

Hiperaldosteronismo primário: somente o tratamento clínico é suficiente?

Primary hyperaldosteronism: only clinical treatment is enough?

Carolina Christianini Mizzaci¹, Rafael Modesto Fernandes¹, Afrânio Galdino Junior¹, Paulo Oliveira Cardoso¹, Lucas Velloso Dultra¹, Oswaldo Passarelli Jr.², Carolina Gonzaga¹, Flavio A. O. Borelli², Marcio Gonçalves Souza², Antonio Cordeiro², Celso Amodeo³

INTRODUÇÃO

A causa mais comum de hipertensão arterial sistêmica é a hipertensão primária. Hipertensão arterial secundária, cuja prevalência estimada é de 3% a 5%, deve ser suspeitada em casos de hipertensão resistente. Antes de serem investigadas as causas secundárias, devem-se excluir: medida inadequada da pressão arterial, hipertensão do avental branco, tratamento inadequado, não adesão ao tratamento, progressão das lesões nos órgãos-alvos, presença de comorbidades e interação medicamentosa¹.

A causa mais frequente de hipertensão arterial secundária é a doença parenquimatosa renal, seguida de hipertensão renovascular. Outras causas incluem apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, coarctação da aorta, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo e acromegalia¹.

O hiperaldosteronismo primário é uma entidade clínica na qual há uma secreção inapropriada de aldosterona e supressão da renina plasmática. As causas mais comuns de hiperaldosteronismo primário são adenomas produtores de aldosterona e hiperplasia adrenal bilateral, mas pode também ser causado por carcinoma adrenal e tumores extra-adrenais produtores de aldosterona. Sabe-se que a prevalência de hiperaldosteronismo primário não é tão incomum, se estimando em cerca de 20% na população de hipertensos resistentes².

No relato clínico que se segue, será exposto o caso de um paciente do sexo masculino que se apresentava com hipertensão arterial resistente e no qual a investigação diagnóstica foi compatível com hiperaldosteronismo primário.

CASO CLÍNICO

IDENTIFICAÇÃO

AVS, 56 anos, homem, branco, natural do Ceará, procedente de Diadema (SP), católico, casado, comerciante.

QUEIXA PRINCIPAL

Assintomático.

HISTÓRIA PREGRESSA DA MOLÉSTIA ATUAL

Paciente iniciou acompanhamento no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia devido ao diagnóstico de hipertensão arterial de difícil controle. Fazia uso corretamente das seguintes medicações: enalapril 20 mg de 12 em 12 horas, hidroclorotiazida 25 mg ao dia, atenolol 100 mg ao dia, anlodipina 10 mg ao dia e clonidina 0,2 mg duas vezes ao dia.

Durante o acompanhamento, o paciente procurou o pronto-socorro da instituição em junho de 2006 por causa de pico hipertensivo. Foram solicitados exames para investigação de hipertensão arterial secundária, sendo detectada hipocalcemia (potássio sérico de 2,9 mmol/L). O paciente foi internado para investigação diagnóstica, correção da hipocalcemia e controle dos níveis da pressão arterial.

ANTECEDENTES PESSOAIS

Ex-tabagista há 8 anos (12 anos-maço), ex-etilista há 11 anos, hipertenso (diagnosticado há 7 anos antes do início do acompanhamento). Negava outras comorbidades.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Sete irmãos hipertensos; mãe apresentou infarto agudo do miocárdio aos 70 anos.

EXAME FÍSICO

Geral: em bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, afebril, acianótico.

Pulso radial: 70 bpm, rítmico.

Pressão arterial: em membro superior direito sentado: 190/120 mmHg, deitado: 190/120 mmHg; pressão arterial em membro superior esquerdo sentado: 190/120 mmHg, deitado: 190/120 mmHg.

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

Cabeça e pescoço: ausência de estase jugular, ausência de sopro carotídeo.

Aparelho respiratório: expansibilidade simétrica bilateralmente, frêmito tóraco-vocal presente bilateralmente, som claro pulmonar à percussão, murmúrios vesiculares bem distribuídos, sem ruídos adventícios.

Aparelho cardiovascular: precórdio com *ictus cordis* não visível, mas palpável no quinto espaço intercostal esquerdo na linha axilar anterior, abrangendo duas polpas digitais. Bulhas rítmicas, normofonéticas em dois tempos, sem sopros.

Abdome: plano, ruídos hidroaéreos fisiológicos, ausência de sopros, flácido; fígado e baço não palpáveis; espaço de Traube livre, sem massas palpáveis.

Membros inferiores: sem edema, pulsos periféricos presentes simétricos bilateralmente.

EXAMES COMPLEMENTARES

Todos os exames foram realizados na internação de junho de 2006. Os exames laboratoriais iniciais estão descritos na tabela 1. Não foram evidenciadas mudanças relevantes nos exames durante a internação, exceto pela correção da hipocalemia.

Tabela 1. Exames laboratoriais da admissão – valores de referência

| | | |
|--------------------------------------|-------|---------|
| Hemoglobina (mg/dL) | 14,8 | 12-18 |
| Ureia (mg/dL) | 20 | 15-38 |
| Creatinina (mg/dL) | 1,1 | 0,6-1,3 |
| Sódio (mmol/L) | 145 | 136-145 |
| Potássio (mmol/L) | 2,9 | 3,5-5,1 |
| Aldosterona plasmática (ng/100 ml) | 21 | 1-16 |
| Renina (pg/mL) | 2,4 | 3-16 |
| Aldosterona urinária (μ g/24 h) | 28 | 3-15 |
| Sódio urinário em 24h (mmol/L) | 52 | 40-220 |
| Catecolaminas plasmáticas (pg/mL) | | |
| Dopamina | 52 | 84 |
| Noradrenalina | 280 | 420 |
| Adrenalina | 63 | 85 |
| Metanefrinas urinárias (mg/24h) | 0,28 | < 1 |
| TSH (μ UI/mL) | 3,179 | 0,4-5,5 |

Na tabela 2, estão resumidos os principais exames de imagem para elucidação diagnóstica e avaliação do comprometimento de órgão-alvo. Não foi possível a realização da coleta de aldosterona e cortisol da suprarrenal, pois não foi encontrado o óstio da veia suprarrenal durante o procedimento.

A tomografia de abdome foi realizada na admissão e, também, durante o acompanhamento do paciente como demonstrado na figura 1. A TC de abdome inicial identificou dois nódulos: um deles com atenuação homogênea e com coeficiente de atenuação indicativa de tecido adiposo, circunscrito, exofítico e localizado no corpo da glândula adrenal esquerda, medindo 1,8 x 1,6 cm, e outro localizado no corpo e parte do braço medial da glândula, sendo hipoatenuante e heterogêneo com coeficiente de atenuação que indicam componentes de partes moles, medindo 1,1 x 1 cm

EVOLUÇÃO

Durante a internação, além das medicações de que o paciente já fazia uso, foi introduzida espirolactona na dose de 100 mg ao dia, e após a sua introdução houve adequado controle pressórico.

Optou-se por tratamento clínico e acompanhamento do nódulo da suprarrenal, uma vez que o tumor era menor que 3 cm e os níveis pressóricos se mantiveram dentro da normalidade, assim como os níveis de potássio séricos. O paciente recebeu alta hospitalar e manteve acompanhamento ambulatorial.

Em 2007, foi realizada MAPA que evidenciou níveis pressóricos menores que o habitualmente encontrado. Também foi solicitada TC de abdome de controle que evidenciou glândula suprarrenal direita normal, glândula suprarrenal esquerda de contorno lobulado e volume aumentado com dois nódulos, um deles medindo 2 x 1,7 x 1,4 cm, com atenuação de partes moles, e outro no braço lateral grosseiramente nodular, com atenuação de partes moles, medindo 3 x 1,5 x 1,4 (ver figura 1).

Em todas as consultas o paciente se apresentava com controle pressórico adequado, sendo mantido em tratamento clínico e acompanhamento com tomografia de abdome.

Tabela 2. Exames de imagem

| | |
|--------------------------|--|
| Rx de tórax | Área cardíaca normal sem alterações do parênquima pulmonar |
| Eletrocardiograma | Ritmo sinusal, ausência de sobrecargas ventriculares ou atriais |
| Ecocardiograma | Fração de ejeção de 62%, aumento discreto de átrio esquerdo, hipertrofia concêntrica discreta do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica tipo alteração do relaxamento |
| Doppler de artéria renal | Doppler não sugere estenose hemodinamicamente significativa (> 60%) das artérias renais. Rins não apresentam prejuízo da diferenciação córtico-medular |
| Fundoscopia | Artérias finas (espasmos) contornos irregulares, tortuosas, porém sem áreas de sangramento e exsudato, veias preservadas, papilas preservadas |

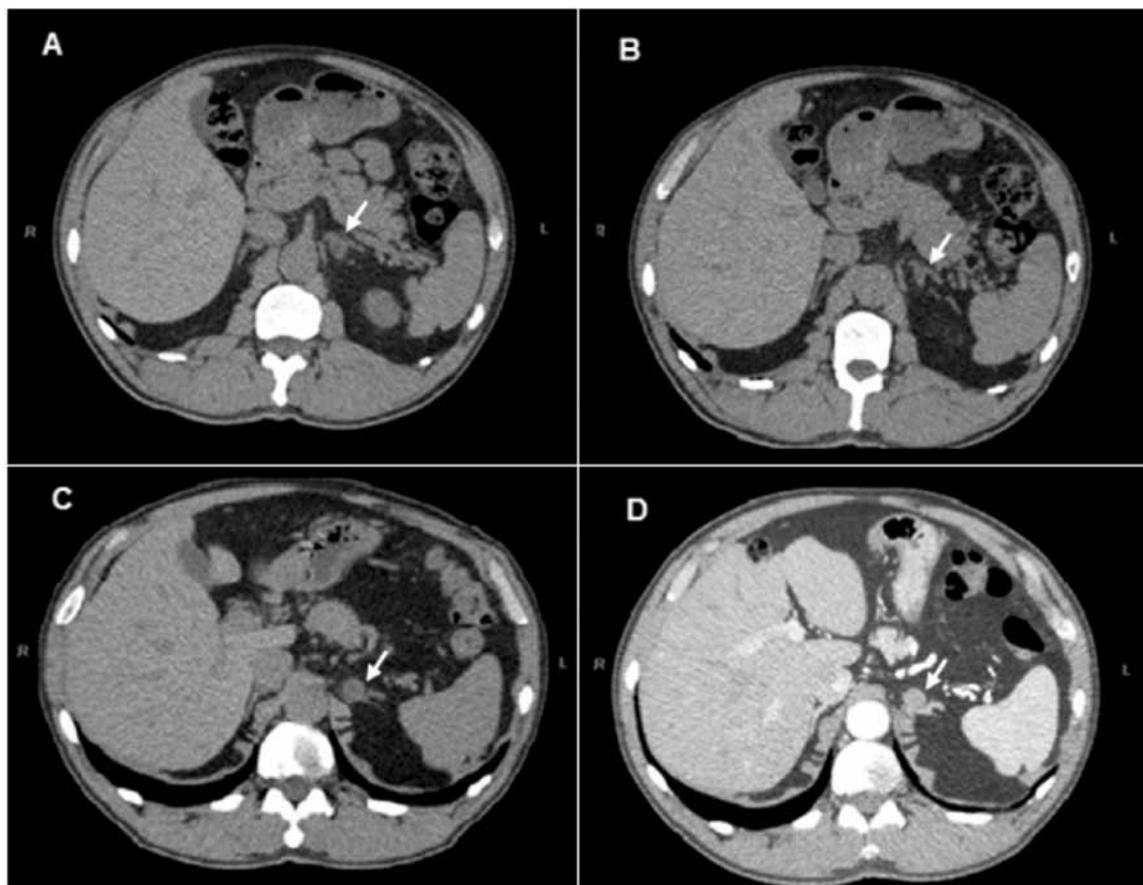


Figura 1. A e B: tomografias de abdome realizadas em 2006 com destaque para a glândula suprarrenal esquerda aumentada às custas de dois nódulos medindo 1,8 x 1,6 cm e 1,1 x 1 cm. C e D: tomografias de abdome realizadas durante o acompanhamento do paciente em 2007 e 2009 respectivamente, evidenciando discreto crescimento dos nódulos sem repercussão clinicamente.

DISCUSSÃO

Hipertensão não controlada não é sinônimo de hipertensão arterial resistente. As principais causas do não controle dos níveis de pressão arterial são a má aderência pelo paciente ou o tratamento inadequado imposto pelo médico. Análises retrospectivas indicam que aproximadamente 40% dos pacientes com diagnóstico recente de hipertensão suspendem os medicamentos no primeiro ano de tratamento^{3,4}.

Segundo o *VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*⁵, a hipertensão arterial resistente é definida quando, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima de 140/90 mmHg, a despeito de tratamento farmacológico tríple, incluindo diurético, em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento não medicamentoso e medicamentoso.

Dados retirados dos pacientes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mostraram que apenas 53% dos pacientes hipertensos tratados tiveram controle da pressão arterial abaixo de 140/90 mmHg⁶.

No caso acima relatado, a presença de hipertensão arterial resistente e hipocalcemia remete ao hiperaldosteronismo primário como principal hipótese diagnóstica.

Em um seguimento de 600 pacientes hipertensos, a prevalência de hiperaldosteronismo primário foi de 6,1%⁷. Quando o grupo selecionado é de pacientes com hipertensão arterial resistente, esse número sobe para 20%⁸.

A forma mais comum de hipocalcemia é a causada pelo uso de diuréticos. Quando a hipocalcemia está associada à hipertensão resistente, pode ser um indício diagnóstico para hiperaldosteronismo primário, assim como a manutenção da hipocalcemia após a retirada do diurético⁹. A prevalência de hipocalcemia no hiperaldosteronismo primário varia de 9% a 37%¹. A hipocalcemia pode ser uma manifestação tardia da doença e sua ausência não deve excluí-la. No caso desse paciente, ele apresentou hipocalcemia associada à hipertensão resistente, sendo esse o quadro clínico clássico de hiperaldosteronismo.

O diagnóstico de hiperaldosteronismo primário deve ser feito mediante investigação laboratorial e por métodos de imagem,

principalmente tomografia computadorizada de abdome (TC) e ressonância magnética.

Como exame de triagem, quando o paciente tem suspeita clínica de hiperaldosteronismo, devem-se dosar aldosterona plasmática e atividade de renina plasmática. Uma relação aldosterona plasmática (ng/dL)/atividade da renina plasmática (ng/mL/h) maior que 25 tem sensibilidade de 95% e especificidade de 75%. A grande limitação é a variação circadiana da secreção de aldosterona e a interferência que outras drogas podem causar^{11,12}.

A confirmação de hiperaldosteronismo primário deve ser realizada com a ausência de supressão da aldosterona após expansão do volume plasmático, por meio de infusão salina ou excesso de sal na dieta, ou após administração de fludrocortisona ou captopril¹³.

Nosso paciente apresentou, ao exame laboratorial, aldosterona elevada e renina plasmática baixa; após essa triagem foi submetido à TC de abdome para identificar possíveis tumores produtores de aldosterona ou hiperplasia adrenal.

A tomografia computadorizada contrastada de abdome com cortes finos só deve ser utilizada após confirmação bioquímica de hiperaldosteronismo, na tentativa de identificar tumores potencialmente produtores de aldosterona e evitar possíveis falsos-positivos, em virtude do grande número de incidentalomas na população geral (em torno de 10%). A sensibilidade da TC é de 90%¹⁴. O uso da ressonância magnética de abdome não adiciona mais informações que o uso da TC apenas. Os exames de imagem devem ser repetidos a cada 12 meses.

A cintilografia com NP-59 iodocolesterol, muitas vezes não disponível na rotina, é útil para distinguir adenoma de hiperplasia. Em grandes centros de referência, seu uso pode chegar a uma acurácia diagnóstica semelhante à da coleta seletiva de adrenais (perto de 90%), especialmente com tumores maiores que 1,5 cm. O resultado das imagens pode melhorar com uso prévio de dexametasona ao exame.

A coleta seletiva das veias adrenais é fundamental para a diferenciação entre causa unilateral ou bilateral de hiperaldosteronismo primário. A coleta seletiva é tecnicamente difícil, particularmente na cateterização da veia adrenal direita. Alguns autores sugerem que a adrenalectomia pode ser indicada, em alguns casos, sem coleta seletiva em pacientes com hiperaldosteronismo confirmado laboratorialmente e que apresentam imagem sugestiva de adenoma unilateral de glândula adrenal pela TC, assim como em pacientes com tumores maiores que 3 a 4 cm com alta atenuação, em razão do maior risco de malignidade^{13,15}.

Adenomas com diâmetro maior que 4 cm têm 90% de sensibilidade para carcinoma adrenal, porém têm baixa especificidade. Alguns especialistas recomendam a ressecção da massa quando o diâmetro for maior que 6 cm, levando em

consideração as características da massa e a idade do paciente. Os adenomas na TC de abdome sem contraste têm baixa atenuação, enquanto os carcinomas têm alta atenuação. Na TC de abdome com contraste, os adenomas têm rápida eliminação do contraste, enquanto os carcinomas têm lenta eliminação¹⁴.

É sabido que o tratamento de escolha para adenoma unilateral produtor de aldosterona é a adrenalectomia unilateral, porque ela melhora a pressão arterial e os níveis séricos de potássio e diminui o uso de medicações anti-hipertensivas. Apesar disso, a cura definitiva da hipertensão arterial ocorre em 50% dos casos (35%-60%)¹⁶. A falta desse resultado pode ser atribuída a um diagnóstico impreciso devido à não realização ou interpretação errônea da cateterização seletiva de veia suprarrenal, ao desenvolvimento de doença contralateral ou, mais comumente, à hipertensão ser de causa primária.

Assim, em caso de insucesso da cateterização das veias adrenais, o clínico pode tratar o paciente com antagonista de receptor de mineralocorticoide. Sabemos, também, que não há evidências de que a adrenalectomia melhora a qualidade de vida, a morbidade e mortalidade, pois faltam estudos dessa natureza¹⁶. Em alguns estudos foi demonstrado que o tratamento clínico é viável e sua eficácia é obtida pelo controle do nível pressórico com redução de 46 mmHg na pressão arterial sistólica e redução de 27 mmHg na pressão arterial diastólica e nível sérico de potássio mantido entre de 3,0 e 4,3 mmol/L¹⁷.

Atualmente, a melhor opção de tratamento do adenoma produtor de aldosterona em pacientes com secreção de aldosterona lateralizado é a adrenalectomia laparoscópica, que tem baixo risco operatório e curto período de internação hospitalar¹⁸⁻²⁰. A enucleação do tumor geralmente não é recomendada, por causa da natureza multifocal e multinodular, o que expõe o paciente a uma elevada taxa de reincidência do hiperaldosteronismo.

Antagonistas dos receptores de aldosterona, tais como a espironolactona e, mais recentemente, a eplerenona, são razoáveis alternativas para a adrenalectomia para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou não mostram lateralização da secreção de aldosterona. Existem evidências conflitantes se antagonistas dos receptores de aldosterona são tão eficazes como adrenalectomia na regressão das lesões de órgãos-alvo²¹⁻²². Ensaios clínicos randomizados em grande escala são aguardados para esclarecer essa questão.

No caso clínico relatado, devido ao não sucesso da cateterização das veias adrenais, optou-se por tratamento clínico com espironolactona. Como o paciente manteve controle adequado da pressão arterial e nível sérico de potássio dentro da normalidade, o objetivo do tratamento foi alcançado. Sendo assim, é fundamental acompanhar com exames de imagem a possível progressão ou modificações dos nódulos das suprarrenais que seja indicativa de sua exérese.

CONCLUSÃO

Na presença de hipertensão arterial resistente, deve-se fazer investigação minuciosa das causas secundárias que podem levar a diagnóstico e tratamento precoces.

Diante de um paciente com diagnóstico bioquímico confirmado de hiperaldosteronismo primário, deve-se proceder à investigação tomográfica para avaliação das suprarrenais. A coleta seletiva da veia suprarrenal é uma ferramenta importante para guiar o tratamento. Em algumas situações, o tratamento clínico pode ser suficiente, evitando expor o paciente a um procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS

1. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2010;13:4-64.
2. Young Jr WF, Kaplan NM, Rose BD. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. Disponível em www.uptodate.com. Acessado em: 19/11/2010.
3. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, Ayanian JZ, Vittinghoff E, Lin F, *et al.* Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension.* 2005;45:1119-24.
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-97.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
6. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA.* 2003;290:199-206.
7. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, *et al.* Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42:161-5.
8. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2002;40:892-6.
9. Young DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol.* 1988;255(5 Pt 2):F811-22.
10. Tzanela M, Effremidis G, Vassiliadi D, Szabo A, Gavalas N, Valatsou A, *et al.* The aldosterone to renin ratio in the evaluation of patients with incidentally detected adrenal masses. *Endocrine.* 2007;32(2):136-42.
11. Diederich S, Mai K, Bahr V, *et al.* The simultaneous measurement of plasma-aldosterone- and -renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007;115(7):433-8.
12. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:198-208.
13. McAlister FA, Lewanczuk RZ. Primary hyperaldosteronism and adrenal incidentaloma: an argument for physiologic testing before adrenalectomy. *Can J Surg.* 1998;41(4):299-305.
14. Young Jr WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:1066-71.
15. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, *et al.* Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
16. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone: producing adenoma. *Ann Intern Med.* 1999;131:105-8.
17. Toniato A, Bernante P, Rossi GP, Piotto A, Pelizzo MR. Laparoscopic versus open adrenalectomy: outcome in 35 consecutive patients. *Int J Surg Investig.* 2000;1:503-7.
18. Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM. Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. *J Urol.* 2003;169:32-5.
19. Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. *Urology.* 2003;61:69-72.
20. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, *et al.* Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168:80-5.
21. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, *et al.* Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation.* 1997;95:1471-8.