

Provas de Avaliação do Hiperaldosteronismo Primário

O hiperaldosteronismo primário (HAP) consiste na principal causa de hipertensão endócrina. Sua prevalência varia entre 3% e 20% dos pacientes hipertensos.

Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) consiste na principal causa de hipertensão endócrina. Sua prevalência varia entre 3% e 20% dos pacientes hipertensos. O HAP se caracteriza pela produção autônoma de aldosterona, resultando em retenção de sódio, supressão da renina plasmática e aumento da excreção de potássio. Dentre os dois principais subtipos de HAP destaca-se o **Adenoma Produtor de Aldosterona** (APA) – mais comum em pacientes mais jovens (40 a 50 anos), caracterizado pela presença de nódulo adrenal único com menos de 2 cm e o **Hiperaldosteronismo Idiopático** (HAI) – mais comum em pacientes acima de 50 anos, caracterizado pela hiperplasia adrenal bilateral. O APA representa cerca de 40% e o HAI cerca de 60% dos pacientes com HAP. A hipocalcemia foi identificada em 48% dos pacientes com APA e em 17% dos pacientes com HAI.

Vários estudos demonstraram um aumento de eventos adversos cardiovasculares em pacientes portadores de HAP quando comparado com pacientes hipertensos essenciais pareados para sexo e idade. A taxa de complicações cardiovasculares e renais é maior em pacientes com HAP comparado com os pacientes com hipertensão essencial. Desta forma, o diagnóstico precoce e tratamento adequado são essenciais na prevenção de danos aos órgãos alvo em pacientes com HAP. Várias diretrizes e algoritmos para o diagnóstico do HAP têm sido propostos, destacando-se as seguintes etapas:

- 01. Triagem para HAP – relação aldosterona/atividade plasmática da renina (A/APR) ou relação aldosterona/dosagem direta de renina (A/R)
- 02. Testes de confirmação diagnóstica

Triagem para HAP

1. Indicação

A triagem para HAP é recomendada nas seguintes situações em que haja hipertensão arterial sistêmica (HAS):

- HAS e hipocalcemia espontânea ou induzida por diurético;
- HAS > 150/100 mmHg: 3 medidas obtidas em 3 dias diferentes;
- HAS (PA \geq 140/90 mmHg) resistente ao tratamento com 3 anti-hipertensivos (preferencialmente incluindo um diurético);
- Pressão arterial controlada (< 140/90 mmHg) em uso de 4 ou mais anti-hipertensivos.
- HAS e incidentaloma adrenal;
- HAS e apneia do sono;
- HAS e história familiar de hipertensão de início precoce ou acidente vascular cerebral em paciente < 40 anos.
- HAS e parente em primeiro grau com HAP.

2. Racional

A relação aldosterona/atividade plasmática de renina (A/APR) ou relação aldosterona/dosagem direta de renina plasmática (A/R) consiste no teste padrão ouro no rastreamento para HAP; ele é mais específico que a dosagem isolada da renina e mais sensível que a dosagem do potássio ou da aldosterona. A relação se eleva antes mesmo da aldosterona ou do potássio plasmático se alterarem.

3. Modo de execução

Ensaio imunométrico podem ser empregados para medir a renina, seja através da atividade plasmática de renina (APR) seja através da medida direta da renina (R). Na atualidade os ensaios automatizados mais comumente utilizados (Diasorin, LIAISON XL Instrument) dosam a renina diretamente e permitem o cálculo da APR aplicando o fator de conversão de 12 à R, ou seja: $R/12=APR$. Para a dosagem da aldosterona são utilizados imunoensaios competitivos.

3.1 Preparo

- O jejum é dispensável.
- Paciente deve ser orientado a manter ingestão livre de sal (idealmente deve estar fazendo uso de 120 mEq de sódio ao dia) e os níveis séricos de potássio devem estar normais por ocasião da triagem para HAP. Tais medidas visam aumentar a sensibilidade do teste de rastreamento.
- Antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona) e outros diuréticos devem ser suspensos pelo menos quatro semanas antes do teste. Quando a suspensão de tais drogas não é possível, o achado de uma renina suprimida associada à elevação da aldosterona sugere fortemente HAP.
- Demais drogas anti-hipertensivas podem ser, a rigor, mantidas para a triagem e o resultado deverá ser interpretado de acordo com a possível interferência das mesmas no teste.

3.2 Procedimento

- O paciente deve estar acordado há pelo menos 2 horas antes da coleta e permanecer sentado de 5-15 minutos antes do procedimento. Tal conduta visa maximizar a sensibilidade do teste.

3.3 Substância administrada e dose

- Não se aplica.

3.4 Tempos de coleta

4. Efeitos colaterais

Como a triagem consiste apenas numa coleta simples, não são observados efeitos colaterais, a não ser aqueles relacionados com eventual suspensão de medicamentos em uso pelo paciente.

5. Contraindicações

Não se aplica.

6. Interpretação

- Quando aldosterona dosada em ng/dL, APR em ng/mL/h e R em mU/L, os pontos de corte mais aceitos na atualidade para definir uma triagem positiva para HAP são:
 - $A/APR \geq 30$ ou
 - $A/R \geq 2,5$
- Na presença de níveis suprimidos de renina a relação pode estar elevada mesmo quando aldosterona não está tão elevada. Portanto, a recomendação atual é só considerar a triagem para HAP positiva quando a relação A/APR ou A/R elevada se associa com uma aldosterona $\geq 12,5$ ng/dL.

Um estudo recente mostrou que a relação A/R de 2,1 apresentou sensibilidade de 92%, especificidade de 92% e valor preditivo negativo de 99% no diagnóstico de HAP. Apesar de ainda serem necessários mais estudos para validar a relação A/R, resultados entre 2 e 3 parecem ser equivalentes a uma relação A/APR de 30.

7. Observações

Os principais interferentes no rastreamento da HAP estão listados no Quadro 1.

Quadro 1. Principais causas de falso positivos e falso negativos do rastreamento para HAP.

FALSO POSITIVO

FALSO NEGATIVO

HIPERCALEMIA	HIPOCALEMIA
SOBRECARGA DE SÓDIO	RESTRIÇÃO DE SÓDIO
INSUFICIÊNCIA RENAL	GRAVIDEZ
IDADE AVANÇADA	HIPERTENSÃO RENOVASCULAR
BETA BLOQUEADORES	DIURÉTICOS
AGONISTAS α 2 CENTRAIS	IECA/BRA
AINE	ANTAGOISTA DE CANAIS DE CALCIO (DIIDROPIRIDÍNICOS)

Legenda: AINE, anti-inflamatório não esteroidal; IECA, inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA, bloqueador de receptor da angiotensina.

Diuréticos devem ser suspensos quatro semanas antes da triagem e os demais medicamentos com possível interferência no sistema renina angiotensina (SRA), ao menos, duas semanas antes.

Com frequência a suspensão dos medicamentos anti-hipertensivos não é possível, devendo-se nestes casos levar em conta a ação interferente dos mesmos na interpretação dos resultados. Por exemplo, uma elevação na relação A/APR em paciente usando diuréticos, IECA, BRA ou bloqueador de cálcio diidropiridínico faria o diagnóstico de HAP bem provável, enquanto uma relação normal na presença de um beta-bloqueador faria o diagnóstico de HAP improvável.

Dentre as medicações com pouca interferência na relação A/APR ou A/R mas com menor poder anti-hipertensivo e que podem, portanto, ser usadas em pacientes em rastreamento para HAP, destacamos:

- Antagonistas de canais de cálcio não-diidropiridínicos (Verpamil);
- Vasodilatadores puros (Hidralazina)
- Bloqueadores alfa adrenérgicos (Prazosin)

8. Leitura complementar recomendada

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-916.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(9):1441-50.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.

Prova de Sobrecarga Salina

Os testes confirmatórios consistem em etapa fundamental em pacientes com triagem positiva para HAP. O objetivo dos testes confirmatórios é diagnosticar a secreção autônoma de aldosterona e assim confirmar o diagnóstico de HAP.

A *Endocrine Society* recomenda quatro testes confirmatórios, teste de sobrecarga de sódio, teste de sobrecarga salina, teste de supressão com Fludrocortisona e o teste de supressão com Captopril e afirma não existir comprovação científica para recomendar um teste em detrimento do outro. Estudos mais recentes têm sugerido como alternativa promissora o teste de supressão com Furosemida.

Diante da falta de estudos consistentes mostrando a superioridade absoluta de um teste sobre o outro, a escolha de determinado teste confirmatório costuma ser norteadada pela experiência do serviço, custo, complicações e preferência do paciente.

ATENÇÃO: Caso paciente apresente níveis de aldosterona ≥ 20 ng/dL e APR ou R suprimidos, não é necessário nenhum teste confirmatório adicional. Nesta situação está confirmado o diagnóstico de HAP e pode-se proceder para o diagnóstico de imagem para investigação etiológica do HAP.

AS ORIENTAÇÕES SEGUINTE SÃO APLICÁVEIS A TODOS OS TESTES CONFIRMATÓRIOS:

1. Indicação

Os testes confirmatórios são indicados em todos os pacientes com triagem positiva para HAP, com exceção daqueles com aldosterona ≥ 20 ng/dL e APR ou R suprimidos.

2. Racional

Os testes confirmatórios visam confirmar a autonomia na produção de aldosterona, seja através de testes que estimulam (teste da Furosemida) ou que inibem (teste de sobrecarga de sódio, teste de sobrecarga salina, teste da Fludrocortisona) o SRA. No caso do teste de supressão com Captopril é esperada diminuição da aldosterona e aumento da renina.

3. Modo de execução

3.1 Preparo

- O jejum é dispensável.
- Paciente deve ser orientado a manter ingestão livre de sal (idealmente deve estar fazendo uso de 120 mEq de sódio ao dia).
- Os níveis séricos de potássio devem estar normais e, caso necessário, pacientes devem receber reposição de potássio antes de serem submetidos a qualquer um dos testes confirmatórios.
- Antagonistas de mineralocorticoides (Ex.: Espironolactona, Amilorida) e outros diuréticos devem ser suspensos pelo menos quatro semanas antes do teste. Demais drogas anti-hipertensivas devem ser suspensas ao menos duas semanas antes.

Dentre as medicações com pouca interferência na relação A/APR ou A/R, mas com menor poder anti-hipertensivo e que podem, portanto, ser usadas em pacientes que serão submetidos aos testes confirmatórios, listamos:

- Antagonistas de canais de cálcio não-diidropiridínicos (Verapamil);
- Vasodilatadores puros (Hidralazina)
- Bloqueadores alfa adrenérgicos (Prazosin, Doxazosina)

OBS: A Clonidina pode ser associada a estas drogas, caso haja dificuldade no controle pressórico.

Descreveremos a seguir, em ordem de frequência, os três principais testes usados na nossa prática clínica e as particularidades de cada um destes:

- Teste da sobrecarga hídrica
- Teste da furosemida
- Teste de supressão com captopril

3.2 Procedimento

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. Os pacientes devem ser mantidos em repouso durante ao menos 60 minutos antes da coleta do sangue basal e durante as 4 horas da infusão salina. Após a coleta basal para a dosagem de aldosterona e cortisol inci-se a infusão de soro fisiológico (SF) a 0,9%. Quatro horas após é coletada a segunda amostra de sangue para a dosagem de aldosterona e cortisol.

Monitorar pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) antes de iniciar o teste e durante todo o procedimento.

3.3 Substância administrada e dose

- SF a 0.9% – 2 litros – via endovenosa. O tempo de infusão deve variar entre duas e quatro horas.

3.4 Tempos de coleta

4. Efeitos adversos

Hipertensão arterial grave, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e arritmias.

5. Contraindicações

HAS grave, história recente de AVE, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, idade avançada e insuficiência renal. O teste também é contraindicado em pacientes com hipocalcemia.

6. Interpretação

- Aldosterona < 5ng/dL=> excluem o diagnóstico.
- Aldosterona entre 5 e 10ng/dL => inconclusivo
- Aldosterona > 10ng/dL => confirma diagnóstico

7. Observações

A ausência de supressão da aldosterona pós-sobrecarga hídrica, caracteriza a autonomia da secreção desse mineralocorticoide.

Estudos mais recentes sugerem um ponto de corte de aldosterona de 6.8 ng/dL como ótimo na confirmação de HAP. Esse ponto de corte mostrou sensibilidade de 82.6% e especificidade de 75.1%.

Os níveis de aldosterona pós-infusão devem ser interpretados levando-se em consideração os níveis de cortisol. O cortisol pós-infusão deve ser menor que o cortisol basal para excluir possível efeito confundidor relacionando ao estímulo pelo ACTH.

8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(5):1889-916.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the

diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. J Hypertens. 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. Clin Chem Lab Med. 2016;54(9):1441-50.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2017;38:103-22.

Prova da Furosemida

3.2 Procedimento

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. O paciente deve ser mantido em repouso durante ao menos 30 minutos antes da punção venosa para coleta do sangue basal para a dosagem da APR (ou R). Após a coleta basal é administrado Furosemida e 2 horas após é coletada a segunda amostra para a dosagem da APR (ou R).

ATENÇÃO: O paciente deve ser mantido em pé durante as duas horas do teste. Pode caminhar se desejar.

Monitorar pressão arterial (PA) no início e no fim da prova.

3.3 Substância administrada e dose

- Furosemida 40 mg via endovenosa em bolus.

3.4 Tempos de coleta

4. Efeitos adversos

O teste costuma ser bem tolerado, desde que esteja garantida a suplementação adequada de potássio nos pacientes com hipocalcemia. Atenção para hipotensão!

5. Contraindicações

Hipocalemia e hipotensão.

6. Interpretação

APR < 2 ng/mL/h ou R < 24 mU/L confirma o diagnóstico de HAP.

7. Observações

Em pacientes hipertensos essenciais é esperado elevação da APR ou R após ortostase e depleção volêmica induzida pela furosemida, enquanto a não ativação do SRA confirma autonomia da secreção de aldosterona.

O teste da furosemida tem uma acurácia maior que 90% no diagnóstico de HAP.

8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-916.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*. 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(9):1441-50.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.

Prova de Supressão com Captopril

3.2 Procedimento

O teste é realizado entre as 8h e 9h30 da manhã. Após o paciente permanecer sentado com os pés apoiados no chão ou de pé durante 60 minutos é coletado o sangue para a dosagem da APR, R e aldosterona após a administração de captopril.

ATENÇÃO: O paciente deve se manter sentado com os pés no chão durante o teste. Monitorar a pressão arterial (PA) durante a prova.

3.3 Substância administrada e dose

- Captopril 50 mg via oral.

3.4 Tempos de coleta

4. Efeitos adversos

O teste costuma ser bem tolerado. Atenção para hipotensão!

5. Contraindicações

Hipercalcemia, hipotensão e hipersensibilidade a inibidores de ECA.

6. Interpretação

- Aldosterona suprimida $> 30\%$ em relação a dosagem basal => afasta HAP
- Aldosterona sem supressão ($< 30\%$) em relação à dosagem basal associado a supressão da APR ou R => confirma HAP

7. Observações

O teste de supressão com captopril tem acurácia diagnóstica semelhante ao teste da furosemida (90%).

A especificidade do teste de supressão com captopril é um pouco menor, comparada aos dois testes anteriormente descritos, provavelmente, em função de variações individuais de biodisponibilidade da medicação.

8. Sugestão de leitura complementar

Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-916.

Kazutaka N, Tamiko T, Kanako N, Sachiko-Tsukamoto K, et al. Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1688-94.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, et al. Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2618-23.

Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1688-94.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens.* 2007;25(7):1433-42.

Rossi GP, Ceolotto G, Rossitto G, Seccia TM, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(9):1441-50.

Vilela LAP & Almeida MQ, Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):305-12.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017;38:103-22.