

## Hiperaldosteronismo: uma causa negligenciada de pressão arterial elevada?

*Cresce o interesse neste hormônio que atua na homeostase da água e do sódio.*

A aldosterona é um hormônio produzido na glândula adrenal e desempenha um papel central na regulação da pressão arterial. Esta molécula de esteróide, derivada do colesterol, promove a retenção de sódio e água e reduz os níveis de potássio no sangue através de muitos mecanismos, incluindo a ação sobre os receptores mineralocorticóides nos rins. Esta edição do Lab.com abordará a triagem para o Hiperaldosteronismo Primário (HAP).

### Hipertensão - "a ponta do iceberg"

Estudo científicos estão trazendo um novo interesse na aldosterona a partir das descobertas dos inúmeros papéis do hormônio que podem afetar o coração através de diferentes vias. A aldosterona possui uma ação nos vasos sanguíneos, glóbulos brancos, células adiposas e cardiomiócitos. Exemplificando, alguns aspectos do hiperaldosteronismo:

1. Promove o espessamento e a cicatrização do tecido muscular cardíaco, conhecido como fibrose cardíaca.
2. Pode contribuir para a doença microvascular coronária, que é caracterizada por danos nas paredes das pequenas artérias do coração. Nos vasos ela reduz a atividade biológica do óxido nítrico e causa a disfunção endotelial. Essa condição, que pode ser mais prevalente em mulheres e pessoas com diabetes, causa sintomas de doenças cardíacas, como agina e dispneia. A espironolactona, uma droga de que bloqueia a aldosterona, melhora o fluxo sanguíneo através das artérias do coração em pessoas com diabetes.

### Aldosterona e resistência à insulina

A literatura científica evidencia que o bloqueio dos receptores mineralocorticóides atenua os efeitos cardiovasculares e lesão renal. No entanto, mais recentemente foi descrito que este bloqueio do receptor leva à liberação de insulina pancreática, utilização de glicose mediada por insulina e vasodilatação dependente do endotélio. Portanto, a resistência à insulina é mediada em parte pela aldosterona que atua no receptor mineralocorticóide.

Em resumo, o excesso de aldosterona tem efeitos metabólicos que contribuem para síndrome metabólica, disfunção endotelial, e, como consequência, para a doença cardiovascular e renal crônica.

### O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

Uma abordagem terapêutica individualizada, com base na fenotipagem, pela dosagem da concentração aldosterona plasmática (CAP) e atividade de renina plasmática (APR) podem ser mais efetiva no controle da pressão arterial. É importante medir CAP e APR em pessoas com pressão arterial alta e baixo nível sérico de potássio. Estudos, porém, mostram que a hipertensão normocalêmica também é apresentada no hiperaldosteronismo primário, com hipocalcemia presente nos casos mais graves e de longa duração.

### Hipertensão adrenocortical (Hiperaldosteronismo primário)

Ocorre quando há produção excessiva de relativamente autônoma de aldosterona (independente do SRAA e não supressível por sobrecarga de sódio), por acometimento uni ou bilateral das adrenais. A retenção de sal e água suprime a APR, portanto a CAP é alta e a APR é baixa. O hiperaldosteronismo primário é a causa mais comum de hipertensão secundária, sendo responsável por 5-10% de todos os pacientes hipertensos.

### Aldosterona e hipertensão resistente

A hipertensão resistente é definida como uma pressão arterial acima do objetivo, apesar do uso concomitante de 3 medicamentos anti-hipertensivos de classes diferentes, incluindo um diurético. Sabe-se que a espironolactona é eficaz na redução da pressão arterial em pacientes resistentes, independentemente dos níveis séricos de aldosterona. Um mecanismo potencial seria que os níveis de aldosterona nos tecidos possam ser patogênicos, embora os níveis circulantes sejam "normais" e, também, a possibilidade de que fatores além da aldosterona possam ativar receptores mineralocorticóides e elevar a pressão arterial.

### A investigação do hiperaldosteronismo primário (HAP)

Pacientes com HAP apresentam maior risco de morbidade cardiovascular do que pacientes com hipertensão essencial. Pelo menos 5 subtipos de HAP são descritos, sendo mais comuns o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenocortical bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático, que devem ser diagnosticados corretamente, pois o tratamento é distinto: o primeiro requer adrenalectomia e o último é tratado com medicação.

### Tabela 1.<sup>(4)</sup> Recomendações para triagem de HAP

Hipertensão e hipocalcemia espontânea ou induzida por diuréticos
Hipertensão e incidentaloma adrenal
Pressão arterial superior 150/100 em três medidas obtidas em dias distintos
Hipertensão resistente a três anti-hipertensivos convencionais (preferencialmente incluindo diurético)
Pressão arterial controlada (<140/90) com quatro ou mais anti-hipertensivos
Hipertensão e apneia do sono
Hipertensão e história familiar de hipertensão ou acidente cerebrovascular em jovens (< 40 anos)
Hipertensos parentes de primeiro grau de paciente com HAP.

### Triagem e confirmação de caso

A razão aldosterona-renina (RAR) é o teste mais sensível para triagem do hiperaldosteronismo primário (HAP) e deve empregar a concentração de aldosterona plasmática (CAP) e a atividade plasmática da renina (APR), embora existam ensaios que determinem a concentração direta da renina (CDR). Maior experiência é necessária para avaliar a utilidade da CDR.

A RAR dependente dos valores de renina e de aldosterona. Portanto, foi estabelecido como critério para considerar a investigação diagnóstica do HAP, os valores de 12 a 15ng/dL da CAP. Isto porque, na presença de renina baixa, a RAR pode estar aumentada, mesmo quando a CAP não está elevada. Em geral, os níveis suprimidos de APR têm maior valor preditivo positivo que a CAP elevada. O corte mais comumente adotado para RAR na triagem do HAP é 30, sendo a CAP mensurada em ng/dL e APR em ng/mL/h. Os ensaios devem ser sensíveis o suficiente para detectar concentrações de APR 0,2-0,3 ng/mL/h (ou CDR 2 ng/dL).

### Considerações sobre a coleta do exame de CAP e APR

- Coletar pela manhã, 2 horas após o paciente levantar-se, e, usualmente após 5-15 minutos assentado.
- Idealmente, a dieta deve estar sem restrições para sal antes da coleta e o potássio deve estar normal.
- Medicamentos: Antagonistas de mineralocorticoides e outros diuréticos devem ser evitados por 4 semanas antes da coleta. Nas situações clínicas em que os medicamentos anti-hipertensivos não possam ser suspensos, o exame ainda poderá ser considerado, desde que a relação RAR seja interpretada à luz de potenciais fatores confundidores (tabela 2).

Tabela 2. <sup>(2)</sup> FATORES	ALDOSTERONA	CDR	RAR
BLOQUEADORES B-ADRENÉRGICOS	↓	↓↓	↑ (FP)
AGONISTA CENTRAL (CLONIDINA, METILDOPA)	↓	↓↓	↑ (FP)
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	↓	↓↓	↑ (FP)
DIURÉTICO ESPOLIADOR DE POTÁSSIO	↔, ↑	↑↑	↓ (FN)
DIURÉTICO POUPADOR DE POTÁSSIO	↑	↑↑	↓ (FN)
INIBIDORES ECA	↓	↑↑	↓ (FN)
BRAs	↓	↑↑	↓ (FN)
BLOQUEADORES DE Ca	↔, ↓	↑	↓ (FN)
INIBIDORES DA RENINA	↓	↓, ↑	↑ (FP) ↓ (FN)
HIPOCALEMIA	↓	↔, ↑	↓ (FN)
SOBRECARGA DE POTÁSSIO	↑	↔, ↓	↑ (FP)
RESTRIÇÃO DE SÓDIO	↑	↑	↑ (FN)
SOBRECARGA DE SÓDIO	↓	↓↓	↑ (FP)
IDADE AVANÇADA	↓	↓↓	↑ (FP)

ECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina, BRAs - Bloqueador do receptor da angiotensina II, CDR - Concentração direta de renina, RAR - razão aldosterona/concentração direta de renina, FP - falso-positivo, FN - falso-negativo.

Se os valores da RAR forem inconclusivos e a hipertensão puder ser controlada com medicamentos que afetam minimamente a relação, deve-se suspender por 2 semanas a medicação com possibilidade de interferência e controlar a pressão com fármacos com pouca interferência (verapamil de liberação lenta, hidralazina, prazosina, doxazosina).

### Critérios da triagem para o HAP

Segundo a Divisão de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Escola Paulista de Medicina, para continuidade da investigação:

- Potássio normal;
- Se aldosterona  $\geq 12,5$  ng/dL e RAR (ng/mL/h)  $\geq 30$  ou A/DRC  $\geq 2,5$  quando determinada DRC.

Diante de um RAR  $< 20$ , o diagnóstico de HAP é improvável, entre 25 e 30, suspeito. Valores de 30 a 40 tornam o diagnóstico provável e  $> 40$  quase certo. Quanto maior o nível de corte adotado, maior a especificidade, em contrapartida maior sensibilidade (ideal no rastreamento) é obtida com valores de corte mais baixos. Na faixa de 20 a 25, entretanto, a parcela de falso-positivos é elevada. A idade avançada e insuficiência renal também são causas de falso-positivo. Convém salientar que, devido à grande variabilidade individual da CAP, APR ou RAR, um único valor normal desses parâmetros não descarta o HAP e os testes devem ser repetidos em condições apropriadas.

### Testes confirmatórios para exclusão de falso-positivo

A confirmação e diferenciação do HAP devem ser conduzidas idealmente pelo especialista.

Inicialmente deve-se verificar o potássio corrigir a hipocalcemia. São testes confirmatórios, cada um com protocolo específico:

- teste da furosemida (acurácia de 90% no diagnóstico do HAP)
- teste da infusão salina (principal problema é a sobrecarga de volume em um curto período de tempo)
- teste do captopril (baixa reprodutibilidade, mas pode ser a primeira escolha para portadores de insuficiência renal).

Confirmado o diagnóstico, deve-se seguir para diferenciação dos subtipos de HAP (APA, APA responsivo a angiotensina, hiperplasia adrenal bilateral, hiperplasia adrenal primária). Os testes que podem ser úteis são: o teste postural (CAP na postura ereta); estímulo da aldosterona com ACTH; precursores da aldosterona (deoxicorticosterona, corticosterona, 18-hidroxycorticosterona), 18-hidroxycortisol, 18-oxocortisol e o teste terapêutico com espironolactona.

Todo paciente com hiperaldosteronismo primário deve ser submetido a tomografia computadorizada (TC) da adrenal a fim de iniciar a diferenciação e excluir carcinoma adrenal.

Presença de adenoma produtor de aldosterona (APA) muito pequeno é uma limitação da TC. Também é importante lembrar que adenomas não funcionantes não são incomuns em pacientes acima de 40 anos e que um APA pode ser equivocadamente diagnosticado. A TC falha em detectar o lado correto da secreção hormonal em 20-30% dos casos, por isso, consensos recomendam, para pacientes com diagnóstico de APA, dosar aldosterona em amostra de veia adrenal bilateral, para evidenciar a lateralidade da produção de aldosterona, havendo protocolos para tal avaliação (dosagem simultânea do cortisol, mensuração em sangue periférico e em amostra da via adrenal bilateral; estímulo com ACTH). Há condição altamente sugestiva de APA: paciente jovem, com hipertensão iniciada antes dos 35 anos, com CAP  $\geq 20$  ng/dL, RAR  $> 40$ , hipocalcemia, APR ou CDR suprimidas, lesão unilateral ( $> 1$ cm) e adrenal contra-lateral normal, que pode dispensar a amostra de veia adrenal.

Assessoria Científica - Lab Rede

#### Referências

- Annals of internal medicine. 2009;150(11):776-783.
- Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):305-12.
- Current hypertension reports. 2013;15(2):102-107.
- J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1889-1916.
- Endocrinologia clínica / Lucio Vilar et al. - 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.