

Rastreo do Hiperaldosteronismo Primário: Reprodutibilidade e Abrangência

Screening for Primary Aldosteronism: Reproducibility and Coverage

Detección del Hiperaldosteronismo Primário: Reproducibilidad y Cobertura

Matheus Serapião Teodoro¹, Alessandra Juliana de Carvalho¹, Gabriel Procópio Vimieiro², Letícia Araújo de Oliveira¹, Ana Júlia Mansur Soares Ferreira¹, Mariana Silva Santos¹, Rafaella Dias Trotta¹, Daniel Zanini Bernardino de Souza¹, Fernanda D'Ávila Ribeiro¹, Marcelo Ribeiro Bastos¹.

RESUMO

Objetivo: Abordar os aspectos sobre o rastreo do Hiperaldosteronismo Primário (HAP) e discutir sobre a necessidade de abranger toda a população de hipertensos. **Revisão Bibliográfica:** O HAP possui uma elevada prevalência e dois principais subtipos. Sua relação com desfechos cardiovasculares desfavoráveis é grande, comparado aos hipertensos primários. O rastreo é uma estratégia importante pois o tratamento direcionado é capaz de reduzir significativamente os níveis pressóricos e o risco cardiovascular, por vezes até curar a hipertensão no tratamento cirúrgico, e melhorar o perfil bioquímico. Dessa forma, julgando os fatores mencionados e o seu custo-benefício, é importante que a realização do rastreo em toda a população de hipertensos seja considerada na prática da clínica médica. **Considerações Finais:** Embora a indicação para rastreo do HAP tenha grupos certos de pacientes, dado o risco aumentado de cada um, este trabalho mostra que o rastreo pode se estender à todas as hipertensões recém-diagnosticadas, dada a alta prevalência, bom custo-benefício e potencial de morbimortalidade do HAP.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo Primário, Aldosteronismo, Rastreo.

ABSTRACT

Objective: To address aspects related to primary aldosteronism (HAP) screening and discuss the necessity to cover all newly diagnosed hypertensive patients. **Bibliographic Review:** The HAP have a high prevalence and two main subtypes. It's relation to bad cardiovascular outcomes is proven and much higher when compared to primary hypertension. The screening is an important strategy, since that the direct treatment can improve blood pressure, reduce cardiovascular risk, sometimes even achieve cure in surgical treatment, and improve biochemical profile. Thus, considering the factors mentioned and the cost-effectiveness involved, it is important that screening the entire population of hypertensive patients be considered in clinical practice. **Final Considerations:** Although the indications of screening for HAP have predetermined groups of patients, given their elevated risk, this work shows that the screening can be extended to all newly diagnosed hypertension, given the cost-effectiveness, high morbidity and mortality related and high prevalence of HAP among hypertensive patients.

Keywords: Primary Hyperaldosteronism, Aldosteronism, Screening.

RESUMEN

Objetivo: Abordar aspectos del tamizaje del hiperaldosteronismo primario (HAP) y discutir la necesidad de cubrir a toda la población hipertensa. **Revisión Bibliográfica:** El HAP tiene una alta prevalencia y dos subtipos principales. Su relación con desenlaces cardiovasculares desfavorables es alta, en comparación con los hipertensos primarios. El cribado es una estrategia importante porque el tratamiento dirigido es capaz de reducir significativamente los niveles de presión arterial y el riesgo cardiovascular, a veces incluso curando la hipertensión en el tratamiento quirúrgico, y mejorar el perfil bioquímico. Por lo tanto, considerando los factores mencionados y su costo-efectividad, es importante que el tamizaje de toda la población de pacientes hipertensos sea considerado en la práctica clínica. **Consideraciones finales:** Aunque la indicación del

¹ Faculdade de Minas (FAMINAS-BH), Belo Horizonte - MG.

² Universidade de Itaúna (UIT), Itaúna - MG.

cribado de HAP tiene los grupos de pacientes adecuados, dado el mayor riesgo de cada uno, este trabajo muestra que el cribado puede extenderse a todos los hipertensos, dada la alta prevalencia, costo-efectividad y potencial de morbimortalidad del HAP.

Palabras clave: Hiperaldosteronismo Primario, Aldosteronismo, Cribado.

INTRODUÇÃO

O HAP é uma condição caracterizada pela produção autônoma de aldosterona, independente da renina, atingindo níveis inapropriadamente elevados e não supressivos por sobrecarga salina (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; KATER CE, 2002). A manifestação clínica clássica é hipertensão arterial sistêmica (HAS), resultante da retenção de sódio e água, somado à supressão da renina e depuração de potássio, podendo levar à hipocalemia (potássio sérico < 3,5 mEq/L) (CAPELETTI JT, et al., 2009; NISHIKAWA T, et al., 2011).

Há algumas décadas esse quadro era tido como extremamente raro, correspondendo a 1% do total das HAS (KLINE GA, et al., 2017; MULATERO P, et al., 2016). Contudo, já é comprovado ser a causa mais comum de HAS secundária, com prevalência estimada em 10 a 15% do total das HAS, sendo que essa proporção é ainda maior nos pacientes com HAS resistente aos tratamentos e nos pacientes provenientes dos centros de referência, podendo chegar em 20 a 25% do total das HAS (LUBITZ CC, et al., 2015; WIDIMSKY J, et al., 2020).

Essa patologia é subdiagnosticada, uma vez que a reprodutibilidade dos testes de rastreio é dificultada por serem pouco considerados na prática, de difícil acesso e difícil padronização entre os centros e laboratórios (ROSSI GP, 2019). Ainda, há um mito, construído por antigas evidências, que o HAP, além de raro, é frequentemente associado à hipocalemia, descartando a hipótese nos pacientes normocalêmicos (níveis séricos de potássio entre 3,5 e 5,0 mEq/L) (STOWASSER M, 2019; WIDIMSKY J, et al., 2020). Todavia, já existem evidências o suficiente mostrando que a hipocalemia é uma alteração presente em 9 a 37% dos indivíduos, em qualquer que seja o subtipo do HAP (CAPELETTI JT, et al., 2009; NISHIKAWA T, et al., 2011).

Existem vários subtipos, mas há dois que se destacam, dada a sua prevalência estimada em 95% do total de casos de HAP (MONTICONE S, et al., 2012). Eles são o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenal bilateral (HAB), também chamada de hiperaldosteronismo idiopático (HI) (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; KATER CE, 2002). O primeiro corresponde a aproximadamente 1/3 dos HAP, enquanto o último é a causa dos aproximados 2/3 restantes (MONTICONE S, et al., 2012; BARROSO WKS, et al., 2021). O risco cardiovascular (RCV) que envolve essa endocrinopatia são exponencialmente maiores, quando comparados à HAS essencial, em que o risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e fibrilação atrial está, respectivamente, 4, 7 e 12 vezes aumentado (LUBITZ CC, et al., 2015; CAPELETTI JT, et al., 2009).

No manejo do HAP, quando este é direcionado corretamente tem uma alta eficácia, reduzindo significativamente os níveis pressóricos e o RCV, igualando-os ao de uma pessoa com HAS essencial (LUBITZ CC, et al., 2015; TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010). Há divergências a respeito do desfecho final, quando se compara o tratamento cirúrgico e o medicamentoso. O tratamento cirúrgico, em alguns trabalhos, é tido como um método associado a melhores desfechos finais, maior redução do RCV e mortalidade, melhor controle bioquímico e com chance de cura da HAS em aproximadamente 50% dos pacientes com doença unilateral (ROSSI GP, 2019; ROSSI GP, et al., 2020).

Entretanto, existem artigos atestando resultados semelhantes entre tratamento cirúrgico e medicamentoso nos mesmos parâmetros citados, com exceção da cura, que só pode ser alcançada cirurgicamente (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018). Além dos benefícios mencionados há melhora na qualidade de vida, uma vez que uma doença amenizada ou curada requer menor, ou nenhuma, quantidade de medicações para seu controle, necessita menos assistência em saúde e é menos onerosa para o paciente (LUBITZ CC, et al., 2015; JAFFE G, et al., 2020).

O tratamento preferencial para aqueles pacientes com doença unilateral (APA) é cirúrgico, por meio da adrenalectomia, preferencialmente laparoscópica, que oferece baixo risco operatório e necessita de internação hospitalar de curta duração (LUBITZ CC, et al., 2015; ROSSI GP, 2019). Para os pacientes com doença bilateral (HAB), os não candidatos à anestesia geral, os que não desejam realizar cirurgia ou a cirurgia tem potencial danoso maior que benéfico, o método escolhido são as medicações da classe antagonistas de receptores mineralocorticóide (ARM), cuja medicação representante e escolhida é a espironolactona, na dose de 50-400mg/dia (FUNDER JW, et al., 2016; BARROSO WKS, et al., 2021).

Os efeitos colaterais, não incomuns e dose dependente, são ginecomastia, disfunção sexual e, nas mulheres, irregularidade menstrual (WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018; VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017). Para os homens, principalmente, tais efeitos podem ser fatores de adesão insatisfatória ao tratamento (ROSSI GP, et al., 2020; FUNDER JW, et al., 2016). Para evitar ou reduzir esses efeitos a amilorida, ou pequenas doses de um diurético tiazídico, pode ser usada para evitar altas doses da espironolactona (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017).

Há correlação inversa quanto à duração do quadro e resultados após o tratamento cirúrgico, sendo que quanto mais precocemente o APA for identificado e tratado, melhores são os resultados pós adrenalectomia, como maior chance de cura e melhor controle da pressão arterial (FUNDER JW, et al., 2016; VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017). Além do tempo de duração da HAS, o sexo feminino, idade mais jovem, maior quantidade de medicações anti-hipertensivas necessárias, ausência de remodelamento vascular e ausência de doença renal crônica também foram preditores de maiores chances de cura pós adrenalectomia (ROSSI GP, 2019; KLINE GA, et al., 2017).

Deste modo, seu rastreamento é fundamental e deve ser realizado o mais precocemente possível, uma vez que quanto mais tempo o portador de HAP viver com o quadro, menores são as chances de cura pós cirurgia e mais difícil é para alcançar o controle pressórico (ROSSI GP, 2019; MONTICONE S, et al., 2012). Mas ainda é debatido a necessidade, viabilidade e impacto do rastreamento na população geral de hipertensos. Diante disso, esse artigo visa avaliar a literatura acerca do rastreamento desse quadro e mostrar se existem ou não benefícios na ampliação do rastreamento para a população geral de hipertensos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O rastreamento do HAP é o principal meio para sua detecção em momento oportuno, permitindo um tratamento eficaz e direcionado, promovendo a redução dos níveis pressóricos, redução do RCV e melhoria da qualidade de vida (CAPELETTI JT, et al., 2009; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018). Entretanto o rastreamento raramente é realizado, uma vez que o HAP é um quadro dificilmente considerado. Isso se dá pelos fatores já mencionados e pelo HAP manifestar, como seu único sinal, a HAS, mimetizando a hipertensão arterial primária (LUBITZ CC, et al., 2015).

Ainda é motivo de debate se o rastreamento do HAP deve ser restrito somente aos grupos com maior probabilidade de apresentá-lo ou se deveria abranger toda a população de hipertensos. Há algumas décadas era comum englobar somente os pacientes hipocalêmicos, mas esse hábito foi reduzido à medida que novos dados surgiram mostrando que a hipocalcemia é um dado presente somente na minoria dos indivíduos com HAP (JANSEN PM, et al., 2008; FUNDER JW, et al., 2016).

Atualmente, existem várias indicações para o rastreamento, apontadas pela sociedade de endocrinologia em seu protocolo clínico, e adotadas por outras diversas instituições, como: Hipertensão resistente a medicamentos, PA > 150/100 mmHg confirmada em repetidas medições, HAS e hipocalcemia espontânea ou induzida por diuréticos, HAS e incidentaloma adrenal, HAS e apneia obstrutiva do sono, HAS e história familiar com parentes de 1º grau com HAP, hipertensão de início precoce ou familiar acometido por acidente vascular encefálico (AVE) em idade jovem (FUNDER JW, et al., 2016; STOWASSER M, 2019).

Contudo, existem instituições e especialistas que advogam a favor do rastreamento para toda a população de hipertensos, como a sociedade japonesa de endocrinologia (SCHWARTZ GL e TURNER ST, 2005;

NISHIKAWA T, et al., 2011). As discussões sobre adotar essa conduta envolvem a dificuldade, técnica e financeira, de rastrear todos os hipertensos (JANSEN PM, et al., 2008; ROSSI GP, 2019). Razões para isso existem, uma vez que a prevalência do HAP pode chegar a 15% na atenção primária (SCHWARTZ GL, et al., 2002; STOWASSER M, 2019). Ainda, há estudos que atestam que essa estratégia tem um bom custo-benefício (LUBITZ CC, et al., 2015; JAFFE G, et al., 2020).

Outrossim, é sabido que configura um RCV significativamente aumentado, quando comparado à hipertensão primária, sendo importante causa de eventos tromboembólicos, arritmia, morte prematura, polifarmácia e perda de qualidade de vida (JAFFE G, et al., 2020; KLINE GA, et al., 2017). Por fim, é um quadro que responde rápida e dramaticamente à terapêutica direcionada, seja ela com fármacos ARM ou pela cirurgia (WEICKERT MO, et al., 2009; GURGENCI T, et al., 2020).

O principal método utilizado para o rastreamento é pela avaliação sérica da renina e aldosterona, assim como por meio da razão entre elas. A aldosterona é avaliada pela concentração plasmática (CPA), enquanto a renina pode ser avaliada pela porção ativa plasmática (RAP) ou pela concentração plasmática (CPR). A CPA, RAP e CPR, isoladamente, não são indicadas para o rastreamento, mas servem de complemento para auxiliar na interpretação dos resultados da razão aldosterona-renina (RAR) (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; ROSSI GP, 2019).

A RAR é a ferramenta mais confiável e utilizada para o rastreamento do HAP, uma vez que sua moderada sensibilidade é superior à dos antigos métodos de rastreamento, como a dosagem do potássio sérico e os valores de renina e aldosterona isolados (SCHWARTZ GL, et al., 2002; ROSSI GP, et al., 2020). Entretanto, é um método muito suscetível e afetado por diversos fatores, como horário da coleta sanguínea, postura, nível de potássio sérico, uso de medicações anti-hipertensivas ou anti-inflamatórias (JANSEN PM, et al., 2008; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018). Ainda, é uma ferramenta cujos valores de referência não são muito padronizados entre os serviços de saúde e laboratórios, criando grande variabilidade e relativizando o conceito de positividade do rastreamento (FUNDER JW, et al., 2016; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018). Por fim, outra limitação do RAR é que o mesmo valor pode ser gerado com diferentes níveis de renina e aldosterona (ROSSI GP, 2019).

Há profissionais que explicam a RAR como um método de detecção da produção de aldosterona independente de renina. Entretanto, essa é uma afirmação equivocada, uma vez que a RAR é muito volátil às alterações de renina e seu aumento é, predominantemente, um indicador de baixa reninemia, ainda que a CPA seja normal (MONTORI VM, et al., 2001; STOWASSER M, 2019). Dessa forma fica claro que a interpretação da RAR pode ser enviesada e deve ser feita com cautela, considerando os fatores interferentes. Para tentar dirimir essas interferências foram estabelecidos valores de referência para a elevação de aldosterona e limitação de valores da renina, tal como orientações para a coleta sanguínea (MONTORI VM, et al., 2001; SCHWARTZ GL e TURNER ST, 2005).

A padronização é necessária, já que a RAR é facilmente alterada por diversos fatores (KLINE GA, et al., 2017). Primeiramente é necessário atestar a normocalemia, devendo a hipocalemia ser corrigida, caso presente (ROSSI GP, 2019; GURGENCI T, et al., 2020). Ainda, é notável que algumas medicações, como anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) e drogas anti-hipertensivas, interferem nos valores obtidos na RAR, gerando falsos negativos ou positivos, a depender da droga utilizada (HANNEMANN A, et al., 2012; VOLPE C, et al., 2013). Por fim, situações fisiológicas, como gravidez e envelhecimento, tal como alguns patológicos, observados em doenças renais e em malignidades, podem também falsear o rastreamento (KATER CE, 2002; ROSSI GP, 2019).

Falsos positivos podem ocorrer devido ao uso de betabloqueadores, alfa-2-agonistas e AINEs, enquanto os falsos negativos podem ser observados pelo uso de Diuréticos em geral, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) dihidropiridínicos (ROSSI GP, 2019).

Antes da coleta sanguínea, além da normocalemia, deve-se certificar que os anti-hipertensivos em uso foram interrompidos no momento adequado, se tal feito não representar grandes riscos ao paciente (FUNDER

JW, et al., 2016; ROSSI GP, et al., 2020). Os diuréticos, sobretudo os poupadores de potássio, devem ser retirados em um período de 4 semanas anterior à coleta (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; FUNDER JW, et al., 2016). As outras classes, como os betabloqueadores, IECA, BRA, BCC dihidropiridinos e alfa-2-agonistas, se for necessário, devem ser descontinuadas ao menos 2 semanas antes do início do rastreio (FUNDER JW, et al., 2016; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018).

Alguns protocolos alegam não ser necessária a completa remissão medicamentosa e indicam a substituição, sempre que possível, de anti-hipertensivos que interferem no rastreio pelos que exercem mínimo ou nenhum efeito na RAR, como o verapamil de liberação prolongada, prazosina, doxazosina e hidralazina (FUNDER JW, et al., 2016; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018).

Contudo, apesar das orientações da descontinuação ou troca medicamentosa, existem trabalhos que atestam a falta de necessidade da retirada dos anti-hipertensivos, alegando que seu efeito nos níveis de aldosterona, renina e na RAR é negligenciável (WEICKERT MO, et al., 2009; ROSSI GP, 2019). Outra justificativa é a possibilidade de interpretar diferentemente os valores obtidos, considerando o uso da droga, aumentando a probabilidade de HAP quando houver supressão da renina e elevação da aldosterona à despeito do uso da medicação (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; NISHIKAWA T, et al., 2011). Outrossim, advogam que o risco sofrido pelo paciente ao interromper seu tratamento é significativo, principalmente se possuírem hipertensão resistente, insuficiência cardíaca com baixa fração de ejeção ventricular ou alto RCV (GURGENCI T, et al., 2020; VOLPE C, et al., 2013).

A preparação para coleta sanguínea deve obedecer a certos parâmetros. É orientado que essa coleta seja realizada pela manhã, após o paciente já ter se despertado e levantado da cama há pelo menos 2 horas, e após permanecer de 5 a 15 minutos, existindo trabalhos que orientam 30 e 60 minutos, sentado ou deitado (NISHIKAWA T, et al., 2011; FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, et al., 2020). Ademais, orienta-se o consumo habitual de sal antes do rastreio (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; STOWASSER M, 2019). Alguns recomendam a coleta de urina de 24h para avaliar a excreção de sódio e os níveis de potássio, para auxiliar na interpretação da RAR (KATER CE, 2002; ROSSI GP, et al., 2020).

Como mencionado, para dirimir a vulnerabilidade da RAR foram estabelecidos valores de referências mínimos para a renina (0,2 ng/mL para RAP e 2 mIU/L para CPR) e aldosterona (≥ 15 ng/dl ou 410 pmol/L) para prosseguir com o rastreio (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, 2019). Apesar de não haver um corte padronizado e utilizado por todas as instituições e laboratórios, a maioria dos trabalhos define a positividade da RAR quando essa atinge um valor ≥ 20 (JANSEN PM, et al., 2008; MONTICONE S, et al., 2012). No entanto, há outros que indicam valores ≥ 25 ou 30 para definir essa positividade quando utilizam da RAP, e $\geq 2,0$ ou 2,5 quando se utiliza da CPR (KATER CE, 2002; VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; BARROSO WKS, et al., 2021).

Após realização da RAR e constatada a positividade é orientado que prossiga para algum teste confirmatório (JANSEN PM, et al., 2008; FUNDER JW, et al., 2016). Tais testes atestam a produção autônoma de aldosterona quando, mesmo após estímulos para sua supressão, ela se mantém elevada (KATER CE, 2002; WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018). Atualmente há 5 testes geralmente utilizados, em que não existem evidências consistentes que mostrem a superioridade da eficácia de algum deles (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010; VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017).

Existem, contudo, testes mais simples de serem realizados e, por esse motivo, são mais prevalentes. Os testes confirmatórios mais utilizados são o teste de infusão salina, teste de carga oral de sódio, teste de supressão pela fludrocortisona, teste prova do captopril e teste da furosemida (YAMASHITA T, et al., 2015; JANSEN PM, et al., 2008). Entretanto, apesar da grande maioria dos trabalhos indicarem a realização de algum teste, houve aqueles que indicavam o contrário, afirmando que o uso dessa estratégia não acrescia em muito no diagnóstico, pela RAR já possuir uma acurácia aceitável e por representar um custo à mais que não justifica o pequeno benefício (LUBITZ CC, et al., 2015; ROSSI GP, 2019).

O protocolo da sociedade de endocrinologia e algumas instituições, na vigência do quadro florido de HAP, afirmam ser desnecessário o uso dos testes confirmatórios para diagnóstico (FUNDER JW, et al., 2016). Ou

seja, pacientes com RAR positivo, CPA > 20 ng/d (550 pmol/L), CPR em níveis indetectáveis e hipocalcemia podem seguir diretamente para a avaliação por imagem para a diferenciação (ROSSI GP, et al., 2020; BARROSO WKS, et al., 2021).

O diagnóstico de HAP é estabelecido na vigência da positividade do RAR, considerando também os níveis isolados de renina e aldosterona, seguido de ao menos 1 teste confirmatório positivo (FUNDER JW, et al., 2016; YAMASHITA T, et al., 2018). Essa patologia requer diagnóstico mais precoce possível, uma vez que a exposição do paciente aos níveis elevados de aldosterona e HAS o coloca em risco exponencialmente aumentado de eventos tromboembólicos e arritmias (MONTICONE S, et al., 2012; MULATERO P, et al., 2016). Ainda, quanto mais tarde se diagnostica esse quadro, menor é a resposta a eventual terapia direcionada, principalmente se for indicado e optado pela adrenalectomia (TOMASCHITZ A e PILZ S, 2010).

Após o diagnóstico de HAP recomenda-se a realização da tomografia computadorizada (TC) de adrenal no início da investigação etiológica, em todo paciente, para avaliar a presença de massas e excluir a possibilidade de carcinoma adrenocortical (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, 2019). Apesar da TC conseguir visualizar adenomas pequenos (aproximadamente 2 centímetros), duas das limitações desse exame são a impossibilidade de detectar adenomas de volume muito reduzido (< 6 a 10 mm) e, por vezes, detectar lesão em somente uma adrenal quando essa alteração é bilateral (WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018; FUNDER JW, et al., 2016; NISHIKAWA T, et al., 2011).

Outro passo importante é a lateralização, muitas vezes necessária para diferenciação entre APA e HAB e, conseqüentemente, para indicação da terapêutica direcionada (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; ROSSI GP, et al., 2020). Essa etapa é realizada, preferencialmente, pelo cateterismo de veia adrenal (CVA), padrão ouro para identificar lesões uni ou bilaterais e propor a terapia mais indicada para cada caso, seja adrenalectomia ou tratamento medicamentoso com ARM (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, 2019).

O CVA consiste na coleta sanguínea das veias adrenais direita e esquerda, para medir cortisol e aldosterona e atestar se sua produção excessiva é proveniente de uma ou das duas adrenais (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; BARROSO WKS, et al., 2021). É importante que esse exame seja realizado durante supressão reninêmica, normocalcemia e, muitas vezes, na abstinência de certos anti-hipertensivos, como os diuréticos, como frequentemente orientado (WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018; NISHIKAWA T, et al., 2011).

Alguns estudos mostram que definir tratamento baseando somente nos achados tomográficos negaria cirurgia curativa para aproximadamente 20% dos elegíveis para o procedimento, ao passo que 25% dos pacientes submetidos à adrenalectomia o seriam de forma desnecessária (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, 2019). Ainda, os dados indicam que a concordância entre TC e CVA é de aproximadamente 50% (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, et al., 2020).

Contudo, o CVA é um setor da investigação que, apesar de muito útil para a decisão terapêutica, não é necessária em certas situações. Pacientes não candidatos à anestesia geral, assim como aqueles que não desejam ser submetidos à cirurgia não necessitam realizá-lo, recebendo tratamento medicamentoso com um ARM (FUNDER JW, et al., 2016; ROSSI GP, 2019).

Outrossim, alguns protocolos endossam e praticam as orientações da sociedade de endocrinologia que, em pacientes abaixo de 35 anos, com TC evidenciando adenoma adrenal unilateral e perfil bioquímico sugestivo de HAP, pode-se prosseguir para adrenalectomia sem investigação pelo CVA (FUNDER JW, et al., 2016; VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017). No entanto, existem evidências conflitantes quanto a essa decisão, em que há trabalhos mostrando a falta de especificidade e outros evidenciando boa acurácia desses parâmetros para predizer doença unilateral (WILLIAMS TA e REINCKE M, 2018; NISHIKAWA T, et al., 2011).

Apesar do CVA ser um método com alta sensibilidade e especificidade (95 e 100%, respectivamente) e oferecer pouco risco durante sua realização, é um exame invasivo, de alto custo, baixa disponibilidade e operador-dependente (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; BARROSO WKS, et al., 2021). Existem parâmetros bioquímicos que, apesar de bem menos sensíveis que o CVA, podem nos orientar de acordo com a etiologia, como a hipocalcemia, cuja presença é mais prevalente nos APA, assim como níveis mais elevados

de aldosterona e quadro clínico florido de HAP (VILELA LAP e ALMEIDA MQ, 2017; MULATERO P, et al., 2016).

Além disso, existem avaliações menos invasivas que, apesar de menos sensíveis, podem nos orientar para uma determinada causa, como o teste de estimulação postural (WEICKERT MO, et al., 2009). Nesse teste é medida a aldosterona em posição ereta e supina e, se os níveis não caírem após 2 horas em posição supina, é um achado mais consistente com APA, diferente do que geralmente acontece nos casos de hipertensão primária e HAB, que sofrem a alteração mencionada (WEICKERT MO, et al., 2009; KATER CE, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, apesar de grande parte da literatura recomendar o rastreamento somente em determinados grupos sob risco aumentado de portarem HAP, é plausível defender e concordar com as referências que orientam a prática desse rastreamento na população geral dos hipertensos. Isso se baseia não só na grande prevalência do quadro e no bom custo-benefício envolvido, mas também pelo fato de que, comparado aos pacientes com HAS primária, aqueles com HAP estão sob risco muito maior de desenvolverem desfechos cardiovasculares negativos e queda na qualidade de vida. Contudo, são necessários mais estudos para definir se o CVA entraria no rastreamento, pelo fato de que, para aqueles com doença unilateral, há opção cirúrgica curativa que, na maioria das vezes, necessitaria do exame supracitado. Assim, é necessário compreender se parte significativa dos pacientes nessa situação desejariam submeter-se à cirurgia, considerando que sua aceitação é uma etapa fundamental para o prosseguimento do procedimento. Do contrário, se preferissem tratamento medicamentoso com ARM, o rastreamento seria melhor realizado somente com a RAR, subsequente teste de confirmação e, para excluir a possibilidade de carcinoma, TC.

REFERÊNCIAS

1. LUBITZ CC, et al. Cost-Effectiveness of Screening for Primary Aldosteronism and Subtype Diagnosis in the Resistant Hypertensive Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015; 8(6): 621-630.
2. YAMASHITA T, et al. Combination of urine pH and female gender for screening primary aldosteronism in newly diagnosed hypertensive patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2015; 30(3): iii92–iii101.
3. HANNEMANN A, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *European Journal of Endocrinology*, 2012; 167(1): 7–15.
4. JANSEN PM, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism – the Dutch ARRAT Study. *Netherlands The Journal of Medicine*, 2008; 66(5): 220-228.
5. WEICKERT MO, et al. A reverse postural test as a screening tool for aldosterone-producing adenoma: a pilot study. *Endocrine*, 2009; 36(1): 75–82.
6. TOMASCHITZ A, PILZ S. Aldosterone to Renin Ratio – A Reliable Screening Tool for Primary Aldosteronism? *Horm Metab Res*, 2010; 42(6): 382–391.
7. WIDIMSKY J, et al. Prevalence of Primary Aldosteronism in a General Population Sample of Hypertensive Subjects. *The Czech Post-Monica Study. Journal of Hypertension*, 2019; 37(1): e219.
8. JAFFE G, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension*, 2020; 75(3): 650-659.
9. KATER CE. Hiperaldosteronismo Primário. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2002; 46(1): 106-115.
10. FUNDER JW, 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): 1889-1916.
11. VILELA LAP, ALMEIDA MQ. Diagnosis and Management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*, 2017; 61(3): 305-312.
12. ROSSI GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 74(22): 2799-2811.
13. MONTORI VM, et al. Validity of the Aldosterone-Renin Ratio Used to Screen for Primary Aldosteronism. *Mayo Clin Proc*, 2001; 76(9): 877-882.

14. KLINE GA, et al. The Potential Role of Primary Care in Case Detection/ Screening of Primary Aldosteronism. *American Journal of Hypertension*, 2017; 30(12): 1147-1150.
15. SCHWARTZ GL, et al. Screening for Primary Aldosteronism: Implications of an Increased Plasma Aldosterone/Renin Ratio. *Clinical Chemistry*, 2002; 48(11): 1919-1923.
16. GURGENCI T, et al. Screening for Primary Aldosteronism – How to adjust existing antihypertensive medications to avoid diagnostic errors. *Australian Journal of General Practice*, 2020; 49(3): 127-131.
17. SCHWARTZ GL, TURNER ST. Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry*, 2005; 51(2): 386-394.
18. VOLPE C, et al. Screening for primary aldosteronism in a primary care unit. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, 2013; 14(3) 212–219.
19. STOWASSER M. Primary Aldosteronism; Epidemiology and Screening. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2nd ed. Elsevier, 2019; 598-606.
20. MONTICONE S, et al. Primary Aldosteronism: Who Should be Screened?. *Horm Metab Res*, 2012; 44(3): 163-169.
21. WIDIMSKY J, et al. Primary aldosteronism in a general population sample. The Czech post-MONICA study. *Blood Pressure*, 2020; 29(3): 191-198.
22. YAMASHITA T, et al. Screening of primary aldosteronism by clinical features and daily laboratory tests: combination of urine pH, sex, and serum K. *J Hypertens*, 2018; 36(2): 326-334.
23. WILLIAMS TA, REINCKE M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *European Journal of Endocrinology*, 2018; 179(1): 19-29.
24. ROSSI GP, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *International Journal of Cardiology Hypertension*, 2020; 15(5): 100029.
25. CAPELETTI JT, et al. Hiperaldosteronismo primário: diagnóstico e complicações clínicas. *Rev Bras Hipertens*, 2009; 16(1): 65-58.
26. MULATERO P, et al. Guidelines for primary aldosteronism: Uptake by primary care physicians in Europe. *Journal of Hypertension*, 2016; 34(11): 2253-2257.
27. NISHIKAWA T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – The Japan Endocrine Society 2009. *Endocrine Journal*, 2011; 58(9): 711-721.
28. BARROSO WKS, et al. Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*, 2021; 116(3): 516-658.