

## **11- Protocolo de investigação e tratamento do hiperaldosteronismo primário**

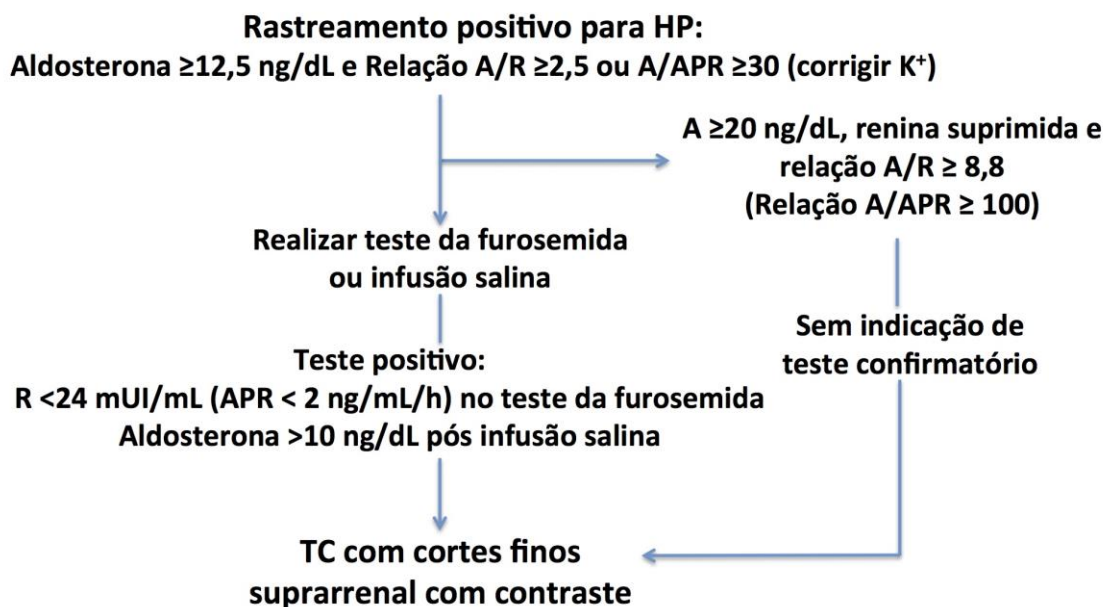
Atualização: Madson Q Almeida, Maria Candida V Fragoso

### **1 – Indicações de investigação de hiperaldosteronismo primário (HP)<sup>1</sup>:**

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

### **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) deve ser feita dividindo-se o valor da renina por 12 para fazer a relação A/APR.
- Dosar Na<sup>+</sup> em urina de 24h em todos os pacientes com renina suprimida.
- Se A ≥12,5 ng/dL com relação A/R ≥2,5 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 A < 20 ng/dL e renina não estiver supressa: substituir as drogas hipotensoras 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. Muitas vezes, não é possível clinicamente substituir as drogas hipotensoras por hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores, já que essas medicações são hipotensores menos potentes).

### 4 – Quando o teste confirmatório é necessário?

- Os pacientes com A  $\geq 20$  ng/dL com relação A/R  $\geq 8,8$  ou relação A/APR  $\geq 100$  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.

## 5 – Quais testes confirmatórios podem ser realizados?

- O teste da furosemida atualmente é nossa primeira escolha. A sobrecarga salina está muitas vezes contra-indicada nos pacientes com HAS refratária ou hipervolemia, mas pode ser realizada caso o teste da furosemida seja inconclusivo. O teste do captopril é uma terceira alternativa, mas tem uma reprodutibilidade ruim.
- **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  $<24$  mUI/mL). Pacientes com HAS essencial podem ter renina supressa, mas o nível de aldosterona é na maior parte dos casos  $<12,5$  ng/dL e a renina desbloqueia após a administração da furosemida.
- **Teste da sobrecarga salina:** dosar aldosterona após a infusão de 2L de SF 0,9% em 4h. A  $<5,0$  ng/dL exclui o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário; A entre 5 e 10 ng/dL é inconclusivo e A  $>10$  ng/dL confirma o diagnóstico.
- **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.

## 6 – Quando indicar o cateterismo de veias suprarrenais para diagnóstico etiológico do HP?

- Após a confirmação do diagnóstico de HP, todos os pacientes devem realizar uma tomografia computadorizada (TC) de cortes finos das suprarrenais com contraste. O objetivo é avaliar a presença de nódulos, excluir o diagnóstico de carcinoma cortical da suprarrenal (se tumor  $> 4$ cm) e já avaliar a anatomia das veias suprarrenais para a possibilidade de indicação de cateterismo de veias suprarrenais.
- O cateterismo de veias suprarrenais está indicado nas seguintes situações: 1) TC de suprarrenais normal; 2) TC de suprarrenais com espessamento ou nódulos bilaterais; 3) Se lesão suprarrenal unilateral em pacientes com diagnóstico da HAS após 40 anos em virtude da maior prevalência de incidentaloma de suprarrenal nesta faixa etária.

- Não indicamos cateterismo de veias suprarrenais em indivíduos com diagnóstico da HAS antes dos 40 anos, HP grave (A >20ng/dL, renina supressa e hipocalcemia) e lesão unilateral inequívoca (>1 cm) sem espessamento na suprarrenal contralateral.

## **7 – Protocolo do cateterismo das veias suprarrenais:**

**7.1 - Agendamento:** Marcar sempre as quintas com a Dra. Aline Cristine Barbosa.

**7.2 - Início do procedimento:** O cateterismo não deve começar após as 12h para que as amostras não sejam entregues no laboratório após as 16h.

**7.3 - Marcação dos tubos:** O residente responsável pelo caso deve levar os tubos a serem utilizados já devidamente etiquetados:

- Dosagem de cortisol plasmático rápido para avaliar adequação da cateterização da veia suprarrenal direita (VSD): um tubo de tampa roxa com EDTA com etiqueta marcada **VSD e Periferia**;
- Dosagem de cortisol e aldosterona em soro da VSD, veia suprarrenal esquerda (VSE) e da veia cava inferior (VCI): 2 tubos de plástico com gel de tampa vermelha para a **VSD**, 2 tubos para a **VSE** e 2 tubos para a **VCI**.

**7.4 – Estímulo com cortrosina:** 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.

**7.5 – Dosagem rápida de cortisol plasmático:** Após a cateterização da VSD, devemos coletar da VSD e VCI um tubo de tampa roxa com EDTA para dosagem de cortisol rápida e 2 tubos de plástico com gel de tampa vermelha para dosagem de cortisol e aldosterona séricos. Os tubos de tampa roxa etiquetados com VSD e VCI serão levados até o Laboratório de Hormônios (PAMB 2 andar, Bloco 6). No LIM42, a funcionária Neide Alves ou Poline recepcionará as amostras para fazer a centrifugação. Após a centrifugação, a funcionária Márcia Ester ou Luciana Leopoldino fará a análise e informará o resultado ao residente. Esse processo dura aprox. 30 min. Enquanto aguarda o resultado, a radiologista intervencionista prossegue com a cateterização da VSE e coleta de um tubo de plástico com gel de tampa vermelha para dosagem de cortisol e aldosterona séricos. Se a relação do cortisol na VSD/VCI for  $\geq 5$ , a cateterização da VSD foi adequada e o cateterismo é encerrado. Após o final do cateterismo, o residente encaminhará os tubos de plástico com gel de tampa vermelha etiquetados com VSD, VSE e VCI para o Laboratório de Hormônios. Se a relação do cortisol na VSD/VCI for  $< 5$ , a cateterização da VSD foi

inadequada e a radiologista intervencionista realizará mais uma tentativa de cateterização com coleta de sangue para dosagem de cortisol rápido (repetindo o processo).

#### **7.6 – Interpretação do resultado:**

- Após estímulo com ACTH, a relação do cortisol da VSD ou E/VCI deve ser  $\geq 5$ ;
- Determinar o quociente aldosterona/cortisol (aldosterona normalizada);
- **Lateralização:** gradiente  $\geq 4$  entre as determinações da duas veias suprarrenais, sendo que no lado não-dominante a aldosterona é menor ou igual à da veia cava inferior;
- **Bilateralidade:** gradiente entre as suprarrenais é  $< 3$  e a relação de aldosterona normalizada das veias suprarrenais com a veia cava inferior é  $\geq 1$ ;
- Um gradiente entre 3 e 4 é geralmente inconclusivo, mas pode ser conclusivo se a relação da aldosterona normalizada contra-lateral/VCI  $< 0,5$ , indicando uma supressão contra-lateral.

#### **8 – Teste de supressão com dexametasona:**

- Indicado para investigar hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide (Familiar tipo 1) em pacientes com hiperaldosteronismo primário e história de início de HAS antes dos 20 anos ou história familiar de HAS 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  $< 5$  ng/dL sugerem o diagnóstico de hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide;

#### **9 – Quando investigar hipercortisolismo?**

- Investigar hipercortisolismo subclínico se o paciente com HP tiver nódulo unilateral  $> 2,5$  cm ou hiperplasia macronodular bilateral;
- Solicitar ACTH, DHEAS, teste de depressão com 1 mg de dexametasona, cortisol salivar a meia-noite e cortisol urinário livre de 24h.

#### **10 – Se indicação de tratamento cirúrgico:**

- Abordagem cirúrgica laparoscópica;
- Tratamento clínico prévio com espironolactona até desbloquear a renina/APR (entre 3-4 semanas) antes da adrenalectomia a fim de evitar hipoaldosteronismo transitório no pós-operatório;

- Cura da HAS em 18% dos pacientes na nossa Instituição, embora todos os pacientes apresentem uma melhora significativa no controle pressórico com redução do número de drogas anti-hipertensivas.

#### **11 – Coleta de DNA periférico e tecido tumoral:**

- Coletar DNA de todos os pacientes com diagnóstico de HP;
- A coleta de DNA ambulatorial é realizada na sala de teste do ambulatório de Endocrinologia (PAMB 5 andar, Bloco 4B, sala 13) no período das 8 às 11h de segunda a sexta;
- O paciente deverá ser encaminhado portando o termo de consentimento livre e esclarecido assinado e o pedido médico em receituário para coleta de DNA com a hipótese diagnóstica de HP;
- Será realizada a coleta de sangue periférico para extração de DNA (2 tubos roxos de hemograma contendo 5 mL de sangue).
- As datas das cirurgias devem ser comunicadas com antecedência à Equipe da Endocrinologia para a programação da coleta de tecido tumoral imediatamente após exérese da lesão com armazenamento em nitrogênio líquido e meios de cultura.

#### **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<sup>+</sup> 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.