposto demonstra a dificuldade da abordagem e da decisão terapêutica diante de pacientes portadores de HAP, mesmo se utilizando como exame diagnóstico a comparação entre o exame de imagem e a lateralização da produção de aldosterona pelas veias suprarrenais.

Uma metanálise recente envolvendo 38 estudos clínicos e 950 pacientes mostrou que os resultados obtidos com o emprego da CT de abdome e da RNM podem divergir da CSVA em cerca de 37%. Considerando a CSVA como método padrão-ouro com acurácia próxima a 100%, o emprego isolado dos métodos de imagem pode levar a uma decisão terapêutica incorreta. Porém, os autores ainda mencionam resultados falso-positivos

e falso-negativos, apesar do emprego da CSVA; isso pode ser atribuído a uma ampla variação nos critérios de lateralização da CSVA, às dificuldades técnicas na cateterização, assim como ao não emprego do ACTH durante o procedimento<sup>8</sup>.

O caso clínico acima ilustra como, apesar de um diagnóstico relativamente frequente em pacientes com HAS resistente, o diagnóstico etiológico do hiperaldosteronismo ainda permanece como um desafio à prática clínica diária.

## REFERÊNCIAS

1. Kater CE. Rastreamento, comprovação e diferenciação laboratorial do hiperaldosteronismo primário. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46:106-15.
2. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17(1):5-6.
3. Dluhy RG, Williams GH. Aldosterone: villain or bystander? *N Engl J Med.* 2004;351:8-10.
4. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40:897-902.
5. Danilovic DLS, Freire DS, Paraíba DB, et al. Hiperaldosteronismo primário causado por aldosteronoma: problemas no diagnóstico etiológico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(3):478-87.
6. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003;17:349-52.
7. Stowasser M, Gordon RD. Prevalence and diagnostic workup of primary aldosteronism: new knowledge and new approaches. *Nephrology.* 2001;6:119-26.
8. Kempers MJE, Lenders JWM, Van Outhesden L, Van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, et al. Systematic review: diagnostics procedures to differential unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151:329-37.