

Claudio E. Kater

RESUMO

Hiperaldosteronismo primário (HAP), antes considerado uma causa rara de hipertensão, pode corresponder, em séries recentes, a 5-10% da população de hipertensos. Embora alguns considerem o HAP como a principal causa de hipertensão secundária, outros recomendam cautela na análise desta recente "epidemia". As manifestações clássicas do excesso de aldosterona não estão sempre presentes no HAP, determinando como base para o seu rastreamento a relação aldosterona: renina plasmática (ng/dl:ng/ml/h). Hipertensos com valor desta relação ≥ 25 (e aldosterona >14 ng/dl) devem prosseguir numa avaliação que inclui testes de supressão da aldosterona plasmática ou urinária (infusão de salina, administração de fludrocortisona ou dieta hipossódica). A ausência de supressão caracteriza autonomia da secreção de aldosterona e HAP, cujas principais etiologias são o adenoma adrenal (APA) e a hiperplasia bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático (HAI). A diferenciação entre APA e HAI - obrigatória para direcionar a intervenção terapêutica -, fundamenta-se na ausência de resposta da aldosterona aos testes de estímulo da renina (teste postural, diuréticos ou dieta hipossódica) no primeiro e na hiperresposta, no último. 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. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46/1:106-115)

*Unidade de Adrenal e Hipertensão,
Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia, Universidade Federal de São
Paulo, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.*

Descritores: Hipertensão; Excesso mineralocorticóide; Hiperaldosteronismo; Aldosterona; Atividade plasmática de renina; Potássio.

ABSTRACT

Screening, Confirmation and Differential Diagnosis of Primary Aldosteronism
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 (ng/dl:ng/ml/h). Hypertensive patients with ratios ≥ 25 (and aldosterone >14 ng/dl) must be further investigated with plasma/urine aldosterone suppression tests (IV saline infusion, oral fludrocortisone or high-sodium diets). Failure to suppress is typical of 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 (upright posture, diuretics or low-sodium diets) 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. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46/1:106-115)

Keywords: Hypertension; Mineralocorticoid excess; Hyperaldosteronism; Aldosterone; Plasma renin activity; Potassium.

*Recebido em 28/01/02
Aceito em 05/02/02*

EVIDÊNCIAS RECENTES, BASEADAS em grandes séries de pacientes hipertensos, têm salientado que a prevalência de hiperaldosteronismo primário (HAP) parece ser muito maior do que previamente suposto (1-6). Embora à época da descrição da doença, em 1955, Conn (7) já tivesse estimado uma prevalência de cerca de 10% entre a população de hipertensos, esta estimativa jamais fora confirmada, tendo-se por décadas encontrado números quase sempre abaixo de 1% (8-10). Das duas principais etiologias - adenoma produtor de aldosterona (APA) e hiperplasia adrenal ou hiperaldosteronismo idiopático (HAI) -, a primeira sempre se mostrou mais prevalente (75%), embora nas séries recentes a frequência relativa mostre-se igual para ambas, senão até maior para o HAI (3,5).

Ainda mais recentemente, entretanto, alguns autores têm também contestado e advertido para esta chamada "epidemia" de HAP (11-13), 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. Vale lembrar que desde há muito alguns grupos importantes interrogam o HAI como uma entidade individualizada (14-15).

Os parâmetros bioquímicos envolvidos na fisiopatogenia do HAP e empregados na sua caracterização laboratorial são clássicos: a aldosterona plasmática ou urinária, a renina (atividade plasmática ou a própria enzima) e os eletrólitos, especialmente o potássio.

Em condições fisiológicas, a produção de aldosterona é estimulada pela ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) como resultado de eventual perda de sódio e/ou fluidos pelo organismo. Tanto o SRA como a aldosterona participam do processo de re-equilíbrio homeostático imediato, caminhando sempre na mesma direção e em paralelo: ou ambos ativados - o segundo como consequência do primeiro - ou, então, ambos suprimidos pelo excesso de oferta de sódio e/ou fluidos.

No HAP, a produção autônoma e excessiva de aldosterona por um APA ou pelo HAI inicia um processo de retenção de sódio predominantemente nos túbulos renais (mas também no epitélio gastrintestinal e glândulas sudoríparas) que, com o tempo, resulta em acúmulo de sódio, expansão do volume do líquido extracelular (LEC) e conseqüente supressão da liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular do rim. Exposição prolongada a este distúrbio culmina com a elevação da pressão arterial e a presença de hipocalemia e alcalose metabólica, com os conseqüentes sinais e sintomas de ambos.

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Classicamente, o HAP é caracterizado pela produção excessiva de aldosterona, supressão da atividade plasmática de renina (APR) e presença de hipertensão arterial, hipocalemia e alcalose.

A hipertensão nesses pacientes não difere da de qualquer outra síndrome hipertensiva, mas pode apresentar queda significativa na posição ortostática em ausência de taquicardia reflexa. Os níveis pressóricos são variáveis e tendem a ser mais elevados nos casos de HAI do que nos de APA. Cefaléia occipital ou holocrânica, escotomas, zumbidos, tensão muscular, sensação de cansaço e nictúria são queixas inespecíficas comuns. A hipertensão pode não estar presente à época do diagnóstico, em especial no paciente que esteja fazendo uso de dieta sem ou com pouco sal.

Embora hipocalemia espontânea não seja obrigatória, sinais e sintomas que sugiram sua presença em paciente hipertenso (poliúria, desânimo, fraqueza muscular, câimbras, parestesias, paralisia intermitente até franca tetania, positividade do sinal de Chvostek ou de Trousseau) são fortemente suspeitos de HAP. Outros sinais de alerta para a possibilidade de hipocalemia incluem: arritmias cardíacas, sinais eletrocardiográficos (como alargamento de QT, achatamento de T e presença de ondas U), intolerância à glicose e hipoosmolaridade urinária (diabetes insípido nefrogênico) (16).

As manifestações clínicas tornam-se evidentes com o tempo e na dependência do grau de elevação da pressão arterial sistêmica e da redução da concentração plasmática de potássio.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

É realizado em 3 fases, conforme resumido no quadro 1: rastreamento ou *screening*, confirmação e manobras para diferenciação etiológica. A complementação diagnóstica se faz com procedimentos de imagem (tomografia computadorizada, TC) e, quando necessária a confirmação da origem do excesso de produção, cateterismo venoso bilateral com determinação de aldosterona de ambos os efluentes adrenais.

RASTREAMENTO

Em teoria, dada sua prevalência provavelmente elevada (5-10%), todo paciente hipertenso deve ser rastreado para HAP, em especial os jovens e aqueles nos quais o tratamento habitual mostra-se pouco efi-

Quadro 1 - Hiperaldosteronismo primário: seqüência da avaliação diagnóstica

1. Rastreamento (screening)

- K⁺ plasmático (1954 a ~1965)
- K⁺ plasmático + A.P.Renina (1965 a 1990)
- Relação Aldosterona: Renina (após 1990)

2. Comprovação (caracterização da autonomia)

Testes de supressão:

- Infusão de salina (2¹/₂ litros IV em 2hs)
- Fludrocortisona (0,4 mg VO/dia X 3 dias) (ou DOCA IM)
- Sobrecarga oral de sódio (6-10g NaCl/dia X 3 dias)

3. Diferenciação (tumor X hiperplasia)

- Estimulo postural (antes e 2hs de posição supina)
- Dosagem de precursores da aldosterona (DOC, 18-OHB)
- Esteróides "marcadores" de tumor (18-OHF, 18-oxoF)
- Prova da espironolactona (100-200mg VO/dia por 30-60 dias)

4. Confirmação da etiologia (procedimentos de imagem)

- TC abdominal (melhor que RM)
- Cateterismo bilateral de veias adrenais (e dosagem de aldosterona)

ciente. Como todo procedimento de *screening*, opta-se por aquele que tenha elevada sensibilidade, mesmo com algum sacrifício da especificidade. Por isso, o emprego da relação aldosterona: renina é superior à simples dosagem de potássio ou de renina isoladamente (quadro 1). Vamos comentar cada um, em seqüência cronológica / histórica.

a. Dosagem de Potássio Sérico / Plasmático

Foi utilizada por anos (desde 1954 até 1965) como o principal, senão único, "marcador" do HAP em

pacientes hipertensos. É uma dosagem simples (método potenciométrico com ion seletivo), custo-eficiente e, quando positiva (níveis espontaneamente reduzidos), bastante específica de HAP. Atualmente, entretanto, devido à significativa parcela de casos de HAP normocalêmico (entre 20 e 50%, nas grandes séries), sua importância tem sido atenuada pela baixa sensibilidade (quadro 2).

Por ser um íon predominantemente intracelular, a substancial reserva corporal de potássio é capaz de manter seus níveis sanguíneos normais por tempo relativamente prolongado, em presença de hiperaldosteronismo. Mesmo após meses de exposição a níveis elevados de aldosterona e conseqüente caliúria, sua concentração sérica pode ainda permanecer na faixa normal, enquanto expansão de volume e supressão de renina já estão manifestos (17).

Uma vez que a hipocalcemia parece estar presente em apenas uma parcela dos portadores de HAP, se o rastreamento desta entidade fosse depender essencialmente do encontro de níveis baixos de potássio, visando maior especificidade diagnóstica, estaríamos detectando um grupo reduzido de afetados, correspondente à faixa anteriormente aceita de prevalência da doença, de 0,2 a 1% dos hipertensos. Por isso, mesmo utilizando os níveis de potássio para *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 excluem a suspeita de HAP. Nestes casos, entretanto, é necessário, excluir o uso de diuréticos, especialmente tiazídicos (quadro 3).

Durante a investigação, recomenda-se o uso liberal de sal de cozinha (NaCl), já que sua restrição dietética (recomendada para hipertensos) pode retardar a secreção de potássio pela redução da oferta de sódio aos túbulos renais, mascarando concentrações limitrofes de potássio. O mesmo ocorre quando o paciente faz uso continuado de suplemento oral de cloreto de potássio (KCl). Ao contrário, hipocalcemia

Quadro 2 - Probabilidade do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário segundo o parâmetro usado no rastreamento.

Probabilidade	(%)	Potássio sérico* (meq/l)	A.P.Renina (ng/ml/h)	Relação Aldo:APR (ng/dl:ng/ml/h)
Improvável	(< 5)	> 4,5	> 2,5	< 15
Duvidoso	(25 - 50)	3,5 - 4,0	1,0 - 2,0	20 - 25
Suspeito	(50 - 75)	3,0 - 3,5	0,5 - 1,0	25 - 30
Provável	(75 - 90)	2,5 - 3,0	0,1 - 0,5	30 - 40
Certeza	(> 95)	< 2,5	< 0,1	> 40

* Dados menos confiáveis que para os demais parâmetros, já que HAP normocalêmico não é incomum.

Quadro 3 - Causas de erro pré-analíticas (técnicas e por uso de medicamentos) na interpretação dos resultados de parâmetros de rastreamento no HAP.

	Valores -	Valores +
Potássio sérico	dieta assódica, suplemento de KCl, garroteamento, hemólise, taponagem venosa (falsos-negativos para HAP)	diuréticos tiazídicos, laxativos, dieta rica em sódio e/ou pobre em potássio (falsos-positivos para HAP)
A.P.Renina	diuréticos tiazídicos, hemorragia, desidratação, glicocorticóides, estrógenos e gravidez (falsos-negativos para HAP)	temperatura ambiente, demora para separação, beta-bloqueadores, idade avançada, insuficiência renal (falsos-positivos para HAP)
Relação Aldo:APR	beta-bloqueadores, idade avançada, insuficiência renal (falsos-positivos para HAP)	diuréticos, estrógenos, antagonistas do canal de cálcio (dihidroperidínicos) (falsos-negativos para HAP)

pode se manifestar mais precocemente em pacientes que rotineiramente abusam da ingestão de sal na dieta e/ou não usam complementos de KCl.

Na dúvida, a excreção urinária de sódio e potássio deve ser analisada para se comprovar ingestão adequada dos eletrólitos. A presença de níveis séricos reduzidos de potássio (<3,5 meq/L), especialmente se acompanhados de excreção urinária inapropriadamente alta (>30 meq/24h), permitem suspeitar de HAP.

Além dos fatores dietéticos mencionados, procedimentos inadequados de colheita de sangue para dosagem dos eletrólitos podem ser responsáveis por resultados falso-negativos (níveis de potássio “normais” ou mesmo elevados em casos comprovados de HAP). O emprego de torniquete ou garrote durante a venopunção, o retorno venoso forçado (abrir e fechar a mão seguidamente) (18), a taponagem desnecessária da face anterior do antebraço e a aspiração forçada da seringa (pela dificuldade no livre fluxo sanguíneo), provocam graus variados de acidose, hemólise e hipercalemia factícia (quadro 3).

Assim, embora a dosagem de potássio seja bastante simples e amplamente disponível, desrespeito ou desatenção aos fundamentos dos procedimentos pré-analíticos podem, muitas vezes, contribuir para produzir valores falso-negativos (níveis normais ou elevados) em casos suspeitos de HAP com hipocalemia real.

b. Dosagem de Renina (Atividade plasmática ou ensaio direto da própria enzima)

Na época da identificação do HAP conhecia-se pouco sobre o SRA-aldosterona e, portanto, não se dispunha de ensaios para a quantificação da renina. A partir de 1965, a investigação do HAP passou a incluir uma estimativa dos níveis de renina por meio da determi-

nação de sua atividade plasmática (APR) (quadro 1), tendo-se documentado a sua virtual supressão em decorrência da expansão do volume do LEC e do volume plasmático (19).

Assim, o encontro de APR suprimida em combinação com níveis elevados de aldosterona plasmática ou urinária, mesmo em amostras basais, estabelece o diagnóstico síndrome de HAP.

O ensaio da APR, hoje disponível de rotina, baseia-se na determinação por RIE da angiotensina-I plasmática gerada *in vitro* pela ação proteolítica da renina sobre seu substrato – angiotensinogênio –, em condições pré-determinadas de tempo e temperatura (20,21). As amostras de sangue devem ser colhidas e mantidas com cuidados especiais: (i) em seringas e tubos gelados, (ii) usando EDTA como inibidor da proteólise (angiotensinases), (iii) separando o plasma em centrifuga refrigerada, não mais do que 30 min após cada coleta, e (iv) separando e estocando o plasma a -20°C (idealmente a -70°C) até a ocasião do ensaio.

Como os níveis de APR flutuam em resposta à postura, dieta e hidratação (em paralelo com os de aldosterona), existem valores de referência para as várias condições, mas a maioria dos laboratórios exige que o paciente esteja em jejum e deitado por pelo menos 30 minutos antes da coleta de amostras basais. Isto não é obrigatório na investigação do HAP, já que os níveis de APR encontram-se sempre suprimidos e o próprio estímulo pela posição ereta e deambulação funcionam como sensibilizadores na sua avaliação (22).

Para que se evitem influências alimentares maiores, o paciente deve idealmente estar ingerindo uma dieta de conteúdo eletrolítico constante e conhecido (contendo cerca de 2 meq de Na e 1 meq de K/ kg peso/ dia). Como na prática isto é difícil, recomenda-se apenas que o paciente mantenha sua

dieta padrão e, na véspera, colha uma urina de 24h, para avaliar a excreção de Na e K e verificar o estado de equilíbrio metabólico.

Os valores de referência variam conforme o laboratório, mas situam-se na faixa de: 0,3 a 0,8 ng/ml/h (deitado e em repouso); 0,5 a 2,5 (em pé e em atividade) e 3,0 a 7,0 (após 5 dias em dieta hipossódica).

Níveis elevados de APR podem também estar associados com gravidez e uso de estrógenos ou glicocorticóides que induzem a síntese hepática e elevam a concentração plasmática de angiotensinogênio.

Os resultados obtidos nestes ensaios devem, portanto, ser analisados e interpretados com cautela devido às inúmeras possibilidades pré-analíticas de erro citadas (com maior tendência para resultados falso-positivos: APR falsamente reduzida) (quadro 3). Respeitadas as condições mencionadas, níveis suprimidos de APR e a virtual ausência de resposta a testes dinâmicos (estímulo pela postura, administração de diuréticos e dieta hipossódica [ver adiante]) confirmam um estado de excesso mineralocorticóide (aldosterona, no caso de HAP) (quadro 2).

Ensaio mais recentes (imunorradiométricos) dosam diretamente a enzima (renina), reduzindo a relativa complexidade da determinação da APR, em especial as possíveis variações da concentração de angiotensinogênio (23). Os intervalos de referência para a renina-direta são de 5 a 50 μ U/ml e de 8 a 80 μ U/ml, respectivamente em posição supina e ereta. No HAP os níveis devem estar abaixo de 2-3 μ U/ml. A correlação entre os valores obtidos com a APR e a renina-direta está presente em faixas da concentração de APR normais ou elevadas, perdendo-se quando a APR tende a valores baixos/suprimidos. Portanto, maior experiência ainda é necessária para avaliar a utilidade da renina-direta no diagnóstico do HAP (24).

Testes de Estímulo para APR: existem vários testes empregados para estímulo da APR - dieta hipo ou assódica (<20 meq Na/dia por vários dias), administração oral ou IV de furosemida (20 a 40mg) e estímulo postural; este último é o mais prático, simples e eficiente (ver abaixo): ao se assumir a posição ereta (deambulando ou não) por 2hs, normalmente ocorre um incremento de 2 a 3 vezes nos níveis de APR (e também de aldosterona). Esta resposta é habitualmente ausente nos adenomas, nos quais a APR encontra-se suprimida e consistentemente não responsível ao estímulo; nas hiperplasias, a APR encontra-se baixa, mas não necessariamente suprimida, e algumas vezes apresenta um esboço de resposta (25).

c. Dosagem de Aldosterona Plasmática e Urinária

O excesso de aldosterona pode ser medido tanto no sangue como na urina por RIE, empregando anticorpos específicos e, ainda assim, preferencialmente precedida de um processo de separação (cromatografia em papel ou celite e por HPLC). A sua simples determinação basal no plasma ou soro, entretanto, é de auxílio limitado no diagnóstico desta condição, sendo necessários testes dinâmicos complementares (26).

Por outro lado, a excreção urinária de aldosterona livre e/ou seus produtos metabólicos (glicuronidato de tetraidroaldosterona [THA], 18-oxo-conjugado), também medidos por RIE em alíquotas de urina de 24hs (27), refletem sua taxa de secreção diária e tem, assim, maior valor diagnóstico. A THA representa apenas 1% dos produtos de excreção da aldosterona, mas como não sofre alterações metabólicas significativas, mostra-se um índice bastante fiel da taxa de produção da aldosterona.

Da mesma maneira que para a APR, uma série de interferentes podem influenciar os níveis de aldosterona: dieta, hidratação, postura, uso de alguns medicamentos, etc (quadro 3). Assim, seus valores de referência (variáveis entre laboratórios) procuram levar em conta estas condições: 4 a 15 ng/dl (deitado e em repouso); 7 a 25 ng/dl (em pé e em atividade) e 10 a 35 ng/dl (em dieta hipossódica). Aldosterona urinária: 5 a 20 μ g em 24hs (dieta normal).

A demonstração de excreção urinária elevada de aldosterona (tanto a fração livre como a de seus metabólitos urinários), completa a avaliação preliminar e confirma, em presença de APR suprimida, o diagnóstico síndrome de HAP. Seus níveis plasmáticos, portanto, devem ser analisados conjuntamente com os de APR, através da relação aldosterona: renina, considerada o melhor parâmetro de rastreamento para o HAP (28-30).

d. Relação Aldosterona : Renina (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 permite discriminar com maior acurácia casos até insuspeitos da doença (justificando o rastreamento) (quadro 1). A simples combinação de níveis plasmáticos elevados (ou mesmo normais-altos, entre 12 e 20 ng/dl) de aldosterona com níveis reduzidos de APR (<1 ng/ml/h) em paciente hipertenso é evidência suficiente de secreção autôno-

ma de aldosterona. Esta situação é característica do HAP, não havendo nem mesmo necessidade da presença de hipocalemia.

Portanto, mais recentemente, a relação aldosterona (em ng/dl): renina (APR, em ng/ml/h) maior do que 25 (alguns preferem 30) tem sido utilizada como o principal procedimento de rastreamento na investigação do HAP (28-30) (quadro 2). Curiosamente, este artifício não é novo, tendo sido recomendado anos atrás, mas esquecido ou desconsiderado por razões desconhecidas (9).

A amostra de sangue pode ser obtida pela manhã, após algumas horas de atividade ambulatorial (2-4hs), e sem necessidade de qualquer preparo prévio, jejum ou mesmo da interrupção de medicamentos. A melhora na sensibilidade com o uso da relação aldosterona: renina (RAR) no rastreamento do HAP, em lugar de procedimentos menos sensíveis como a hipocalemia, tem permitido, na última década, a detecção de um número 10 vezes maior de casos em vários centros de referência, e uma prevalência estimada que vem aumentando mais recentemente (entre 5,4 e 10,6% dos pacientes avaliados em serviços de hipertensão ou Centros de Saúde) (1-6).

Indivíduos normais ou hipertensos essenciais apresentam, em repouso ou em atividade, uma RAR

na faixa de 5-10, dificilmente atingindo um limite de 20. Ao contrário, pacientes comprovadamente portadores de HAP mostram valores bastante elevados da RAR, 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) a 40 ou mais (visando melhorar a especificidade) (quadro 2).

Poucos fatores podem interferir na interpretação desta relação, favorecendo resultados falso-positivos (idade avançada, insuficiência renal e uso de beta-bloqueadores) ou falso-negativos (pacientes com HAP em uso crônico de diuréticos ou de antagonistas de canal de cálcio diidroperidínicos) (quadro 3). Entretanto, em presença de HAP, valores da RAR mostram-se bastante confiáveis com o uso de prazosin, hidralazina ou inibidores da ECA, medicamentos que podem, portanto, ser mantidos (31).

Na figura 1, estão mostrados os valores médios da RAR e outros parâmetros, determinados retrospectivamente por nosso grupo, de pacientes com APA, HAI e hipertensão essencial com renina baixa (HERB).

Tendo sido selecionados os pacientes suspeitos de HAP pelo encontro de valores da RAR maiores do

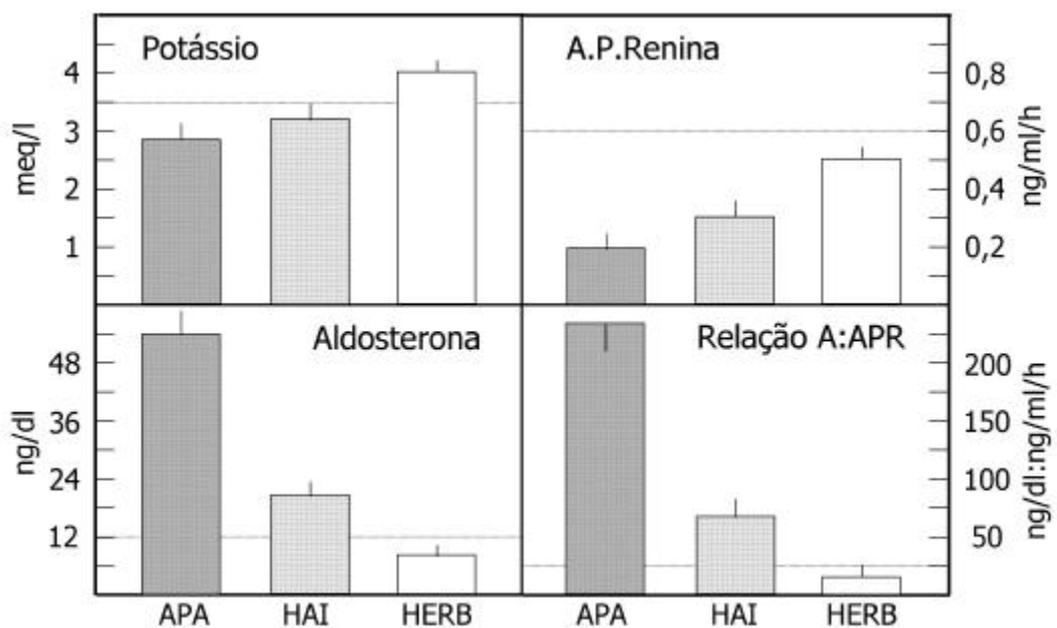


Figura 1 - Diferenças entre os valores (média ± EPM) de potássio plasmático, renina (APR), aldosterona plasmática e relação aldosterona: renina (RAR) em pacientes com HAP por adenoma produtor de aldosterona (APA, n=81), hiperplasia adrenal (HAI, n=46) e hipertensão essencial com renina baixa (HERB, n=30). As linhas pontilhadas representam os valores de referência mínimos (para potássio e APR) e máximos (para aldosterona e relação A:APR).

que o *cutoff* estabelecido (25, na nossa experiência) (quadro 2), pode-se tanto repetir este estudo como avançar para o passo seguinte, a verificação da autonomia da produção de aldosterona pela realização de testes de supressão.

COMPROVAÇÃO DO HAP: TESTES DE SUPRESSÃO PARA ALDOSTERONA

A autonomia da secreção de aldosterona nos casos suspeitos de HAP, especialmente nos casos subclínicos (normocalêmicos e mesmo normotensos), deve necessariamente ser comprovada pela ausência de resposta aos testes de supressão. Nos casos típicos (RAR >40, hipocalemia, etc.), o emprego destes testes pode ser dispensado, passando-se diretamente para a avaliação por imagem.

Vários procedimentos podem ser utilizados com resultados semelhantes, dependendo apenas da familiaridade do investigador com cada um deles: infusão de solução salina, sobrecarga oral de sódio, administração oral de fludrocortisona e injeções intramusculares de acetato de deoxicorticosterona (DOCA®) (quadro 1).

Nos casos típicos de HAP de qualquer etiologia ocorre resistência à supressão com qualquer um destes testes, e manutenção dos níveis elevados de aldosterona (redução <10% do valor basal), enquanto hipertensos essenciais com renina normal ou baixa mostram redução >50%. Habitualmente, tanto a excreção urinária de 24hs ($\mu\text{g}/\text{dia}$) como a concentração plasmática (ng/dl) de aldosterona mantém-se acima de 14, confirmando o diagnóstico de HAP (17).

a. Infusão de Solução Salina: consiste na infusão IV por 2hs (4hs 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;

b. Sobrecarga Oral de Sódio: consiste na adição de 6 a 10g por dia de NaCl (sal de cozinha) aos alimentos normalmente preparados, durante 3 a 5 dias, com níveis urinários da excreção de Na atingindo valores >200 meq/24hs;

c. Administração de Fludrocortisona (Florinefeã): consiste na administração oral de 0,4 mg de fludrocortisona (0,1 mg a cada 6hs) por 3 dias, com dosagens da aldosterona plasmática e/ou urinária antes e ao final do período de administração da droga (excreção em urina de 24hs no dia anterior e durante o 3º dia para aldosterona urinária);

d. Administração de DOCA: mais trabalhoso, este teste necessita de injeções IM de 10mg de DOCA® (pouco disponível) à cada 12hs por 3 dias consecutivos, com determinação da excreção urinária de aldosterona conforme mencionado.

DIFERENCIAÇÃO DO HAP: ADENOMA X HIPERPLASIA

Uma vez confirmado o diagnóstico síndrome, torna-se imperativo a diferenciação entre tumor (APA) e hiperplasia (HAI) - as causas mais comuns de HAP -, levando-se em conta que há 50% de chance para cada uma delas e que seu manuseio terapêutico é distinto (25).

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 (figura 1). APA ocorre com maior frequência em mulheres (4:1) jovens, enquanto no HAI, homens e mulheres são acometidos indistintamente, em faixa etária mais avançada.

Alterações hormonais, como elevação da aldosterona basal (>25 e <25 ng/dL , respectivamente), dos seus precursores (DOC e 18-hidroxycorticosterona [18-OHB]) e dos esteróides híbridos (18-oxo- e 18-hidroxycortisol), são habitualmente mais pronunciadas no APA do que no HAI, onde podem ser normais.

Entretanto, o emprego de certos testes dinâmicos permite melhor definição diagnóstica, com base na evidência de que nos tumores existe redução do número e afinidade de receptores de angiotensina II e, na hiperplasia, aumento. Caracteriza-se assim, no APA e no HAI, respectivamente resistência e hipersensibilidade aos procedimentos que estimulam o SRA, como o teste da postura, a restrição de sódio e a administração de diuréticos e de espironolactona (SPL). Em todos eles, a aldosterona plasmática eleva-se acentuadamente no HAI, mas não apresenta resposta no APA.

a. Teste da Postura Ereta (22,25)

Uma amostra basal de sangue é colhida após uma noite deitado (ou, de maneira mais prática, após 40min deitado no laboratório) e outra - estimulada -, após 2hs na posição ereta, com ou sem deambulação; solicita-se, apenas, que o paciente não se deite ou recoste e não afaste os pés do chão.

É importante estar atento para a existência, entre hipertensos essenciais com renina baixa, de um subgrupo que possa ser diagnosticado como HAP, especialmente HAI. Em nossa experiência esta sub-

população pode chegar a 20% dos casos. As manifestações clínicas tendem a ser mais discretas, mas com o mesmo padrão bioquímico de renina baixa ou mesmo suprimida, em contraste com os hipertensos essenciais com renina normal. Tanto os níveis de potássio como os de aldosterona (plasmática ou urinária) não estão necessariamente muito alterados, embora a RAR esteja elevada.

Isoladamente, o teste postural é o mais sensível e específico procedimento para a diferenciação entre APA e HAI (22). Devido à extrema sensibilidade às oscilações dos níveis circulantes de angiotensina, o HAI apresenta elevações exageradas nos níveis de aldosterona plasmática (incrementos de 3 a 4 vezes o valor basal), enquanto o APA, cujas células não tem receptores para angiotensina, perde a habilidade em responder ao estímulo. Uma vez que tanto APA como HAI são responsivos às variações do ACTH, recomenda-se que durante a realização do teste de estímulo postural, cortisol seja dosado simultaneamente à aldosterona, para monitorar flutuações do ACTH endógeno e ampliar a acurácia do teste (22). Se o cortisol eventualmente se elevar, subtrai-se seu incremento percentual daquele da aldosterona; se ainda assim houver elevação da aldosterona maior do que 30%, considera-se o teste negativo para APA (os menores incrementos de aldosterona encontrados nas hiperplasias são habitualmente >35%). O valor de corte de 30% foi estabelecido pela análise de curvas ROC (*receiver operator characteristics*), nas quais se determinou o ponto com melhor sensibilidade e especificidade do teste (22).

Mesmo com esses cuidados, verificamos que até 15% dos adenomas têm resposta falso-negativa ao teste da postura (elevação da aldosterona >30%). Da mesma maneira, cerca de 20% dos pacientes com hiperplasia adrenal apresenta resposta falso-positiva (ausência de elevação da aldosterona em resposta ao teste). No primeiro grupo enquadram-se os portadores da entidade denominada APA-responsivo à angiotensina (APA-RA); no segundo, os portadores de hiperplasia adrenal primária (HAPr).

Da mesma maneira que o teste postural, a resposta terapêutica à SPL permite que se avalie o comportamento da aldosterona plasmática ou urinária num período de tempo maior. Nos casos de HAP, após meses de uso de SPL (100-200mg/dia), consegue-se eliminar a sobrecarga de sódio e fluidos e, assim, normalizar os níveis pressóricos, de potássio e de APR. Enquanto os níveis de aldosterona elevam-se substancialmente no HAI, eles não se alteram no APA (32).

b. Dosagem de Precursores de Aldosterona

Níveis significativamente elevados de DOC e corticosterona (B), em adição àqueles de aldosterona, corroboram o diagnóstico de APA. Mais característica ainda é a elevação da 18-OHB (33), que tem sido utilizada como um “marcador” do excesso mineralocorticóide no HAP, em lugar da própria aldosterona. Embora sua dosagem não seja amplamente disponível, valores maiores do que 100 ng/dl são característicos de APA e valores <50 ng/dl, de HAI (34). A faixa de referência situa-se entre 10 e 40 ng/dl (dieta normossódica)

c. Dosagem de Esteróides Híbridos: 18-Hidroxi-cortisol e 18-Oxocortisol

Estes esteróides híbridos ou “marcadores” são produtos da ação da aldosterona-sintetase sobre o cortisol no tecido tumoral (que tem características histológicas da zona fasciculada). Sua determinação também não é facilmente disponível, mas podem ser determinados no plasma e na urina de 24hs (por RIE após HPLC ou por espectrometria de massa após cromatografia a gás) e são encontrados em níveis elevados apenas no APA e no HAP supressível por dexametasona (35). No HAI seus valores são habitualmente normais.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

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 imaginológica. Trata-se de uma inversão de princípios básicos da investigação clínica, e da própria índole do endocrinologista, apenas justificada pelo respeito a ansiedade do paciente e do clínico.

Teoricamente, a identificação por imagem de um adenoma adrenal no paciente com suspeita diagnóstica de APA, encerra a investigação. Os adenomas associados ao APA são, em média, pequenos (na faixa de 1 a 3 cm de diâmetro), mas facilmente detectáveis pela TC abdominal. Este é o método de escolha garantindo a detecção de tumores em mais de 95% dos casos. A RM é um método alternativo, mas inferior à TC em termos de definição e o US não apresenta resolução suficiente para detectar tumores nesta faixa de tamanho.

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 APA responsável à angiotensina, como de um HAI clássico com presença de um nódulo único ou dominante, e mesmo de um incidentaloma.

Quando, por outro lado, o estudo por imagem é negativo ou inconclusivo frente a 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 (36). Mesmo com a dificuldade técnica na cateterização da veia adrenal direita, mãos hábeis costumam constatar a lateralização da concentração de aldosterona, que deve ser pelo menos 10 vezes maior do que a adrenal contralateral suprimida (36). 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.

CONCLUSÃO

Em populações de pacientes hipertensos, a prevalência de HAP pode ser tão elevada quanto 10%, fazendo com que esta entidade possa ser a causa mais comum de hipertensão arterial secundária. Indivíduos mais recentemente diagnosticados não se apresentam necessariamente hipocalêmicos. Portanto, o rastreamento antes feito pela dosagem de potássio plasmático, deve passar a utilizar a determinação da relação aldosterona: APR em amostra de sangue colhida em visita de rotina. Valores maiores do que 25 são suspeitos e obrigam a uma investigação mais detalhada da autonomia da secreção de aldosterona, através de testes de supressão com salina ou fludrocortisona. Confirmado o hiperaldosteronismo, impõe-se a diferenciação entre os dois principais subtipos, o adenoma (APA) e a hiperplasia (HAI), que pode ser feita pela ausência de resposta do primeiro aos testes de estímulo do sistema renina-angiotensina (principalmente o teste postural) em contraste com a hiperresposta encontrada no HAI. Confirmação é feita pelos procedimentos de imagem, determinando condutas terapêuticas distintas. Para qualquer das dosagens em pauta (potássio plasmático, APR, aldosterona plasmática ou urinária e sua relação), há que se ter em mente que condições dietéticas e medicamentosas, bem como outros fatores pré-analíticos, podem interferir e determinar resultados falso-positivos ou falso-negativos, embora no geral a investigação laboratorial do HAP seja simples e direta.

REFERÊNCIAS

1. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999;353:40.
2. Young WF Jr. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999;7:207-14.
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. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2854-9.
5. Ganguly A. Prevalence of primary aldosteronism in unselected hypertensive populations: screening and definitive diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4002-4.
6. Shargorodsky M, Zimlichman R. Primary aldosteronism: the most frequent form of secondary hypertension? *Isr Med Assoc J* 2002;4:32-3.
7. Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1954. *J Lab Clin Med* 1990;116:253-67.
8. Dluhy RG, Williams GH. Endocrine Hypertension. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. WB Saunders: Philadelphia. 1998:729-49.
9. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964;107:159-72.
10. Biglieri EG, Irony I, Kater CE. Adrenocortical forms of human hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*: 3rd ed, Raven Press: New York, 1990:1609-23.
11. Kaplan NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001;357:953-4.
12. Fraser R, Lever AF, Brown JJ, Robertson JI. Cautions over idiopathic aldosteronism. *Lancet* 2001;358:332.
13. Stowasser M. Primary aldosteronism: rare bird or common cause of secondary hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:230-9.
14. Padfield PL, Brown JJ, Davies D, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, et al. The myth of idiopathic hyperaldosteronism. *Lancet* 1981;2:83-4.
15. McAreavey D, Murray GD, Lever AF, Robertson JI. Similarity of idiopathic aldosteronism and essential hypertension. A statistical comparison. *Hypertension* 1983;5:116-21.
16. Passos VQ, Martins LAL, Pereira MAA, Kater CE. Hiperaldosteronismo primário revisitado. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45:285-301.
17. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J* 2001;77:639-44.
18. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, Schambelan M. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 1990;322:1290.

19. 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. By Jerome W. Conn, Edwin L. Cohen and David R. Rovner. **JAMA** 1985; 253:558-66.
20. Sealey JE. Measurement of the hormones of the renin system in hypertensive patients. **Clin Biochem** 1981;14: 273-81.
21. Haber E, Koerner T, Page LB. Application of an angiotensin I radioimmunoassay to the physiologic measurements of plasma rennin activity in normal human subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1969;29:1349-52.
22. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. **Am J Hypertens** 1991;4:786-91.
23. Simon D. Two-site direct immunoassay specific for rennin assay. **Clin Chem** 1992;38:1959-62.
24. Plouin PF, Massien-Simon C. Immunoradiometric assay of active rennin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure, and liver cirrhosis. **Horm Res** 1990;34:138-41.
25. 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. Guanabara-Koogan:Rio de Janeiro, 2001; pp:761-72.
26. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:952-7.
27. Mattingly D, Martin H, Tyler CM. Estimation of urinary aldosterone using thin-layer chromatography and fluorimetry. **J Clin Pathol** 1993;46:1109-12.
28. Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio and primary aldosteronism. **Mayo Clin Proc** 2002;77:202-3.
29. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;113:564-9.
30. Gordon RD, Klemm SA, Stowasser M, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC. How common is primary aldosteronism? Is it the most frequent cause of curable hypertension? **J Hypertens Suppl** 1993;11(Suppl 5):S310-1.
31. Galloway BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. **Am J Kidney Dis** 2001;37:699-705.
32. 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.
33. Biglieri EG, Schambelan M. The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxycorticosterone in patients with primary aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1979;49:87-91.
34. 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.
35. Ulick S, Blumenfeld JD, Atlas SA, Wang JZ, Vaughan ED Jr. The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:873-8.
36. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP, et al. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1083-90.

Endereço para correspondência:

Claudio E. Kater
Laboratório de Esteróides
Disciplina de Endocrinologia - UNIFESP
Rua Pedro de Toledo, 781 – 13o. andar
04039-032 São Paulo, SP
Tel/Fax: 011-5574-6502
e.mail: kater@endocrino.epm.br