

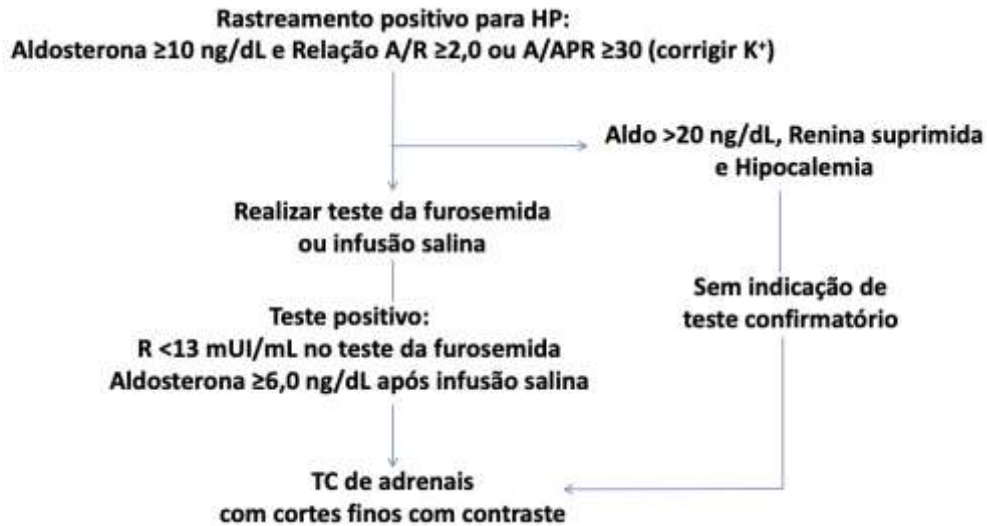
PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

1 – Indicações de investigação de hiperaldosteronismo primário (HP)¹:

- HA e hipocalcemia espontânea ou induzida por terapia com diurético;
- HA e incidentaloma adrenocortical;
- PA >150x100 mmHg em 3 ocasiões diferentes;
- HA resistente (ausência de controle na vigência de 3 drogas – sendo uma das drogas preferencialmente diurético);
- HA controlada (<140x90 mmHg) na vigência de 4 drogas anti-hipertensivas;
- HA associada a apnéia obstrutiva do sono;
- HA e história familiar de HA ou doença cerebrovascular em indivíduos jovens (<40 anos)
- HA em parentes de 1º grau de pacientes com HP.

2 – Como deve ser feita a investigação inicial?

- Dosar aldosterona (A) e renina (R) após o paciente ter deambulando por no mínimo 2 horas e após estar sentado por 5 a 15 min. Esta recomendação tem como objetivo aumentar a sensibilidade da renina suprimida. No entanto, a não deambulação do paciente por 2h antes da coleta não contra-indica a coleta.
- Não é necessário decúbito para a coleta de sangue. Antes da coleta, corrigir a hipocalcemia e não restringir o sal da dieta.
- Quando a R for dosada diretamente a conversão para atividade plasmática de renina (APR) pode ser feita dividindo-se o valor da renina por 12 para fazer a relação A/APR.
- Dosar Na⁺ em urina de 24h em todos os pacientes com renina suprimida.
- Se A ≥10 ng/dL com relação A/R ≥2 ou relação A/APR ≥30, o rastreamento é considerado positivo para HP.



3 – Quais drogas hipotensoras interferem na coleta de aldosterona e renina?

- A espironolactona e outros diuréticos devem ser suspensos por no mínimo 4 semanas;
- Na investigação inicial, não é necessário suspender outras drogas anti-hipertensivas;
- O nível de K sérico deve estar normal e a ingesta de sódio liberada;
- Se a renina não estiver supressa: substituir as drogas anti-hipertensivas por hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores (prazosina ou doxazosina) por 2 semanas e realizar nova dosagem de A e R. Caso o paciente necessite de uma quarta droga, optamos por iniciar clonidina;
- Desde de que a renina esteja supressa com A >10 ng/dL, a investigação do HP pode ser feita na vigência de qualquer medicação anti-hipertensiva.

5 –_Quando o teste confirmatório é necessário?

- Os pacientes com A ≥ 20 ng/dL, renina suprimida e hipocalemia não necessitam de testes confirmatórios;
- É necessário corrigir a hipocalemia antes da realização do teste confirmatório, já que o estímulo para liberação de aldosterona pode agravar a hipocalemia.

6 – Quais testes confirmatórios podem ser realizados?

- O teste da furosemida atualmente é nossa primeira escolha. O teste da infusão salina está muitas vezes contra-indicada nos pacientes com HA resistente ou hipervolemia. O teste do captopril é uma terceira alternativa, mas tem uma reprodutibilidade questionável.
- **Teste da furosemida:** administrar furosemida 40 mg EV e colher renina após 2h de deambulação. O teste é considerado positivo se a APR for <2 ng/ml/h (R <13 mUI/mL).
- **Teste da infusão salina sentado:** dosar aldosterona após a infusão de 2L de SF 0,9% em 4h. A $<6,0$ ng/dL exclui o diagnóstico de HP.
- **Teste do captopril:** administrar 50mg de captopril oral após o paciente ter permanecido sentado ou em pé por pelo menos 1 hora, e dosar R, A e cortisol nos tempos 0, 60 e 120 min. O teste é considerado positivo se não houver queda $>30\%$ da A ou se A >12 ng/dL. Como aldosteronomas podem responder ao ACTH, se houver queda dos níveis de cortisol, a variação percentual do cortisol deve ser deduzida da variação percentual da A.

7 – Quando o cateterismo de veias suprarrenais está indicado para o diagnóstico etiológico do HP?

- Após a confirmação do diagnóstico de HP, todos os pacientes devem realizar uma tomografia computadorizada (TC) de adrenais de cortes finos com contraste. Especificar no pedido *“avaliar veia suprarrenais em virtude da possibilidade de cateterismo de veias suprarrenais”*. O objetivo é avaliar a presença de nódulos, excluir o diagnóstico de carcinoma adrenocortical (se tumor > 4 cm) e já avaliar a anatomia das veias adrenais para a possibilidade de indicação de cateterismo de veias suprarrenais (CVS).
- O CVS está indicado nas seguintes situações: 1) TC com adrenais normais; 2) TC com espessamento ou nódulos bilaterais; 3) Se lesão adrenal unilateral em pacientes com diagnóstico da HA após 40 anos em virtude da maior prevalência de incidentaloma adrenal nesta faixa etária.

- Não indicamos CVS em indivíduos com diagnóstico da HA antes dos 40 anos, HP grave (A >20ng/dL, renina supressa e hipocalcemia) e lesão unilateral inequívoca (>1,5 cm) sem espessamento contralateral.

8 – Protocolo do CVS:

- Dosagem de cortisol e aldosterona em soro da VSD, veia suprarrenal esquerda (VSE) e da veia cava inferior (VCI);
- **Estímulo com cortrosina (ACTH sintético):** Diluir 250 µg de cortrosina em 250 mL de SF 0,9% e infundir 50-100 ml/hora, com início 30 minutos antes do cateterismo e durante todo o exame. A retirada da ampola de cortrosina deve ser combinada com a enfermeira da Endocrinologia (Maria Tereza dos Santos Carvalho) na semana da realização do cateterismo (ligar no ramal 6624 no período da 8-11h).

8.1 – Interpretação do resultado:

- Após estímulo com ACTH, a relação do cortisol da VSD ou E/VCI deve ser ≥ 5 ;
- Determinar o quociente aldosterona/cortisol (aldosterona normalizada);
- **Lateralização:** gradiente ≥ 4 entre as determinações da aldosterona normalizada;
- **Bilateralidade:** gradiente da aldosterona normalizada entre as suprarrenais é < 3 ;
- Um gradiente entre 3 e 4 é considerado inconclusivo, mas pode indicar lateralização se relação da aldosterona normalizada contra-lateral/VCI $< 0,5$ (supressão contra-lateral).

9 – Teste de supressão com dexametasona:

- Indicado para investigar hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide (Familiar tipo 1) em pacientes com HP e história de início de HA antes dos 20 anos ou história familiar de HA e doença cerebrovascular antes dos 40 anos;
- Administrar dexametasona 0,5 mg a cada 6h por 48h e dosar aldosterona às 8h do terceiro dia. Valores de aldosterona < 4 ng/dL sugerem o diagnóstico de hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide;

10 – Quando investigar hipercortisolismo?

- Investigar hipercortisolismo em todos os paciente com HP;
- Solicitar ACTH, DHEAS, teste de depressão com 1 mg de dexametasona, cortisol salivar a meia-noite e cortisol urinário livre de 24h.

11 – Se indicação de tratamento cirúrgico:

- Abordagem cirúrgica laparoscópica;
- Tratamento clínico prévio com espironolactona até desbloquear a renina (entre 3-4 semanas) antes da adrenalectomia a fim de evitar hipoaldosteronismo transitório no pós-operatório;
- Cura da HA em 30% dos pacientes na nossa Instituição, embora todos os pacientes apresentem melhora significativa no controle pressórico com redução do número de drogas anti-hipertensivas.

12 – Avaliação hormonal nos pacientes em tratamento medicamentoso com espironolactona (não submetidos a cirurgia):

- Iniciar com espironolactona 50 mg e aumentar gradualmente a dose a cada 2 semanas com o objetivo de desbloquear a renina e normalizar o potássio;
- Monitorizar a função renal e eletrólitos;
- Meta: desbloqueio da renina (> 10 uUI/mL).

REFERÊNCIAS:

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101:1889-916.
2. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004;136:1227-35.
3. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011;331:768-72.
4. Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:1688-94.

5. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012;97:1606-14.
6. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 2013;45:440-4, 4e1-2.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93:3266-81.