

Hiperaldosteronismo primário: novas tendências

Claudio E. Kater

Resumo

Antes considerado uma causa rara de hipertensão (HTN), hiperaldosteronismo primário (HAP) pode corresponder em séries recentes a 5% a 10% da população de hipertensos. Embora alguns considerem o HAP como a principal causa de HTN secundária, outros recomendam cautela na análise desta recente “epidemia”. Como as manifestações clássicas do excesso de aldosterona não estão sempre presentes no HAP, emprega-se para o seu rastreamento a relação aldosterona:renina plasmática. Hipertensos com valor desta relação ≥ 25 devem prosseguir numa avaliação que inclui testes de supressão da aldosterona plasmática ou urinária (infusão de solução salina, p. ex.). A ausência de supressão caracteriza autonomia da secreção de aldosterona e HAP, cujas principais etiologias são o

adenoma (APA) e a hiperplasia bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático (HAI). A diferenciação entre ambos é obrigatória para direcionar a intervenção terapêutica: no APA há ausência de resposta da aldosterona aos testes de estímulo da renina (teste postural, p. ex.), enquanto no HAI há hiper-resposta. A complementação diagnóstica inclui a avaliação por TC e, se necessário, cateterismo venoso bilateral com dosagem de aldosterona dos efluentes adrenais para confirmar a origem de seu excesso. O tratamento do APA se faz pela adrenalectomia (ou adenomectomia) por via videolaparoscópica, após preparo clínico com espironolactona (SPL, 100-300 mg/dia x 4 semanas), enquanto no HAI – no qual a cirurgia é ineficaz – o tratamento de escolha baseia-se no uso de SPL, eventualmente associada a bloqueadores do canal de cálcio.

Palavras-chave: Hipertensão; Hiperaldosteronismo; Relação aldosterona:renina.

Recebido: 17/02/02 – Aceito: 03/03/02

Rev Bras Hipertens 9: 165-173, 2002

Introdução

As manifestações típicas de HAP compreendem a presença de hipertensão arterial associada à hipocalemia e à alcalose metabólica, com supressão da atividade plasmática de renina (APR) e níveis elevados de aldosterona

plasmática e urinária¹, um quadro classicamente considerado pouco prevalente (0,2% a 1%) entre a população de hipertensos².

Entretanto, recentes observações de estudos populacionais têm sugerido que a prevalência de HAP seja muito maior do que previamente se supunha.

Embora Conn tenha corretamente estimado uma prevalência de cerca de 10% entre hipertensos, quando da descrição da doença em 1955¹, esta estimativa foi largamente desconsiderada em séries subseqüentes³⁻⁵, tendo-se por décadas encontrado números quase sempre abaixo de 1%.

Correspondência:

Claudio E. Kater
Laboratório de Esteróides
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia
Departamento de Medicina – UNIFESP
Rua Pedro de Toledo, 781 – 13º andar
CEP 04039-032 – São Paulo, SP
Tel./Fax: (11) 5574-6502
E-mail: kater@endocrino.epm.br

Estes números baseavam-se num diagnóstico mais específico, estabelecido pela obrigatoriedade da presença de hipocalcemia associada à hipertensão arterial⁶. Uma avalanche de novos dados, porém, reforçam as estimativas anteriores de Conn⁷⁻¹³, graças à descrição cada vez mais freqüente de casos atípicos, com ausência de hipocalcemia^{9-11,14} e mesmo de hipertensão^{11,15}. Estes casos mais recentes de HAP têm sido detectados pelo emprego da relação aldosterona: renina plasmática (APR) como procedimento de *screening*^{7,11-13,16-19}, em lugar da pouco sensível hipocalcemia. Com isso, séries atuais têm observado uma prevalência em torno de 8% a 10% entre hipertensos, sugerindo até que o HAP seja a causa mais comum de hipertensão secundária^{8,21}. Como exemplo, a detecção de HAP praticamente decuplicou em pelo menos dois grandes centros de referência em hipertensão arterial, com o uso da relação aldosterona:APR como método de rastreamento: Mayo Clinic, em Rochester, Minnesota, e Greenslopes Hospital, em Brisbane, Austrália. No primeiro, a prevalência de 12 pacientes/ano, entre 1960 e 1991, passou para 125/ano, entre 1992 e 1999²⁰; no segundo, de menos de 10 pacientes/ano, entre 1983 e 1990, passou para 90/ano, entre 1991 e 1999¹⁹.

Entre as duas principais etiologias do HAP – adenoma produtor de aldosterona (APA) e hiperplasia adrenal bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático (HAI) –, a primeira sempre se mostrou mais prevalente (70% a 80%), diferente do observado nestas séries recentes nas quais a freqüência relativa mostra-se igual para ambas, se não até maior para o HAI^{12-14,18-20}.

Porquanto pareça ser uma doença muito mais prevalente do que se imaginava, são ainda imprecisas as estimativas da elevada prevalência de HAP baseadas no uso deste pretensamente

novo critério, uma vez que mais recentemente alguns autores têm contestado e advertido para esta chamada “epidemia” de HAP²²⁻²⁴, acreditando que casos de HAP por hiperplasia (HAI) estejam sendo impropriamente diagnosticados (podendo ser casos mais simples de hipertensão essencial com renina baixa) e sua prevalência superestimada. Neste aspecto, vale lembrar que desde há muito alguns grupos respeitáveis interrogam o HAI como uma entidade individualizada^{25,26}.

Causas de hiperaldosteronismo primário

HAP pode resultar tanto de um APA, responsável por 60% dos casos, como de HAI (hiperaldoesteronismo idiopático), com 40%^{14,27} (Quadro 1).

Além destas duas mais importantes causas de HAP, Sutherland et al. descreveram, em 1966²⁸, outro subtipo associado à hiperplasia adrenal bilateral, que acometia principalmente jovens e adolescentes. Diferente das anteriores, suas manifestações clínicas

eram corrigidas pela administração de dexametasona, implicando o ACTH em sua gênese. Denominada inicialmente de hiperaldosteronismo “remediável por glicocorticóides” ou “supressível por dexametasona” (HASD), esta entidade é atualmente chamada de hiperaldosteronismo familiar tipo I (HFI), já que ocorre em vários membros de uma mesma família, caracterizando transmissão por herança autossômica dominante²⁹. Além destas etiologias, foram descritos casos de HAP por carcinoma adrenal³⁰ e, esporadicamente, por tumores ovarianos com secreção ectópica de aldosterona³¹.

Na década de 1980, descrevemos uma forma nova de hiperplasia adrenocortical, denominada de “hiperplasia adrenal primária” (HAPr)³²⁻³⁴, caracterizada por secreção autônoma de aldosterona com comportamento bioquímico semelhante ao do APA³²⁻³⁴. Adicionalmente, Gordon et al.³⁵ identificaram um subtipo de APA cuja secreção de aldosterona, à semelhança do HAI e ao contrário do APA clássico, era responsiva às flutuações do SRA, sendo denominado “adenoma produtor de aldosterona responsivo à angio-

Quadro 1 – Etiologia do hiperaldosteronismo primário e freqüência relativa dos vários subgrupos

EXCESSO DE ALDOSTERONA

Tumores produtores de aldosterona	60%
Adenoma adrenocortical (APA)	49%
Adenoma responsivo à angiotensina (APA-RA)	8%
Carcinoma adrenocortical (APCa)	3%
Neoplasia ovariana (ectópica)	raro
 Hiperplasia adrenocortical bilateral	 40%
Hiperaldosteronismo idiopático (HAI)	32%
Hiperplasia adrenal “primária” (HAPr)	6%
HA supressível por dexametasona (HFI/HASD)	2%

IATROGÊNICA: USO DE PRODUTOS COM “ATIVIDADE” MINERALOCORTICÓIDE

Acetato de deoxicorticosterona (DOCA, uso IM)
9 α -flúor-hidrocortisona (fludrocortisona, Florinefe [®] , uso VO)
9 α -fluorprednisolona (Rinisono [®] , spray nasal)
Hidrocortisona (cortisol, várias formas de administração)

tensina” (APA-RA), cuja identidade foi também comprovada por nosso grupo^{33,34,36}.

Hiperaldosteronismo familiar tipo I (HFI) ou supressível por dexametasona

HFI/HASD é um tipo raro de HAP congênito, transmitido por herança autossômica dominante²⁹. Os pacientes acometidos, geralmente numa faixa etária mais jovem (infância e adolescência), apresentam hipertensão MC típica, acompanhada de hipocalemia e níveis de APR suprimidos e não-responsivos às manobras de estímulo. Alguns *pedigrees* estudados podem se apresentar normocalêmicos³⁷. Os níveis de aldosterona estão frequentemente elevados e não-responsíveis aos testes de supressão (à semelhança dos demais subtipos de HAP). A ausência de elevação da aldosterona plasmática ao estímulo postural é semelhante à observada em pacientes com APA.

Uma característica incomum e distinta do HFI/HASD é a supressibilidade da secreção de aldosterona pela administração de dexametasona ou outro GC³⁷. Tratamento por mais de 3 semanas com doses orais de dexametasona de 0,5-2 mg/dia, usualmente resultam na reversão das manifestações de hipermineralocorticismo, sendo a cirurgia raramente necessária. Como em qualquer outro tipo de HAP, o uso de agentes poupadores de potássio, como SPL, amilorida ou triantereno pode ser benéfico e coadjuvante ao tratamento com GC.

A patogênese do HFI/HASD foi recentemente elucidada. O gene *CYP11B1*, que codifica a enzima CYP11B1 (11 β -hidroxilação da DOC para formar B, na ZG e ZF, e do 11-deoxicortisol para formar cortisol, na ZF), está localizado no cromossomo 8q22^{38,39}. Este gene tem um elemento

ACTH-responsivo na sua região promotora (5'). Uma enzima distinta, a CYP11B2 (aldosterona sintetase), presente exclusivamente na ZG⁴⁰, converte B em 18-OHB e em aldosterona, e pode, em condições especiais como o HFI/HASD, sintetizar 18-OHF e 18-oxoF a partir do cortisol. O gene responsável pela expressão da aldosterona sintetase, *CYP11B2*, está localizado no mesmo cromossomo 8, a aproximadamente 40 kilobases do gene *CYP11B1*^{41,42}. Ambos têm alto grau de homologia, sendo 95% similares nas suas seqüências exônicas e de aminoácidos e 90%, nas suas seqüências intrônicas. A expressão do gene *CYP11B2* é regulada normalmente pela angiotensina II.

Indivíduos com HFI/HASD apresentam um gene mutante ou “quimérico”, formado pela combinação do *CYP11B1* com o *CYP11B2*, resultando na expressão ectópica da enzima aldosterona sintetase na ZF, passando a ser regulada apenas pelo ACTH, e não mais pela angiotensina^{41,42}. Assim, a formação excessiva de aldosterona na ZF controlada pelo ACTH, acompanha o ritmo nictemeral do cortisol e leva à supressão da APR, hipertensão e hipocalemia. Além disso, a expressão ectópica da aldosterona sintetase na ZF, permite a produção de quantidades elevadas de 18-OHF e 18-oxoF, a partir de um substrato abundante como o cortisol.

Conhecido este mecanismo, justifica-se o emprego de dexametasona em pequenas doses para suprimir a secreção de ACTH e, conseqüentemente, da aldosterona, permitindo a médio prazo a reversão do quadro clínico.

Hiperaldosteronismo familiar tipo II (HFII)

Nos últimos 8 anos, têm sido relatados casos de HAP, associados ou não ao adenoma adrenal, de incidência

familiar^{43,44}. Este grupo foi denominado por Gordon et al. de “HFII”⁴³⁻⁴⁵, em contraste com o tipo I (HFI ou HASD), descrito acima.

Nas mais de 20 famílias relatadas, os pacientes não apresentam evidências de neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-1), e dentro de uma mesma família havia casos isolados tanto de APA como de hiperplasia adrenal, ou ambas. A faixa etária à época do diagnóstico é ampla, dos 14 aos 72 anos. As manifestações clínicas não diferem dos casos de HAP isolado e os estudos genéticos sugerem, ao contrário do HFI/HASD, uma herança autossômica dominante, não estando ainda excluída transmissão ligada ao cromossomo X. Alguns genes têm sido implicados na etiopatogênese do HFII^{43,44} e a hipótese de mutações ativadoras no gene do receptor da angiotensina I, no *CYP11B2* ou ainda no *locus* do NEM-1 (cromossomo 11q13) está sendo pesquisada atualmente.

Características clínicas do HAP

HAP deve ser suspeitado em qualquer paciente hipertenso com quadro de fraqueza muscular, desânimo, nictúria e parestesias, sugestivo de hipocalemia. A positividade dos sinais de Chvostek e Trousseau pode ser indicativa de alcalose hipocalêmica. Presença de arritmias cardíacas, sinais sugestivos de alteração metabólica no ECG (alargamento de QT, achatamento de T e presença de ondas U), glicosúria e/ou hiperglicemia de jejum e hipoosmolaridade urinária (diabetes insípido nefrogênico pela nefropatia caliopênica) podem, também, ser indicativos de hipocalemia. Além disso, o excesso crônico de aldosterona pode, por si só, provocar fibrose cardiovascular, independentemente dos níveis pressóricos⁴⁶.

A hipertensão arterial do paciente com HAP não difere das de qualquer

outra síndrome hipertensiva. Cefaléia occipital ou holocrânica, escotomas, zumbidos, sensação de cansaço e nictúria são queixas comuns. Apenas raramente ocorrem graus avançados de retinopatia ou manifestações importantes de nefro ou cardiopatia hipertensiva. Em nossa experiência, pacientes com HAI tendem a ter níveis tensionais mais elevados, mas hipertensão arterial pode, ocasionalmente, não estar presente à época do diagnóstico, em especial no paciente que esteja fazendo uso de dieta com baixo teor de sódio.

Características bioquímicas e diagnóstico laboratorial do HAP (Quadro 2)

Screening

Em teoria, dada sua prevalência provavelmente elevada, todo paciente hipertenso deve ser rastreado para HAP, em especial os jovens e aqueles nos quais o esquema terapêutico habitual mostra-se menos eficiente. Os seguintes exames e procedimentos são empregados no rastreamento do HAP:

Potássio sérico – Foi utilizado por anos como o principal, se não único, rastreador do HAP em pacientes hiper-

tenso^{1,3-5}. É uma dosagem simples, custo-eficiente e, quando positiva (níveis reduzidos), bastante específica da presença de HAP. Atualmente, entretanto, devido à significativa parcela de casos de HAP normocalêmico, sua importância tem sido atenuada.

Por ser um íon predominantemente intracelular, a enorme reserva corporal de potássio é capaz de manter normais seus níveis sanguíneos por tempo relativamente prolongado em presença de HAP. Mesmo após meses de exposição a níveis elevados de aldosterona e conseqüente caliúria, sua concentração sérica pode ainda estar na faixa normal, enquanto expansão de volume e supressão da renina já estejam manifestos.

Cerca de metade dos casos de HAP em séries recentes mostra-se normocalêmica por ocasião do diagnóstico, mas hipocalemia espontânea discreta (entre 3,2 e 3,5 meq/l) é também comum no HAP (após a exclusão prévia do uso de diuréticos, especialmente tiazídicos). Mesmo com diuréticos, níveis de potássio sérico bastante reduzidos (< 3,0 meq/l) são fortemente suspeitos de HAP.

Durante a investigação, recomenda-se o uso liberal de sal de cozinha para assegurar uma ingestão adequada de sódio, já que sua restrição dietética (recomendada pelo clínico para pa-

cientes hipertensos) pode retardar a secreção de potássio por meio da redução da oferta de sódio aos túbulos renais, mascarando concentrações limitadas de potássio. Ao contrário, hipocalemia pode se manifestar mais precocemente nos pacientes que rotineiramente abusam da ingestão de sal.

Presume-se, com base nos dados recentes, que pacientes hipertensos com hipocalemia e suas respectivas manifestações clínicas sejam uma parcela cada vez menor da população de portadores de HAP. Assim, se o rastreamento do HAP em hipertensos depender essencialmente do encontro de níveis baixos de potássio, visando maior especificidade diagnóstica, iremos detectar um grupo reduzido de pacientes, que praticamente situa-se na faixa anteriormente aceita de prevalência da doença, em torno de 0,2% a 1% dos hipertensos. Mesmo utilizando apenas os níveis de potássio no *screening*, deve-se ter em conta que valores na faixa normal ou apenas discretamente subnormais (entre 3,2 e 3,7 meq/l, por exemplo) não devem excluir a suspeita de HAP.

Atividade plasmática de renina – A partir de 1965, a investigação do HAP passou a incluir a determinação da APR^{27,47}. Documentou-se, então, que ela se encontrava sistematicamente suprimida, em decorrência da evidente expansão do volume do líquido extracelular e do volume plasmático. Assim, o encontro de APR suprimida em combinação com níveis elevados de aldosterona, mesmo em amostras basais, estabelece o diagnóstico sindrômico de HAP.

Os níveis de APR flutuam em paralelo com os de aldosterona, em resposta à postura, dieta e hidratação; níveis elevados podem também estar associados com gravidez e uso de estrógenos ou glicocorticóides que induzem a síntese hepática e elevam a concentração plasmática de angiotensinogênio. Para que se evitem influências alimentares maiores, o paciente

Quadro 2 – Procedimentos diagnósticos no hiperaldosteronismo primário: rastreamento, confirmação e diagnóstico diferencial

Rastreamento (*screening*)

- K+ plasmático (1954 a ~1965) e/ou A.P. Renina (1965 a 1990)
- Relação aldosterona: renina (após 1990)

Confirmação da autonomia (testes de supressão)

- Infusão de salina (2,5 litros IV em 4 h)
- Fludrocortisona (0,4 mg VO/dia x 3 dias) (ou DOCA IM)
- Sobrecarga oral de sódio (6-10g NaCl/dia x 3 dias)

Diferenciação entre tumor e hiperplasia

- Estímulo postural (antes e 2 h de posição supina)
- Prova da espironolactona (200-300 mg VO/dia por 30-60 dias)
- Dosagem de precursores da aldosterona (DOC, 18-OHB)
- Esteróides “marcadores” de tumor (18-OHF, 18-oxoF)
- Imagem (TC adrenal)

deve idealmente estar ingerindo uma dieta de conteúdo eletrolítico constante (contendo 2 mEq de Na e 1 mEq de K/kg peso/dia), ou então determinar, na véspera, a excreção urinária de 24 horas de Na e K para que se verifique o estado de equilíbrio metabólico.

Testes de estímulo para APR – Dentre os vários testes preconizados – dieta hipossódica (< 20 meq Na/dia) por vários dias, administração IV de furosemida (40 mg) e estímulo postural –, este último é o mais prático, simples e eficiente.

Nos adenomas a APR encontra-se suprimida e não responsável ao se assumir a posição ereta por 2 horas. Este teste pode ser feito com o indivíduo deambulando ou não, após uma noite deitado ou, de maneira mais prática, após 30 min recostado e com as pernas distantes do chão. Nos casos de IHA, a APR encontra-se reduzida, mas não necessariamente suprimida, e apresenta algum esboço de resposta ao estímulo postural.

Deve-se atentar para a existência, entre pacientes “hipertensos essenciais com renina baixa”, de um subgrupo que pode ser diagnosticado como HAP. Em nossa experiência esta subpopulação pode chegar a 20% dos casos. As manifestações clínicas são mais discretas, mas com o mesmo padrão bioquímico de APR baixa ou

suprimida, em contraste com os “hipertensos essenciais com renina normal”. Tanto os níveis de potássio como os de aldosterona não estão necessariamente muito alterados, embora a relação aldosterona:APR esteja elevada.

Aldosterona urinária e plasmática – A simples determinação basal de aldosterona no plasma ou na urina é de auxílio limitado no diagnóstico desta condição. Em paralelo com a APR, os níveis sanguíneos de aldosterona oscilam durante o dia e dependem da postura, das condições de hidratação do paciente e do conteúdo eletrolítico prévio de sua dieta⁴⁸. Entretanto, a demonstração de excreção urinária elevada de aldosterona (tanto a fração livre como a de seus metabólitos urinários), ou de seus níveis plasmáticos, em presença de APR suprimida, completa a avaliação preliminar e confirma o diagnóstico sindrômico de HAP.

Relação aldosterona: APR – Uma vez que no HAP os níveis plasmáticos de aldosterona e de renina movem-se em direções opostas, o emprego de um índice que combine o poder diagnóstico de ambos os parâmetros pode discriminar com maior acurácia casos até insuspeitos da doença. A simples combinação de níveis plasmáticos elevados (ou normais-altos, entre 12 e 20 ng/dl) de aldosterona com níveis

suprimidos de APR (< 1 ng/ml/h) em paciente hipertenso é evidência suficiente de secreção autônoma de aldosterona. Esta situação é patognômica do HAP, não havendo necessidade da presença de hipocalcemia.

Portanto, desde 1990 a relação aldosterona (em ng/dl):renina (APR, em ng/ml/h) maior que 25 tem sido utilizada como o principal procedimento de rastreamento na investigação do HAP^{7-13,17-21}. Curiosamente, este artifício não é nenhuma novidade, tendo sido recomendado anos atrás, mas esquecido ou deixado de lado por razões desconhecidas^{6,16}.

A amostra de sangue pode ser obtida pela manhã, em atividade ambulatorial por algumas horas (2-4 h), sem necessidade de qualquer preparo prévio, jejum ou mesmo da interrupção de medicamentos. A melhora na sensibilidade com o uso da relação aldosterona:APR no rastreamento do HAP, em lugar de procedimentos mais específicos, mas menos sensíveis como a hipocalcemia, permitiu, na última década, a detecção de um número cada vez maior de casos em vários centros de referência e uma prevalência estimada que atinge níveis na faixa de 8,5% a 10,6% entre pacientes avaliados em serviços de hipertensão ou em centros de saúde (Quadro 3).

Quadro 3 – Prevalência de hiperaldosteronismo primário nos últimos 25 anos, segundo o método de rastreamento (reproduzido da ref. 2)

População estudada	n	Método	Cutoff	Prevalência	Ano	Autor	Referência
Geral	689	HipoK ⁺		0,1%	1976	Berglund	3
Hipertensos	1.000	HipoK ⁺		0,1%	1981	Danielson	5
Hipertensos	3.783	HipoK ⁺		0,2%	1987	Sinclair	2*
Voluntários hipertensos	785	Aldo:APR		12,0%	1993	Gordon	2*
Hipertensos	199	Aldo:APR	> 30	8,5%	1994	Gordon	7
Hipertensos	110	Aldo:APR	> 30	11,8%	1996	Widimsky	8
Hipertensos	574	Aldo:APR		13,0%	1998	Rossi	2*
Hipertensos não-selecionados	495	Aldo:APR	> 27	8,1%	1998	Lim	2*
Hipertensos não-selecionados	125	Aldo:APR	> 27	13,4%	1999	Lim	11
Hipertensos	305	Aldo:APR	> 25	9,5%	2000	Fardella	12
Normotensos	205	Aldo:APR	> 25	1,5%	2000	Fardella	12
Hipertensos	350	Aldo:APR	> 20	5,1%	2000	Loh	13

*As referências mencionadas estão citadas explicitamente no artigo da ref. 2.

Indivíduos normais ou hipertensos essenciais apresentam (em repouso ou em atividade) uma relação aldosterona:APR em torno de 5-10, dificilmente atingindo um limite de 20. Portadores de HAP mostram valores bastante elevados desta relação, geralmente de duas a três ordens de magnitude maiores (na faixa de 100 a 1.000). No *screening* de HAP entre pacientes hipertensos, diferentes níveis de corte têm sido selecionados por vários investigadores, variando de 20 (objetivando maior sensibilidade diagnóstica, condição fundamental em testes de rastreamento) a 40 ou mais (visando melhorar a especificidade).

Alguns poucos fatores podem interferir na interpretação desta relação, favorecendo resultados falso-positivos (idade avançada, insuficiência renal e uso de betabloqueadores) ou falso-negativos (pacientes com HAP em uso crônico de diuréticos ou de antagonistas de canal de cálcio diidropiridínicos). Entretanto, em presença de HAP, valores da relação A:APR mostram-se bastante confiáveis com o uso de prazosin, hidralazina ou inibidores da ECA, medicamentos que podem, portanto, ser mantidos.

Na figura 1, estão representados os valores médios da relação aldosterona:APR, determinados retrospectivamente de pacientes estudados por nós.

Confirmação do HAP

Testes de supressão para aldosterona – A autonomia da secreção de aldosterona nos casos preliminarmente suspeitos de HAP deve ser comprovada pela falta de resposta aos testes de supressão. Em casos típicos de HAP, estes testes podem ser dispensados; mais recentemente, entretanto, devido à alta frequência de positividade com o uso isolado da relação aldosterona:APR no rastreamento de potenciais portadores de HAP, é necessária a confirmação da autonomia da secreção de aldosterona, especialmente nos casos subclínicos (normocalêmicos e/ou normotensos).

Dos vários procedimentos que podem ser utilizados – (1) infusão de solução salina, (2) sobrecarga oral de sódio, (3) administração intramuscular de acetato de DOC [DOCA] e (4) administração oral de fludrocortisona –, o mais amplamente empregado é o primeiro⁴⁹, que consiste na infusão IV por 2 h (ou 4 h em pacientes com risco de descompensação cardíaca) de 2,5 litros de solução fisiológica (NaCl a 0,9%) com determinação da concentração plasmática de aldosterona antes e ao final da infusão.

Alternativamente pode-se administrar fludrocortisona (Florinefe®)⁴⁹: 0,1 mg VO a cada 6 h por 3 dias, com dosagens da aldosterona plasmática ou urinária.

Em normais e hipertensos com renina baixa os níveis urinários de aldosterona reduzem-se mais de 50% do valor basal. No HAP de qualquer etiologia ocorre resistência à supressão, com manutenção dos níveis elevados de aldosterona (redução < 10% do valor basal).

Habitualmente, tanto a excreção urinária de 24 h (µg/dia) como a concentração plasmática (ng/dl) de aldosterona mantêm-se acima de 12, confirmando o diagnóstico de HAP.

Diferenciação do HAP: adenoma x hiperplasia

Confirmada a autonomia da produção de aldosterona, torna-se obrigatória a definição etiológica: diferenciação entre tumor (APA) e hiperplasia (HAI) – as causas mais comuns de HAP –, levando-se em conta que há praticamente 50% de chance para cada uma delas e que seu manuseio terapêutico é distinto.

Além de prevalências diferentes por sexo e idade, outras diferenças bioquímicas entre APA e HAI permitem estabelecer um diagnóstico diferencial confiável, posteriormente complementado pelos procedimentos de imagem. APA ocorre com maior frequência em mulheres (4:1) jovens, enquanto no HAI homens e mulheres são acometidos indistintamente, numa faixa etária mais avançada.

Alterações bioquímicas são habitualmente mais pronunciadas no APA do que no HAI, como aldosterona basal mais elevada (> 25 e < 25 ng/dl, respectivamente), bem como dos precursores DOC, 18-hidrocorticosterona e dos esteróides “marcadores”, 18-oxo- e 18-hidrocortisol (elevados no APA e normais no HAI).

Entretanto, certos testes dinâmicos permitem melhor definição diagnóstica, com base na evidência de que nos tumores existe redução do número e afinidade de receptores de angio-

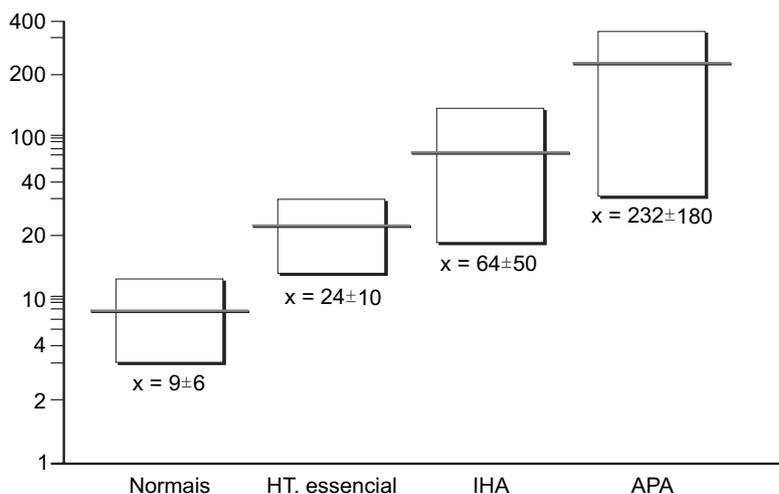


Figura 1 – Relação aldosterona (ng/dl): renina (ng/ml/h)

tensina II e, na hiperplasia, aumento. Caracteriza-se assim, no APA e no HAI, respectivamente, resistência e hipersensibilidade aos procedimentos que manipulam o SRA, como o teste da postura, a restrição de sódio e a administração de diuréticos e de espirolactona (SPL). Em todos eles, a aldosterona plasmática eleva-se acentuadamente na hiperplasia, mas não apresenta resposta no tumor.

Teste postural – ou teste da postura ereta é, na nossa experiência, o mais sensível e específico procedimento para a diferenciação entre APA e HAP.³⁶ Devido à extrema sensibilidade às oscilações dos níveis circulantes de angiotensina, o HAI apresenta elevações exageradas nos níveis de aldosterona plasmática, enquanto o APA, cujas células não têm receptores para angiotensina, perde a habilidade em responder ao estímulo. Recomenda-se que, durante a realização do teste de estímulo postural, cortisol seja dosado simultaneamente à aldosterona, ampliando a acurácia do teste³⁶. Se o cortisol eventualmente se elevar, subtrai-se seu incremento percentual daquele da aldosterona; se ainda assim a elevação de aldosterona for > 30%, considera-se resposta ou teste negativo para APA (os menores incrementos de aldosterona encontrados nas hiperplasias são habitualmente > 35%).

Mesmo com esses cuidados, cerca de 15% dos adenomas têm resposta falso-negativa ao teste da postura (elevação da aldosterona maior que 30%). Da mesma maneira, cerca de 20% dos pacientes com hiperplasia adrenal apresentam resposta falso-positiva (ausência de elevação da aldosterona em resposta ao estímulo postural). No primeiro grupo enquadram-se os portadores de APA-RA; no segundo, portadores de HAPr.

Da mesma maneira, o teste terapêutico com SPL permite que se avalie o comportamento da aldosterona plasmática ou urinária num período maior

de tempo. Após meses de uso de SPL em casos de HAP, consegue-se eliminar a sobrecarga de sódio e fluidos, com conseqüente normalização dos níveis pressóricos, potássio e APR. Enquanto os níveis de aldosterona (plasmática e urinária) elevam-se substancialmente no IHA, eles não se alteram no APA.

Investigação por imagem no HAP

Dada a facilidade e ampla disponibilidade atual de sofisticados procedimentos de imagem, não se costuma aguardar pelos resultados de testes bioquímicos para estabelecer o diagnóstico de HAP, partindo-se prontamente para a investigação imagiológica. Trata-se de uma inversão de princípios básicos da investigação clínica e da própria índole do endocrinologista ou clínico geral, apenas justificada pelo respeito à ansiedade do paciente e do clínico.

Teoricamente, a identificação por imagem de um adenoma adrenal no paciente com diagnóstico suspeito de APA encerra a investigação. O método de escolha é a tomografia computadorizada (TC) abdominal, garantindo a detecção de tumores em 95% dos casos⁵⁰. A RM é um método alternativo, mas inferior à TC em termos de definição e o US não apresenta resolução suficiente para detectar tumores tão pequenos (1-3 cm).

Deve-se ter em mente, entretanto, que resultados conflitantes e aparentemente paradoxais podem ocorrer e confundir o cenário como, por exemplo, a detecção de uma lesão em uma das adrenais em presença de resultados bioquímicos sugestivos de HAI; pode se tratar tanto de um adenoma responsável à angiotensina (APA-RA), como de um HAI clássico com presença de um nódulo único ou dominante, e mesmo de um incidentaloma.

Cateterismo seletivo de veias adrenais

Quando, por outro lado, o estudo por imagem é negativo ou inconclusivo perante um caso com avaliação bioquímica inequívoca para um APA, deve-se indicar, obrigatoriamente, cateterismo venoso seletivo com coleta de sangue em separado para determinação de aldosterona e cortisol de ambos os efluentes adrenais^{50,51}. Em mãos hábeis (há dificuldade técnica na cateterização da veia adrenal direita) é possível constatar a lateralização da concentração de aldosterona, que deve ser pelo menos 10 vezes maior do que a adrenal contralateral suprimida⁵¹. A ausência de lateralização nestes casos favorece o diagnóstico de HAP por “hiperplasia adrenal primária”.

Deve ser lembrado, também, que as hiperplasias podem ser uni ou multinodulares, micro ou macronodulares, e mesmo ocorrer com adrenais de aspecto normal à imagem. Da mesma forma, têm havido relatos esporádicos de casos de APA com presença de adenomas bilaterais.

Tratamento do HAP

A administração do antagonista específico MC, espirolactona (SPL, 100 a 300 mg/dia), por 4 ou mais semanas resulta na normalização da pressão arterial e dos níveis de potássio na maioria dos pacientes com HAP⁵². O tratamento definitivo de um APA é sua remoção cirúrgica, hoje em dia realizada rotineiramente por via laparoscópica^{53,54} e associada com baixíssima morbimortalidade perioperatória. Mais do que isto, a intervenção videolaparoscópica permite, hoje em dia, que apenas o adenoma (APA) possa ser excisado poupando o resto do córtex adrenal normal, um tipo de cirurgia mais econômica e preservativa.

Nos casos de HAI, nos quais a cirurgia não é recomendada, é neces-

sária a adição de outros anti-hipertensivos ao esquema com SPL, especialmente antagonistas do canal de cálcio^{55,56}, para um controle pressórico adequado. Casos de APA nos quais a cirurgia não é aceita ou que tenham

grande risco cirúrgico poderão ser mantidos cronicamente apenas com terapia com SPL, em doses de 50 a 100 mg/dia. Se os efeitos indesejáveis do uso de SPL forem acentuados (hipermenorragia na mulher e ginecomastia e impo-

tência sexual no homem), pode ser tentado o uso de amilorida (10 a 20 mg/dia) ou da eplerenona, um antagonista MC mais potente e com menor efeito antiandrogênico que a SPL (mas ainda não disponível comercialmente).

Abstract

Primary aldosteronism: new trends

Primary aldosteronism (PA), previously considered a rare cause of hypertension, may be responsible in recent series for 5-10% of the hypertensive population. Although one might consider PA as the main cause of secondary hypertension, caution is recommended when interpreting this sudden "epidemics". Because the classical manifestations of aldosterone excess are not always present, screening for PA must include determinations of random plasma aldosterone: renin ratios. Hypertensive patients with ratios ≥ 25 must be further investigated with plasma/urine aldosterone suppression tests (e.g., IV saline infusion). Failure to suppress is typical of the aldosterone autonomy in PA. Differentiation of the two

main subgroups (aldosterone-producing adenoma – APA –, and bilateral adrenal hyperplasia or idiopathic hyperaldosteronism – IHA) is mandatory since therapeutic intervention varies. Distinction between APA and IHA is based on the absence of plasma aldosterone increases to renin stimulation (e.g., postural stimulation) in the first, as opposed to exaggerated responses in the latter. The diagnostic workup must include an adrenal CT and, if necessary, bilateral adrenal vein catheterization and aldosterone measurement to ascertain the source of aldosterone excess. APA is best treated by videolaparoscopic adrenalectomy (or adenomectomy), following a 4-week treatment period with spironolactone (SPL, 100-300 mg/day), whereas IHA – in which surgery is ineffective –, therapy is based on aldosterone antagonism with SPL in addition to calcium channel blockade.

Keywords: Hypertension; Hyperaldosteronism; Aldosterone: renin ratio.

Rev Bras Hipertens 9: 165-173, 2002

Referências

- Conn JW. Presidential address: Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3-17.
- Passos VQ, Martins LAL, Pereira MAA, Kater CE. Hiperaldosteronismo primário revisitado. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(3): 285-301.
- Berglung G, Andersson O, Wilhalmsen L. Prevalence of primary aldosteronism and secondary hypertension studies in random population sample. *Br Med J* 1976; 2: 554-6.
- Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ et al. Clinical, biochemical and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. *Am Heart J* 1978; 95: 375-88.
- Danielson M, Dammström BG. The prevalence of secondary curable hypertension. *Acta Med Scand* 1981; 209: 451-5.
- Streeten DHP, Tomycz N, Anderson Jr GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979; 67: 403-13.
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-8.
- Widimsky Jr J, Dvorakova J, Kopecka J. Is primary hyperaldosteronism the most frequent form of secondary hypertension? *Cor Vasa* 1996; 38: 239-42.
- Anwar YA, White WB, Mansoor GA. Hyperaldosteronism is a common cause of secondary hypertension missed by primary care physicians and associated with normokalemia. *Am J Hypertens* 1998; 11: 199A.
- Fraser R, Murray GD, Connel JMC. Conn's syndrome: no longer a needle in haystack? *Clin Endocrinol* 1998; 6: 709-10.
- Lim PO, Rodgers P, Cardale K. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40.
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-7.
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young Jr WF. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854-9.
- Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2125-9.
- Zipser RD, Speckart PF. "Normotensive" primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1978; 88: 655-6.
- Lins P-E, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 564-9.
- Massien-Simon C, Battaglia C, Chatellier G. Primary aldosteronism: diagnostic and prognostic value of potassium, renin, aldosterone and the aldosterone/renin ratio. *Presse Med* 1995; 24: 1238-42.

18. Ganguly A. Prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4002-4.
19. Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio and primary aldosteronism. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 202-3.
20. Young Jr WF. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999; 7: 207-14.
21. Shargorodsky M, Zimlichman R. Primary aldosteronism: the most frequent form of secondary hypertension? *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 32-3.
22. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357: 953-4.
23. Fraser R, Lever AF, Brown JJ, Robertson JI. Cautions over idiopathic aldosteronism. *Lancet* 2001; 358: 32.
24. Stowasser M. Primary aldosteronism: rare bird or common cause of secondary hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 230-9.
25. Padfield PL, Brown JJ, Davies D et al. The myth of idiopathic hyperaldosteronism. *Lancet* 1981; 2: 83-4.
26. McAreavey D, Murray GD, Lever AF, Robertson JI. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. A statistical comparison. *Hypertension* 1983; 5: 116-21.
27. Biglieri EG, Kater CE, Ramsay DJ. Endocrine Hypertension. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds.). *Basic and Clinical Endocrinology*. 4th ed. Appleton: East Norwalk, 1994; pp. 347-69.
28. Sutherland DJA, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-20.
29. New MI, Oberfield SE, Levine LS. Autosomal dominant transmission and absence of HLA linkage in dexamethasone suppressible hyperaldosteronism. *Lancet* 1980; i: 550-1.
30. Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: pre-operative recognition and course in three cases. *Ann Intern Med* 1984; 101: 316-21.
31. Todesco S, Terribile V, Borsatti A et al. Primary aldosteronism due to a malignant ovarian tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 809-19.
32. Biglieri EG, Kater CE, Arteaga E. Primary aldosteronism is comprised of primary adrenal hyperplasia and adenoma. *J Hypert* 1984; 2[suppl 3]: 259-61.
33. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Identification and implications of new types of mineralocorticoid hypertension. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 199-204.
34. Irony I, Kater CE, Biglieri EG. Correctable subsets of primary aldosteronism: Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypert* 1990; 3: 576-82.
35. Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM. Angiotensin-responsive aldosterone producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism or low renin essential hypertension. *J Hypert* 1987; 5[suppl 5]: S103-6.
36. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 1991; 4: 786-91.
37. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Clin North Am* 1994; 23: 285-97.
38. Curnow KM, Slutsker L, Vitel J. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4552-6.
39. Skinner CA, Yousaf N, Honour JW. Characterization of polymorphisms at the 11b-hydroxylase (CYP11B1) locus. *Ann Hum Genet* 1998; 62: 181-3.
40. Curnow KM, Tusie-Luna MT, Pascoe L. The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1513-22.
41. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M. A chimaeric 11b-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
42. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992; 2: 66-74.
43. Torpy DJ, Gordon RD, Lin J-P. Familial hyperaldosteronism type-II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3214-8.
44. Torpy DJ, Gordon RD, Stratakis CA. Linkage analyses of familial hyperaldosteronism type II: absence of linkage to the gene encoding the angiotensin II receptor type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1046.
45. Gordon RD, Stowasser M, Klemm AS. Primary hyperaldosteronism - some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids* 1995; 60: 35-41.
46. Robert V, Heymes C, Silvestre JS. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hypertension* 1999; 33: 981-6.
47. Conn JW, Cohen EL, Rovner DR. Landmark article Oct 19, 1964: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. *JAMA* 1985; 253: 558-66.
48. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I. Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. *Endocrine Rev* 1989; 11: 149-64.
49. Kater CE, Costa-Santos M. Síndromes por excesso de mineralocorticóides. In: Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG (eds.). *Tratado de endocrinologia e Cirurgia Endócrina*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001: pp. 761-72.
50. Sheaves R, Goldin J, Rezneck RH. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 308-13.
51. Doppman JL, JR. Gill Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; 198: 309-12.
52. Kater CE, Biglieri EG, Schambelan M, Arteaga E. Studies of impaired aldosterone response to spironolactone-induced renin and potassium elevations in adenomatous but not hyperplastic primary aldosteronism. *Hypertension* 1983; 5(suppl V): V115-V21.
53. Prinz RA. A comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Arch Surg* 1995; 130: 489-92 (discussion 492-4).
54. Weisnagel SJ, Gagner M, Breton G. Laparoscopic adrenalectomy. *Endocrinologist* 1996; 6: 169-78.
55. Nadler JL, Hsueh W, Horton R. Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 896-9.
56. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341-7.