

BMJ Best Practice

Aldosteronismo primário

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	7
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	21
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	44
Acompanhamento	45
Recomendações	45
Complicações	46
Prognóstico	47
Diretrizes	49
Diretrizes de diagnóstico	49
Diretrizes de tratamento	49
Nível de evidência	50
Referências	52
Imagens	62
Aviso legal	65

Resumo

- ◇ É a forma mais comum de hipertensão especificamente tratada e possivelmente curável, sendo responsável por, pelo menos, 5% dos pacientes hipertensos, sendo a maioria dos pacientes normocalêmica.
- ◇ Aproximadamente 30% têm formas unilaterais que podem ser corrigidas por adrenalectomia laparoscópica unilateral, e 70% têm formas bilaterais nas quais a hipertensão responde bem aos medicamentos antagonistas da aldosterona.
- ◇ A detecção ideal envolve o rastreamento de todos os pacientes hipertensos usando a relação aldosterona/renina plasmática controlada para os fatores (incluindo medicamentos) que podem confundir os resultados.
- ◇ Em pacientes com proporções aldosterona/renina repetidamente elevadas, a confirmação ou exclusão definitiva do diagnóstico envolve testes de supressão cuidadosos com a medição da resposta da aldosterona à fludrocortisona ou à carga de sal.
- ◇ A diferenciação de subtipos para o tratamento ideal envolve o teste genético para o gene híbrido que causa hiperaldosteronismo familiar tipo I (aldosteronismo remediável com glicocorticoide). Um teste genético negativo deve ser seguido por tomografia computadorizada (TC) adrenal e amostragem venosa adrenal para diferenciar as formas unilateral e bilateral.

Definição

No aldosteronismo primário (AP), a produção de aldosterona excede as necessidades do corpo e é relativamente autônoma em relação a seu regulador crônico normal, o sistema renina-angiotensina II.[1] [2] Isso resulta em excesso de reabsorção do sódio através dos canais de sódio epiteliais sensíveis à amilorida dentro dos néfrons distais, levando à hipertensão e à supressão da renina-angiotensina II. A perda urinária de íons de potássio e de hidrogênio, trocados por sódio no néfron distal, pode resultar em hipocalemia e alcalose metabólica caso seja grave e prolongada.[1] [2]

Epidemiologia

Por muitos anos, o aldosteronismo primário (AP) foi considerado uma causa rara (<1%) de hipertensão que não valia a pena ser investigada, a não ser em caso de presença de hipocalemia.[24] [25] No entanto, desde 1992, as evidências[3] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] têm mostrado que o AP é muito mais comum do que se pensava antes, e que a maioria dos pacientes é normocalêmica.1[B]Evidence No Reino Unido, ocorreram 316 hospitalizações de pacientes com hiperaldosteronismo no período de 1 ano de 2013 a 2014, principalmente na faixa etária dos 15 aos 59 anos (215 casos).[34] A prevalência publicada dessa afecção varia de 5% a 6% na Espanha e no Japão a 16% na Escócia e no Chile. [35] Em um centro australiano, depois do diagnóstico de AP em pacientes hipertensos resistentes à normocalemia entre 1987 e 1990, a adoção de uma política, em 1991, para rastrear os casos de AP medindo a relação aldosterona/renina plasmática em todos os pacientes encaminhados com hipertensão, e não apenas naqueles com hipocalemia, levou a um aumento de 10 vezes na taxa de detecção.[3] [23] Isso foi associado a um aumento de 4 vezes na taxa de remoção dos adenomas produtores de aldosterona.[3] [23] A série de pacientes com AP nesse centro está aumentando em uma taxa de 50 a 90 pacientes por ano. Somente 22% dos pacientes diagnosticados desde 1992 eram hipocalêmicos. O centro registrou uma incidência de AP de 8.5% entre 199 pacientes normocalêmicos e hipertensos consecutivos encaminhados,[36] e de 12% entre 52 voluntários do ensaio clínico com medicamentos anti-hipertensivos,[37] com AP confirmado em cada caso pelo teste de supressão de fludrocortisona.[3]

Após esses achados inicialmente registrados, diversos outros grupos (abrangendo os 6 continentes e incluindo a Mayo Clinic) também relataram que o AP é uma causa muito mais comum de hipertensão do que se suspeitava antes, com taxas de prevalência que variam de 3% a 32%, de acordo com a seletividade dos pacientes hipertensos estudados e dos critérios de diagnóstico empregados.[27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] Em todas essas séries, <50% dos pacientes diagnosticados com AP eram hipocalêmicos.

Etiologia

A etiologia da maioria das formas de aldosteronismo primário (AP) é desconhecida. A ocorrência de AP em famílias tem relação com a genética pelo menos em algumas formas dessa condição.[26] Uma variedade principalmente hereditária e remediável com glicocorticoide de AP é o hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I). Descrito pela primeira vez em 1966.[38] o HF-I é causado por um gene híbrido, que é composto por sequências do gene da 11-beta-hidroxilase (CYP11B1) em sua extremidade 5' e por sequências do gene da aldosterona sintase (CYP11B2) em sua extremidade 3'.[39]

[Fig-2]

Em 1991,[40] uma segunda variedade familiar de AP (hiperaldoesteronismo familiar tipo II [HF-II])[9] foi descrita como não remediável com glicocorticoide nem associada ao gene híbrido. O adenoma

produtor de aldosterona e a hiperplasia adrenal bilateral (HAB) são representados, normalmente dentro da mesma família.[3] [10] [18] Há relatos de que o HF-II é pelo menos 5 vezes mais comum que o HF-I.[19] Hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) é clínica, bioquímica e morfológicamente indistinguível do AP aparentemente esporádico,[10] [18] [19] e as mutações responsáveis pelo HF-II podem, portanto, estar por trás do desenvolvimento de AP em outros pacientes sem história familiar dessa afecção.[5]

A base genética do HF-II continua sendo incerta. Em uma família grande que tinha 8 pessoas afetadas, nenhuma evidência foi encontrada que permitisse associar o fenótipo do HF-II a polimorfismos nos genes CYP11B2, AT1 (receptor de angiotensina II tipo 1) ou NEM-1 (neoplasia endócrina múltipla tipo 1),[41] [42] mas uma pesquisa genômica revelou a associação com um locus no cromossomo 7p22.[43] Estudos de associação envolvendo outras 2 famílias na Austrália, bem como uma na América do Sul e 2 na Itália, têm fornecido novas evidências que indicam o locus de 7p22 em HF-II.[44]

Mais recentemente, constatou-se que uma família com AP intenso e importante hiperplasia de zona fasciculada, registrada pela primeira vez em 2008[11] e designada como tendo hiperaldosteronismo familiar tipo III (HF-III),[12] tem uma mutação das linhas germinativas de KCNJ5 (codifica um canal de potássio).[45] As mutações de KCNJ5 nas linhagens germinativas parecem ser uma causa rara de AP bilateral e estão associadas a um início precoce (<18 anos de idade), mas com gravidade variável (de AP leve a bem intenso) que depende do tipo de mutação herdado.[13] Mutações no CACNA 1A (que codifica um canal de cálcio dependente de voltagem) na linhagem germinativa também foram identificadas em um pequeno número de indivíduos com início de AP antes dos 10 anos de idade.[46] Em alguns desses indivíduos, a mutação foi herdada de um dos pais, dando origem ao termo 'hiperaldoesteronismo familiar tipo IV' para descrever a AP decorrente de mutações de CACNA1H na linha germinativa. Mutações somáticas em KCNJ5 também foram identificadas em 8 de 22 adenomas produtores de aldosterona grandes e aparentemente esporádicos.[45] Outros grupos relataram a presença de mutações somáticas de KCNJ5 em 30% a 40% dos adenomas produtores de aldosterona removidos de pacientes brancos e em >60% dos removidos de pacientes do Japão e da China.[47] [48] [49] Desde então, mutações somáticas têm sido identificadas em ATP1A1 (codifica a subunidade α de Na^+/K^+ ATPase), ATP2B3 (um canal de cálcio Ca^{2+} ATPase) e CACNA1D (codifica um canal de cálcio dependente de voltagem) em proporções muito menores (5%, 2% e 11%, respectivamente) de adenomas produtores de aldosterona (APAs).[50] [51] [52]

Estudos que envolvem técnicas de imuno-histoquímica revelaram a presença de focos anormais de células de expressão de CYP11B2, denominadas aglomerados de células produtoras de aldosterona (APCCs), dentro dos córtices adrenais, que se tornam mais numerosos com o avançar da idade.[53] Simultaneamente, a zona glomerulosa, normalmente contínua na infância e no início da idade adulta, é cada vez mais atingida e relativamente suprimida em termos da expressão de CYP11B2. Estas observações respaldam um possível mecanismo fisiopatológico (formação de APCC) subjacente ao aparente desenvolvimento gradual da produção autônoma de aldosterona com o envelhecimento (como evidenciado pelo aumento de ARR) e que pode predispor ao desenvolvimento de AP evidente, devido à hiperplasia adrenal bilateral (HAB) ou ao adenoma produtor de aldosterona (APA) (ou ambos).

Fisiopatologia

Em todas as formas de aldosteronismo primário (AP), a produção de aldosterona excede as necessidades do corpo e é relativamente autônoma em relação a seu regulador crônico normal, o sistema renina-angiotensina II.[54] Isso resulta em excesso de reabsorção do sódio através dos canais de sódio epiteliais sensíveis à amilorida dentro dos néfrons distais, levando à hipertensão e à supressão da renina-angiotensina II. A perda urinária de íons de potássio e de hidrogênio, trocados por sódio no néfron distal,

pode resultar em hipocalcemia e alcalose metabólica caso seja grave e prolongada o suficiente. As causas exatas da produção autônoma e em excesso de aldosterona em adenoma produtor de aldosterona e hiperplasia adrenal bilateral são desconhecidas, mas fatores genéticos relacionados à regulação do crescimento celular cortical adrenal e/ou biossíntese de esteroides provavelmente estão envolvidos. Focos anormais de células de expressão de CYP11B2, denominadas APCCs, foram detectados nos córtices adrenais e tornam-se mais numerosos com o avançar da idade.[53] Simultaneamente, a renina torna-se progressivamente suprimida, o que não ocorre com a aldosterona, mas torna-se menos sensível ao sal, o que sugere que a produção de aldosterona por estes APCCs pode ser constitutiva e não reativa à renina. A significância clínica destes APCCs é incerta e inclui as possibilidades de que eles representem uma base patológica para HAB, precursores das APAs ou uma nova forma AP.

Em hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), o gene híbrido causador codifica uma enzima híbrida de estrutura exclusiva que sintetiza a aldosterona, mas, diferente do CYP11B2, é regulado pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e não por angiotensina II.[39] Desse modo, nos casos de HF-I, a produção de aldosterona é regulada por ACTH, não por angiotensina II, e pode ser suprimida e controlada com a administração de pequenas doses de glicocorticoides, como a dexametasona.[38]

As mutações em KCNJ5 (que codifica um canal de potássio de retificação interna) causam a redução da seletividade do canal de potássio/sódio e do influxo de sódio, predispondo à despolarização da membrana celular, ao aumento do influxo de cálcio, ao aumento da expressão dos genes que promovem a síntese de aldosterona e ao aumento da produção de aldosterona pelas células adrenocorticais.[13] [45] Mutações em ATP1A1, ATP2B3 e CACNA1D também parecem compartilhar aumento no influxo de cálcio como mecanismo fisiopatológico comum para o aumento da produção autônoma de aldosterona.[50] [51] [52] O modo como esses efeitos provocam a proliferação das células adrenais e o desenvolvimento do tumor continua sendo incerto.

Embora a morbidade no AP resulte principalmente da hipertensão, evidências clínicas e experimentais sugerem que o excesso de aldosterona pode trazer sequelas cardiovasculares adversas (inclusive remodelagem e fibrose), independentemente dos efeitos hipertensivos.[55] [56] Em estudos animais, o excesso de aldosterona e a alta ingestão de sal parecem ser necessários para a indução de fibrose cardíaca.[55] tendo a vasculite coronariana sido observada como manifestação precoce.[57] Esses efeitos puderam ser evitados por meio da administração de antagonistas do receptor de mineralocorticoide.[55] [57] As doses de aldosterona usadas em estudos experimentais têm sido bem altas e, assim, os resultados desses estudos podem ter aplicação limitada às situações clínicas. No entanto, vários grupos têm demonstrado de modo convincente anormalidades na morfologia ou função cardiovascular em pacientes com AP que parecem ser desproporcionais à elevação da pressão arterial (PA).[56] [58] [59] [60] [61] Elas incluem:

- Aumento do índice de massa ventricular esquerda e redução da função diastólica,[56] ambos tiveram uma melhora significativa após o tratamento específico de AP[58]
- Redução da perfusão miocárdica em repouso[59] e durante exercício[60]
- Aumento da dispersão reflexiva miocárdica (um marcador ecocardiográfico de fibrose miocárdica)[61]
- Aumento da proteinúria (como evidência de dano glomerular renal)[62]
- Uma incidência maior de eventos cardiovasculares,[63] [64] que foi revertida após tratamento cirúrgico ou clínico específico.[64]

Evidências de remodelagem ventricular esquerda também foram registradas em pessoas com HF-I geneticamente comprovado que tinham evidências bioquímicas de excesso de aldosterona, mas ainda não tinham desenvolvido hipertensão.[65]

Classificação

Classificação patológica[\[3\]](#) [\[4\]](#) [\[5\]](#)

- Adenoma produtor de aldosterona: tumor adrenocortical benigno que produz aldosterona de forma autônoma.

[\[Fig-1\]](#)

Os adenomas produtores de aldosterona podem ser subdivididos em não responsivos à angiotensina (como no clássico tumor de Conn) ou responsivos à angiotensina; a responsividade é definida como aumento de pelo menos 50% na aldosterona plasmática com relação ao valor basal durante 2 ou 3 horas de posição ereta após ficar em decúbito à noite ou durante uma infusão de angiotensina II.

- Carcinoma produtor de aldosterona: tumor adrenocortical maligno que produz aldosterona de forma autônoma.
- Hiperplasia adrenal bilateral: ambas as glândulas adrenais afetadas por hiperplasia difusa e/ou nodular e produtoras de aldosterona de forma autônoma e em excesso; inclui as formas não remediável com glicocorticoide (idiopática) e remediável com glicocorticoide. Raramente, a hiperplasia bilateral é macronodular com secreção autônoma com mais frequência de cortisol que de aldosterona.
- Hiperplasia adrenal unilateral (ou primária): uma única glândula adrenal que produz aldosterona de forma autônoma e em excesso, mas hiperplástica de modo difuso sem nenhum tumor distinto identificado no exame patológico.
- Aglomerados de células produtoras de aldosterona: focos anormais de células que expressam CYP11B2.

Classificação funcional (voltada para o tratamento)[\[3\]](#) [\[6\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#)

- Aldosteronismo primário (AP) unilateral:
 - Inclui adenoma ou carcinoma produtor de aldosterona e hiperplasia adrenal unilateral (ou primária).
- AP bilateral:
 - Não remediável com glicocorticoide: inclui hiperplasia adrenal bilateral (idiopática), que raramente é macronodular (hiperaldosteronismo não familiar, familiar tipo II e familiar tipo III), e adenoma bilateral produtor de aldosterona.
 - Remediável com glicocorticoide (hiperaldosteronismo familiar tipo I).

Classificação familiar[\[5\]](#) [\[9\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) [\[13\]](#)

- Hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I; remediável com glicocorticoide; associado ao gene híbrido).
- Hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II; não remediável com glicocorticoide; não associado ao gene híbrido nem a mutações de KCNJ5 ou de CACNA1H na linha germinativa).
- Hiperaldosteronismo familiar tipo III (HF-III; não remediável com glicocorticoide; associado a mutações de KCNJ5 na linha germinativa).

- Hiperaldosteronismo familiar tipo IV (HF-IV; não remediável com glicocorticoide; associado a mutações de CACNA1H na linha germinativa).
- AP aparentemente não familiar (características semelhantes a HF-II; sem parentes afetados conhecidos, mas o HF-II não pode ser desconsiderado).

Prevenção primária

Não existem métodos conhecidos de prevenção primária do aldosteronismo primário (AP). No entanto, a detecção precoce (por exemplo, com o rastreamento dos parentes quanto ao hiperaldosteronismo familiar tipo I ou II) pode facilitar a intervenção precoce como restrição alimentar de sal, que pode ter o potencial de retardar ou até mesmo evitar o início da hipertensão nos indivíduos afetados, ou pelo menos permitir uma intervenção mais rápida quando necessário.

Rastreamento

Hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I)

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes (hipertensos ou normotensos) dos pacientes com HF-I porque:[18] [87]

- A evolução do HF-I passa por uma fase assintomática (incluindo normotensão)
- As implicações da não definição do diagnóstico dessa condição (que pode causar hipertensão grave e resistente e morte precoce devida a acidente vascular cerebral [AVC] hipertensivo) são consideráveis.

O rastreamento é mais efetivo por meio do teste genético do ácido desoxirribonucleico (DNA) do sangue periférico a fim de verificar a presença do gene híbrido causador.[18] [87] Por ser uma afecção principalmente hereditária, o rastreamento familiar pode levar à detecção de uma grande quantidade de indivíduos afetados que seriam candidatos ao monitoramento clínico rigoroso e ao início mais oportuno do tratamento clínico específico altamente efetivo.[18] [87]

Hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II)

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes hipertensos dos pacientes com HF-II porque o aldosteronismo primário (AP) em mais de um membro da família não é incomum. Como nenhum teste genético está disponível, isso é feito pelo teste da relação aldosterona/renina, realizado de acordo com as diretrizes descritas em detalhes na seção Abordagem de diagnóstico e, caso seja negativo, repetido pelo menos uma vez depois de um intervalo de pelo menos um ano, se o nível de potássio plasmático cair ou se hipertensão se desenvolver.

Hiperaldosteronismo familiar tipo III (HF-III)

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes hipertensos dos pacientes com HF-III e especialmente àqueles que desenvolveram hipertensão antes dos 18 anos. Isso é feito pelo sequenciamento direto do DNA do sangue periférico a fim de verificar a presença da mutação de KCNJ5 no probando. A detecção precoce facilita a instituição imediata do tratamento específico e efetivo (medicamentos antagonistas de aldosterona ou, para aqueles com formas graves, adrenalectomia bilateral).[13] [45]

Prevenção secundária

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes (hipertensos ou normotensos) dos pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) porque:[18] [87]

- A evolução do HF-I passa por uma fase assintomática (incluindo normotensão)

- As implicações da não definição do diagnóstico dessa condição (que pode causar hipertensão grave e resistente e morte precoce devida a acidente vascular cerebral [AVC] hipertensivo) são consideráveis.

O rastreamento é mais efetivo por meio do teste genético do ácido desoxirribonucleico (DNA) do sangue periférico a fim de verificar a presença do gene híbrido causador.[18] [87] Por ser uma afecção principalmente hereditária, o rastreamento familiar pode levar à detecção de uma grande quantidade de indivíduos afetados que seriam candidatos ao monitoramento clínico rigoroso e ao início mais oportuno do tratamento clínico específico altamente efetivo.[18] [87]

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes hipertensos dos pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) porque o aldosteronismo primário (AP) em mais de um membro da família não é incomum. Como nenhum teste genético está disponível, isso é feito pelo teste da relação aldosterona/renina, realizado de acordo com as diretrizes descritas em detalhes na seção Abordagem de diagnóstico e, caso seja negativo, repetido pelo menos uma vez depois de um intervalo de pelo menos um ano ou se o nível de potássio plasmático cair.

O rastreamento deve ser oferecido aos parentes hipertensos dos pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo III (HF-III) e especialmente àqueles que desenvolveram hipertensão antes dos 18 anos. Isso é feito pelo sequenciamento direto do DNA do sangue periférico a fim de verificar a presença da mutação de KCNJ5 no probando. A detecção precoce facilita a instituição imediata do tratamento específico e efetivo (medicamentos antagonistas de aldosterona ou, para aqueles com formas graves, adrenalectomia bilateral).[13] [45]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 54 anos apresenta história de 10 anos de hipertensão de difícil controle com medicamentos anti-hipertensivos. Seus sintomas incluem cefaleias frequentes, noctúria (3-4 vezes por noite) e letargia. Ele não tem outros quadros clínicos nem história médica pregressa. Além de uma pressão arterial (PA) de 160/96 mmHg, os achados no exame físico não são dignos de nota. Os eletrólitos plasmáticos são normais.

Caso clínico #2

Uma mulher de 28 anos apresenta história de 2 anos de hipertensão, associada a noctúria (4-5 vezes por noite), poliúria, palpitações, parestesias nos membros, letargia e fraqueza muscular generalizada. Não há outra história médica pregressa. O exame físico não apresenta nada digno de nota, além de uma PA de 160/100 mmHg, hiporreflexia global e músculos fracos. O potássio plasmático é 2.2 mmol/L (2.2 mEq/L), o bicarbonato é 34 mmol/L (34 mEq/L), e a creatinina sérica é normal.

Outras apresentações

A hipertensão em caso de aldosteronismo primário (AP) pode ser leve ou grave e raramente é maligna.[3] [14] Os níveis de PA variam muito entre os pacientes com adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia adrenal bilateral e não podem ser usados para distinguir esses subtipos.[15] Nos casos de hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), a hipertensão costuma ser protelada, principalmente nas mulheres, mas pode ser de início precoce e grave o suficiente para causar morte precoce, geralmente por acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico.[16] [17] O rastreamento familiar no HF-I e no hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) revelou fenótipos extremamente diversificados com alguns pacientes normotensos, o que condiz com uma evolução do AP que passa por uma fase pré-clínica.[5] [10] [17] [18] [19] [20] [21] Menos de um quarto dos pacientes diagnosticados com AP e menos da metade das pessoas com adenoma produtor de aldosterona são hipocalêmicos.[3] [22] [23] Nesses pacientes, o AP será indistinguível de hipertensão essencial, a menos que a renina e a aldosterona sejam medidas. Quando ocorre, a hipocalemia pode ser associada a noctúria, poliúria, fraqueza muscular, câibras, parestesias e/ou palpitações. A noctúria é frequente mesmo na ausência de hipocalemia. Outros sintomas comuns entre pacientes normocalêmicos ou hiperêmicos incluem cefaleias, letargia, alterações de humor (incluindo irritabilidade, ansiedade ou depressão) e concentração mental comprometida. Durante a gestação, a hipertensão e os sintomas podem melhorar. Acredita-se que isso ocorre devido aos efeitos antimineralocorticoides dos altos níveis circulantes de progesterona placentária, que antagoniza a ação da aldosterona no receptor de mineralocorticoide.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de aldosteronismo primário (AP) deve ser considerado em todos os pacientes como hipertensão, independentemente da gravidade e do nível de potássio plasmático. Quando presentes, os sintomas indicativos de hipocalemia (como fraqueza muscular, parestesias, câibras musculares, noctúria, poliúria e palpitações) são extremamente sugestivos de AP. No entanto, esses sintomas geralmente

não estão presentes, pois a maioria dos pacientes é normocalêmica.[3] [33] Outros sintomas ou sinais que podem estar presentes geralmente são inespecíficos e não contribuem para o diagnóstico. Eles podem incluir letargia, dificuldade de concentração e distúrbios de humor como irritabilidade, ansiedade e depressão.

Um componente fundamental da investigação diagnóstica é a discussão cautelosa com o paciente. Cada fase do processo diagnóstico deve ser explicada em detalhes para o paciente antes que uma decisão seja tomada quanto ao prosseguimento do processo.

Rastreamento

Como apenas uma pequena parcela (aproximadamente 20%) dos pacientes com AP é hipocalêmica, a medição do potássio plasmático não tem sensibilidade como um teste de rastreamento. No entanto, quando está presente (especialmente quando não é provocada pelo uso de diuréticos), a hipocalcemia serve como uma pista valiosa da presença dessa condição.

A relação aldosterona/renina é o teste de rastreamento disponível mais confiável, sendo mais específica que a medição de renina (cujos níveis quase sempre são suprimidos) e mais sensível que a medição de potássio plasmático ou aldosterona. A relação aumenta antes que o potássio plasmático ou a aldosterona saiam de suas faixas normais.[3] [6] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] 2[B]Evidence No entanto, resultados falso-positivos e falso-negativos são possíveis.

- A restrição alimentar de sal, a hipertensão maligna ou renovascular concomitante, a gestação (quando altos níveis de progesterona antagonizam a ação da aldosterona no receptor de mineralocorticoide) e o tratamento com diuréticos (inclusive espironolactona), antagonistas do canal de cálcio do grupo das di-hidropiridinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina podem causar relações falso-negativas pela estimulação da secreção de renina.[3] [6] [67] [68] [69] [70] [71] [73] [74] [75]
- Como o potássio é um poderoso regulador crônico da secreção de aldosterona, a hipocalcemia também pode ser associada a relações falso-negativas.[3]
- Betabloqueadores, alfametildopa, clonidina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem suprimir os níveis de renina e produzir resultados falso-positivos.[3] [6] [67] [68] [69] [76]
- Resultados falso-positivos podem ocorrer em mulheres na pré-menopausa durante a fase lútea do ciclo menstrual e também nas mulheres que recebem agentes contraceptivos que contêm estrogênio ou terapia de reposição hormonal, mas somente quando a renina é medida como concentração de renina ativa direta, e não como atividade de renina plasmática.[77] [78] [79]
- Falso-positivos também podem ser vistos em pacientes com insuficiência renal[72] (a produção de renina é reduzida, enquanto qualquer hipercalemia associada tende a elevar a aldosterona), em idade avançada (quando a produção de renina cai mais rapidamente que a de aldosterona) e em hipertensão hipercalemica familiar, também conhecida como pseudo-hipoaldosteronismo tipo II ou síndrome de Gordon.[73]
- O tratamento com antidepressivos da classe do inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) diminui a relação aldosterona/renina, mas ainda não se sabe se pode provocar resultados falso-negativos em pacientes com AP.[80]

Os diuréticos devem ser descontinuados por, pelo menos, 6 semanas, e outros medicamentos interferentes por, pelo menos, 2 semanas (de preferência 4) antes de medir a relação, substituídos por outros medicamentos com menor efeito sobre os resultados, como verapamil de liberação lenta (com

ou sem hidralazina), prazosina e moxonidina, para manter o controle da hipertensão.[67] [68] [73] [81] Quando não for possível suspender um medicamento possivelmente interferente, informações úteis ainda poderão ser obtidas levando-se em conta seus efeitos conhecidos ao interpretar o resultado da relação. Por exemplo, uma relação elevada em pacientes que recebem um diurético, inibidor de ECA, bloqueador do receptor de angiotensina ou bloqueador de cálcio de di-hidropiridina aumentaria a probabilidade de AP, enquanto uma relação normal na presença do tratamento com betabloqueadores faria com que o diagnóstico fosse muito improvável.

A hipocalemia deve ser corrigida e o paciente deve ser incentivado a seguir uma dieta sem restrições de sal antes da medição da relação. Por causa dos efeitos da postura e da hora do dia, a sensibilidade do exame é maximizada coletando-se o sangue no meio da manhã em pacientes sentados que ficaram na posição ereta (sentados, em pé ou andando) por 2 a 4 horas.[67] [68] [73]

A proporção deve ser considerada apenas como um teste de rastreamento e deve ser medida mais de uma vez (serialmente se as condições de amostragem, incluindo medicamentos, estiverem sendo alteradas) antes que se decida realizar um teste de supressão para confirmar ou excluir definitivamente o diagnóstico.

Confirmação de diagnóstico

Como a relação aldosterona/renina apresenta resultados falso-positivos ocasionais, mesmo sob as condições descritas acima, o teste confirmatório é necessário antes que o diagnóstico de AP possa ser definitivamente confirmado ou excluído.

Embora o teste de supressão de fludrocortisona, no qual é determinada a resposta da aldosterona durante 4 dias de administração de fludrocortisona oral e carga de sal oral, seja considerado o meio mais confiável de confirmar ou excluir AP; [3] [6] [67] [68] a medição de aldosterona plasmática no final de uma infusão intravenosa de soro fisiológico a 0.9% (geralmente 2 L ao longo de 2-4 horas)[82] [83] [84] ou taxas de excreção de aldosterona urinária de 24 horas depois de 3 dias de carga de sal oral[27] também são empregadas em alguns centros. Um estudo piloto envolvendo 31 pacientes (24 com AP) constatou que o teste de supressão com soro fisiológico demonstrou melhor sensibilidade para AP quando realizado na posição ereta (sentado) comparado com a posição de decúbito tradicional. Entretanto, esses achados requerem validação com maior número de pacientes.[85]

Diferenciação de subtipos

Se o teste confirmatório for positivo, investigações adicionais terão o objetivo de determinar o subtipo de AP, pois o tratamento de primeira escolha é diferente para cada subtipo.

- O teste genético do sangue periférico para o gene híbrido deve ser realizado antes de fazer outros testes de diferenciação de subtipos, pois um teste genético positivo os definirá como supérfluos. Como a presença do gene híbrido é diagnóstica para hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), o teste associado a ele tem praticamente substituído os monótonos e não tão confiáveis métodos bioquímicos de diagnóstico desse subtipo (por exemplo, demonstração de supressão persistente e significativa de aldosterona plasmática durante vários dias de administração de dexametasona).[86] [87] [88] 3[B]Evidence No entanto, a grande maioria de pacientes com AP terá um teste com resultado negativo para o gene híbrido, deixando a tarefa mais difícil de separar as formas tumorais unilaterais de variedades de hiperplasia adrenal bilateral (HAB).
- A tomografia computadorizada (TC) adrenal é recomendada para pacientes com teste negativo para o gene híbrido. Geralmente é capaz de detectar carcinomas produtores de aldosterona

devido a seu tamanho relativamente grande (em geral, >3 cm), mas frequentemente não detecta adenomas produtores de aldosterona (que têm um tamanho médio de aproximadamente 1 cm). A TC pode ser bem enganosa, pois não diferencia adenomas produtores de aldosterona de nódulos não funcionantes.[6] [23] [67] [68] [89] [90] Limitações semelhantes aplicam-se à ressonância nuclear magnética (RNM) adrenal.[91] A cintilografia adrenal com selênio-colesterol não detecta a maioria dos tumores pequenos.[3] [92]

- A responsividade da aldosterona plasmática (definida como um aumento de pelo menos 50% com relação ao valor basal) durante 2 ou 3 horas de posição ereta após ficar em decúbito à noite ou durante a infusão de angiotensina II já foi considerada específica para HAB entre os pacientes com AP.[93] [94] No entanto, achados semelhantes também são observados na variedade responsiva à angiotensina II do adenoma produtor de aldosterona, que é responsável por mais de 50% dos adenomas produtores de aldosterona em algumas séries.[5] [95] [96] No entanto, o exame da resposta da aldosterona à postura em pacientes com AP é válido, pois sua ausência limita o diagnóstico a adenoma produtor de aldosterona não responsivo à angiotensina II ou HF-I na maioria dos casos. Os níveis de esteroide híbrido (18-hidroxi e 18-oxocortisol) são elevados em HF-I e adenoma produtor de aldosterona não responsivo à angiotensina II. Eles são uma evidência útil que sugere uma dessas duas condições. Entretanto, eles não estão amplamente disponíveis e, como são normais tanto no HAB quanto no adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina II, não diferenciam AP unilateral de bilateral.[87] [95] [96]
- Devido aos motivos acima, a amostragem venosa adrenal é a única maneira confiável de diferenciar o AP bilateral do unilateral.[4][B]Evidence Assim, alguns centros realizam esse procedimento em todos os pacientes com AP (além daqueles com HF-I).[3] [67] [99]

[Fig-3]

[Fig-4]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de AP

- Existem pelo menos 3 formas familiares de AP. Um padrão autossômico dominante de herança é observado no hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), no hiperaldosteronismo familiar tipo III (HF-III) e em pelo menos algumas famílias com hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II).[5] [10] [18] [45]
- O HF-I parece ser raro (<1% dos casos de AP). O HF-II é mais comum (provavelmente pelo menos 6%),[66] mas a prevalência exata continuará sendo incerta até que as mutações genéticas subjacentes sejam identificadas e permitam a detecção genética dos indivíduos afetados.
- O fato de que o HF-II é clinicamente indistinguível do AP aparentemente esporádico (que é responsável por 5% a 10% dos pacientes hipertensos encaminhados) aumenta a possibilidade de envolvimento das mutações subjacentes do HF-II em uma proporção significativa dos casos de AP em geral.[5] [10] [18]
- Mais recentemente, constatou-se que uma família com AP intenso, níveis significativamente elevados de "esteroides híbridos" (18-hidroxi- e 18-oxocortisol) e importante hiperplasia de zona fasciculada (HF-III) tem uma mutação na linha germinativa de KCNJ5, que codifica um canal de potássio.[45] As mutações na linha germinativa de KCNJ5 têm sido registradas desde então em várias outras famílias, mas parecem ser uma causa rara de AP. Elas estão associadas a um início precoce de AP, mas com gravidade variável que depende do tipo de mutação hereditária.[13]

história familiar de início precoce de hipertensão e/ou AVC

- Nos casos de hiperaldosteronismo familiar tipo (HF-I) e III (HF-III), a hipertensão pode ser de início precoce (por exemplo, <40 anos de idade) e grave o suficiente para causar AVC (geralmente da variedade hemorrágica).[\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[45\]](#)
- No entanto, a prevalência de HF-I entre os pacientes que se apresentam assim, e entre seus parentes, é desconhecida.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

hipertensão (comum)

- Qualquer grau de gravidade e duração. No passado, acreditava-se que uma causa tratável era menos provável quando havia história familiar de hipertensão, mas, atualmente, ela aumenta a probabilidade de AP por causa do hiperaldosteronismo familiar tipo II.
- Pode ser de início precoce em hiperaldosteronismo familiar tipos I e III.[\[13\]](#) [\[16\]](#) [\[17\]](#) [\[45\]](#) [\[97\]](#)

presença de fatores de risco (incomum)

- Os fatores de risco incluem: história familiar de aldosteronismo primário (AP) e história familiar de hipertensão e/ou acidente vascular cerebral (AVC) de início precoce (por exemplo, <40 anos).

Outros fatores de diagnóstico

idade entre 20 e 70 anos (comum)

- Normalmente ocorre em adultos entre 20 e 70 anos, mas ocasionalmente é diagnosticado em crianças (hiperaldosteronismo familiar tipos I e III, mas raramente outras formas) e adultos mais velhos.[\[3\]](#) [\[7\]](#) [\[82\]](#)

noctúria, poliúria (comum)

- Hipocalêmico ou não.[\[7\]](#)

letargia (comum)

- Hipocalêmico ou não.

distúrbios de humor (irritabilidade, ansiedade e depressão) (comum)

- Hipocalêmico ou não.

dificuldade de concentração (comum)

- Hipocalêmico ou não.

parestesias, câibras musculares (incomum)

- Se for hipocalêmico.[\[54\]](#)

fraqueza muscular (incomum)

- Se for hipocalêmico.[\[54\]](#)

palpitações (incomum)

- Se for hipocalêmico.[54]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
potássio plasmático <ul style="list-style-type: none"> • O potássio plasmático é baixo em aproximadamente 20% dos pacientes com aldosteronismo primário (AP).[33] • Deve-se tomar precauções para evitar falsas elevações de potássio que mascaram a hipocalemia. As seguintes medidas são recomendadas:[73] • Evitar cerrar os punhos e soltar o torniquete depois de fazer punção venosa. • Aguardar pelo menos 10 segundos antes de retirar o sangue. • Usar uma seringa e agulha em vez de um Vacutainer para que o sangue possa ser retirado de maneira lenta e cautelosa e, então, virar para baixo com cuidado o lado do tubo de amostra aberto. • Medir o potássio no plasma e não no soro. • Separar o plasma das células em até 30 minutos da coleta. 	normais ou baixas

Exame	Resultado
<p>relação aldosterona/renina</p> <ul style="list-style-type: none"> Existe uma zona cinza nas relações entre 20 e 35. Alguns consideram como rastreamento positivo uma proporção >20 em combinação com uma concentração plasmática de aldosterona >15 nanogramas/dL.[27] [29] No entanto, essa abordagem desconsiderará alguns pacientes com AP (mais de um terço em uma única série),[23] inclusive aqueles com adenoma produtor de aldosterona (um quinto) que têm níveis mais baixos de aldosterona plasmática. Os diuréticos devem ser descontinuados por, pelo menos, 6 semanas, e outros medicamentos interferentes por, pelo menos, 2 semanas (de preferência 4) antes de medir a relação, substituídos por outros medicamentos com menor efeito sobre os resultados, como verapamil de liberação lenta (com ou sem hidralazina), prazosina e moxonidina, para manter o controle da hipertensão.[3] [6] [67] [68] [73] [81] A hipocalcemia deve ser corrigida e o paciente deve ser incentivado a seguir uma dieta sem restrições de sal antes da medição da relação. Por causa dos efeitos da postura e da hora do dia, a sensibilidade do exame é maximizada coletando-se o sangue no meio da manhã em pacientes sentados que ficaram na posição ereta (sentados, em pé ou andando) por 2 a 4 horas.[3] [6] [67] [68] [73] A proporção deve ser considerada apenas como um teste de rastreamento e deve ser medida mais de uma vez (serialmente se as condições de amostragem, incluindo medicamentos, estiverem sendo alteradas) antes que se decida realizar um teste de supressão para confirmar ou excluir definitivamente o diagnóstico. A renina pode ser medida em termos de sua atividade enzimática (atividade de renina plasmática, ARP) ou massa (concentração de renina ativa direta, RAD). A ARP reflete melhor os níveis de angiotensina II e tem menor probabilidade de produzir resultados enganosos por causa das mudanças nas concentrações de substrato (angiotensinogênio) (por exemplo, devido ao ciclo menstrual ou devido ao tratamento com hormônios femininos para fins contraceptivos ou reposição hormonal em mulheres menopausadas).[77] [78] [100] Ensaio imunométrico automatizados para medir RAD têm sido amplamente adotados por serem mais rápidos e mais práticos que ARP. No entanto, um trabalho significativo é necessário para validar e melhorar esses métodos para um padrão aceitável. Enquanto isso, ARP continua sendo a abordagem preferida. 	<p>como alternativa, a relação é >70 para aldosterona em picomol/L e concentração de renina ativa direta em mU/L; relação >20 para aldosterona plasmática em nanogramas/100 mL (ou nanogramas/dL) e atividade de renina plasmática em nanogramas/mL/hora</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste de supressão de fludrocortisona <ul style="list-style-type: none"> Considerado o meio mais confiável de confirmar ou excluir AP definitivamente.[3] [6] [7] [67] [68] Realizado em pacientes hospitalizados para que o potássio possa ser monitorado várias vezes ao dia. A aldosterona plasmática na posição ereta (10h00) é medida no final de 4 dias de administração de acetato de fludrocortisona (0.1 mg a cada 6 horas), cloreto de sódio de liberação lenta (Na lento, 30 mmol [30 mEq] 3 vezes ao dia nas refeições) e dieta alimentar de sal suficiente para manter uma taxa de excreção urinária de pelo menos 3 mmol de sódio/kg/dia (3 mEq de sódio/kg/dia). Considerado como diagnóstico de AP, contanto que, no dia 4, todos os 3 itens a seguir estejam presentes: [3] [6] [7] [67] [68] A atividade de renina plasmática na posição ereta é suprimida (<1 nanograma/mL/hora). Os níveis de cortisol plasmático são mais baixos às 10h00 que às 07h00, excluindo um aumento agudo de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o que pode ter evitado a supressão de aldosterona. O potássio plasmático está dentro da faixa normal, atingida ao administrar cloreto de potássio de liberação lenta suficiente a cada 6 horas para manter os níveis (medidos 3-4 vezes ao dia) próximos a 4.0 mmol/L (4.0 mEq/L). 	falha na supressão da aldosterona plasmática na posição ereta (10h00) até <166 picomoles/L (<6 nanogramas/100 mL ou <6 nanogramas/dL)
teste de infusão de soro fisiológico <ul style="list-style-type: none"> Um método alternativo ao teste de supressão de fludrocortisona para confirmar ou excluir AP definitivamente.[82] [83] [84] Geralmente realizado com o paciente na posição supina; desde que haja um leito disponível, uma consulta ambulatorial será suficiente. No entanto, relata-se que ele tem baixa sensibilidade. Pode ser mais sensível se realizado com o paciente na posição ortostática (sentado).[85] A aldosterona plasmática é medida no final de uma infusão intravenosa de soro fisiológico 0.9% (geralmente 2 L em 2 a 4 horas). 	aldosterona plasmática (medida no final da infusão) considerada diagnóstica, mas o nível necessário tem variado de >139 a >277 picomoles/L (>5 a >10 nanogramas/100 mL ou >5 a >10 nanogramas/dL)
carga de sal oral <ul style="list-style-type: none"> Um método alternativo ao teste de supressão da fludrocortisona para confirmar ou excluir o AP definitivamente,[27] mas existem possíveis problemas relacionados à integridade da coleta de urina e à precisão e interpretação das medições de aldosterona urinária. O nível de aldosterona urinária é medido no terceiro dia da carga de sal oral (suficiente para atingir uma excreção de sódio pela urina >200 mmol/dia [>200 mEq/dia], com suplementação de potássio suficiente para manter normocalemia). 	nível de aldosterona urinária de 24 horas >12 microgramas/dia
teste genético para gene híbrido <ul style="list-style-type: none"> Realizado inicialmente em laboratórios genéticos especializados usando um Southern blot.[39] Uma abordagem mais rápida baseada em reação em cadeia da polimerase longa está mais amplamente disponível agora.[86] 	positivo em pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I

Exame	Resultado
<p>tomografia computadorizada (TC) da adrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detecta quase todos os carcinomas adrenocorticais produtores de aldosterona (devido a seu tamanho geralmente grande), mas não detecta aproximadamente 50% dos adenomas produtores de aldosterona e pode ser enganoso demonstrando nódulos não funcionantes na glândula contralateral à que contém um adenoma produtor de aldosterona ou em pacientes com hiperplasia adrenal bilateral.[3] [6] [67] [68] [101] • Importante para detectar lesões adrenais que exigem a consideração da remoção com base apenas no tamanho (e, portanto, em seu potencial maligno; por exemplo, aquelas com pelo menos 2.5 cm). • Útil para localizar veias adrenais, o que facilita a canulação com êxito durante a amostragem venosa adrenal subsequente.[6] [98] <p>[Fig-3]</p> <p>[Fig-4]</p>	<p>deteção de lesão adrenal com efeito de massa</p>
<p>amostragem da veia adrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para evitar os efeitos de postura e variação diurna nos níveis de esteroide, a amostragem deve ser realizada pela manhã depois de ficar em decúbito à noite. Deve-se evitar estresse, e a canulação venosa deve ser protelada até o início do procedimento. • Uma veia adrenal até uma veia periférica ou um baixo gradiente de cortisol na veia cava inferior (VCI) de pelo menos 3.0 indica uma boa canulação. O cálculo da relação aldosterona/cortisol para cada amostra venosa adrenal e periférica (ou VCI) corrige para as diferenças de diluição do sangue venoso adrenal com não adrenal e é essencial para a interpretação. • Se a relação aldosterona/cortisol de um lado for significativamente maior (>2 vezes maior) que a relação venosa periférica simultânea, com uma relação não superior à periférica no outro lado, considera-se que o estudo demonstra lateralização, o que indica que a adrenalectomia unilateral deve curar ou melhorar consideravelmente a hipertensão. • Os níveis de aldosterona (não corrigidos para cortisol) medidos no lado da glândula normal suprimida sempre são mais altos que os periféricos devido aos efeitos de ACTH e potássio e, portanto, podem passar a impressão equivocada de produção de aldosterona autônoma adrenal bilateral.[3] [6] [67] [68] [98] [102] • Na circunstância incomum em que um paciente com AP também apresenta suspeita de superprodução adrenal autônoma de cortisol baseada em teste de supressão noturna com dexametasona, deve-se considerar usar metadrenalina (em vez do cortisol) para avaliar o sucesso da canulação venosa adrenal e para corrigir os níveis de aldosterona para diferenças na diluição de sangue venoso adrenal.[103] <p>[Fig-5]</p>	<p>a produção de aldosterona se lateraliza para uma das glândulas adrenais nas formas unilaterais (por exemplo, carcinoma ou adenoma produtor de aldosterona [APA], hiperplasia adrenal unilateral); a produção é bilateral nas formas bilaterais (geralmente na hiperplasia adrenal bilateral, mas também em APAs bilaterais)</p>
<p>ressonância nuclear magnética (RNM) adrenal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Assim como a TC, ela pode não detectar os adenomas produtores de aldosterona menores e pode ser enganosa por demonstrar nódulos não funcionais na glândula contralateral à que contém um adenoma produtor de aldosterona ou em pacientes com hiperplasia adrenal bilateral.[91] [101] <p>[Fig-1]</p>	<p>deteção de lesão adrenal com efeito de massa</p>

Exame	Resultado
cintilografia adrenal com selênio-colesterol <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser realizada com ou sem a administração prévia de dexametasona para suprimir a produção de ACTH e cortisol e captação pelo córtex adrenal não tumoral. • As principais desvantagens são o fato de que os tumores menores frequentemente não são detectados e o isótopo agora está disponível apenas em um pequeno número de centros. Portanto, ela tem sido substituída na maioria dos centros por outras técnicas de exame de imagem (principalmente TC).[3] [92] 	detecção da captação do isótopo unilateral em pacientes com adenoma produtor de aldosterona
teste de estimulação de postura <ul style="list-style-type: none"> • Aldosterona plasmática medida às 07h00 ou 08h00 após ficar em decúbito à noite e, novamente, às 10h00 após 2 a 3 horas de postura ereta (sentado, em pé ou andando).[93] [95] [96] 	responsivo à aldosterona plasmática (aumenta pelo menos 50% em relação ao valor basal) em adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina II e na maioria dos casos de HAB; não responsivo em adenoma produtor de aldosterona não responsivo à angiotensina II, em hiperaldosteronismo familiar tipo I e em alguns casos de HAB
teste de infusão de angiotensina II <ul style="list-style-type: none"> • A aldosterona plasmática é medida inicialmente e 60 minutos após o início de uma infusão intravenosa de angiotensina II, administrada a uma taxa de 2 nanogramas/kg/minuto no início da manhã após ficar em decúbito à noite.[94] [95] [96] 	responsivo à aldosterona plasmática (aumenta pelo menos 50% em relação ao valor basal) em adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina II e na maioria dos casos de HAB; não responsivo em adenoma produtor de aldosterona não responsivo à angiotensina II, em hiperaldosteronismo familiar tipo I e em alguns casos de HAB
esteroides híbridos urinários de 24 horas (18-hidroxi e 18-oxocortisol) <ul style="list-style-type: none"> • Medidos somente em laboratórios especializados.[95] [96] [104] 	elevados no adenoma produtor de aldosterona não responsivo à angiotensina II e no hiperaldosteronismo familiar tipo I; normais na hiperplasia adrenal bilateral e na maioria dos casos de adenoma produtor de aldosterona responsivo à angiotensina II

Exame	Resultado
teste de supressão de dexametasona <ul style="list-style-type: none"> Medir o cortisol sérico e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) das 8h às 9h. Repetir o cortisol sérico das 8h às 9h no dia seguinte após administração de dexametasona às 23h. 	a falha de cortisol sérico na supressão de <2 microgramas/100 mL, acompanhada por um hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) baixo (pré-dexametasona), sugere superprodução adrenal autônoma concomitante de cortisol

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão essencial	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais ou sintomas de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> A relação aldosterona/renina será normal se realizada sem medicamentos interferentes. Poderá ser elevada se o paciente receber medicamentos (como betabloqueadores) que geram resultados falso-positivos e, nesse caso, o teste deve ser repetido após os medicamentos serem retirados por pelo menos 2 semanas (de preferência 4). Uma proporção normal em um paciente que recebe medicamentos que geram resultados falso-positivos torna o diagnóstico de aldosteronismo primário (AP) extremamente improvável. Em uma minoria dos casos de AP, há hipocalemia não provocada.
Hipocalemia induzida por tiazida em pacientes com hipertensão essencial	<ul style="list-style-type: none"> História de uso de tiazidas. 	<ul style="list-style-type: none"> A relação aldosterona/renina será normal após a correção da hipocalemia e a interrupção da tiazida por pelo menos 6 semanas.^[73]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipertensão secundária	<ul style="list-style-type: none"> • Estenose da artéria renal conhecida, história de doença arterial em outro lugar ou fatores de risco para aterosclerose (por exemplo, tabagismo, diabetes e hiperlipidemia). 	<ul style="list-style-type: none"> • A relação aldosterona/renina será normal ou baixa.[72] [73] • Os estudos de imagem demonstrarão estenose da artéria renal ou reninoma.
Síndrome de Liddle	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de síndrome de Liddle. • Geralmente se manifesta na infância. 	<ul style="list-style-type: none"> • Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação costuma ser normal.[73] [105]
Síndrome de excesso aparente de mineralocorticoide	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar desta síndrome. A forma hereditária geralmente se manifesta na infância. • História de consumo excessivo de alcaçuz, que pode causar uma forma adquirida. 	<ul style="list-style-type: none"> • Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação costuma ser normal. A relação cortisol livre/cortisona urinária é elevada.[73] [105]
Formas hipertensivas de hiperplasia adrenal congênita	<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de hiperplasia adrenal congênita decorrente da deficiência de 11-beta-hidroxilase ou 17-alfa-hidroxilase. • Geralmente se manifesta na infância. • História de virilização (no caso de deficiência 11-beta-hidroxilase) ou feminização (no caso de deficiência de 17-alfa-hidroxilase). 	<ul style="list-style-type: none"> • Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação aldosterona/renina costuma ser normal. • Na deficiência de 11-beta-hidroxilase, os níveis de cortisol e corticosterona plasmáticos são baixos, enquanto os níveis basais ou estimulados por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de desoxicorticosterona 11-desoxicortisol são elevados. • Na deficiência de 17-alfa-hidroxilase, os níveis plasmáticos de 17-alfa-hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol e cortisol são reduzidos, enquanto as gonadotrofinas (hormônio luteinizante [LH] e hormônio folículo-estimulante [FSH]) são elevadas.[73] [105]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Resistência primária a glicocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> História familiar desta síndrome (mas pode ser adquirida). Pode estar associada a androgenização. 	<ul style="list-style-type: none"> Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação aldosterona/renina costuma ser normal. Associada a níveis elevados de ACTH e cortisol e resistência do cortisol à supressão adrenal por dexametasona, na ausência dos estigmas clínicos da síndrome de Cushing.[73] [105]
Síndrome do ACTH ectópico	<ul style="list-style-type: none"> Achados clínicos de tumor subjacente. Achados clínicos devidos aos níveis elevados de cortisol (síndrome de Cushing), inclusive equimoses, fraqueza muscular e diabetes mellitus. 	<ul style="list-style-type: none"> Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação aldosterona/renina costuma ser normal. Evidência de tumor subjacente em estudos de imagem. Níveis de cortisol e ACTH elevados e não suprimíveis com alta dose de dexametasona.[73] [105]
Mutações ativadoras do receptor de mineralocorticoide	<ul style="list-style-type: none"> História familiar desta síndrome. Exacerbação da hipertensão e desenvolvimento de hipocalcemia durante a gestação. 	<ul style="list-style-type: none"> Embora os pacientes geralmente sejam hipocalêmicos e tenham níveis de renina suprimidos, os níveis de aldosterona também são baixos e a relação aldosterona/renina costuma ser normal.[73] [105]
Hipertensão hipercalemica familiar (pseudo-hipoaldosteronismo tipo II, síndrome de Gordon)	<ul style="list-style-type: none"> História familiar desta síndrome, mas pode ocorrer em decorrência das mutações de novo. 	<ul style="list-style-type: none"> Embora os níveis de renina geralmente sejam suprimidos e a relação aldosterona/renina costume ser elevada, os níveis de potássio plasmático são elevados.[73] [105]

Abordagem passo a passo do tratamento

As decisões de tratamento não devem levar em consideração somente os resultados da amostragem venosa adrenal (AVA) e de outros procedimentos diagnósticos, mas também devem ser adaptadas às características específicas e vontades de cada paciente.[3] [6] [7] Desse modo, o tratamento cirúrgico pode ser impróprio para alguns pacientes que apresentam lateralização na AVA, por exemplo, devido a comorbidades. Por outro lado, ele pode ser uma opção razoável em pacientes raros com doença bilateral que, por exemplo, não toleram tratamento clínico.

A discussão cautelosa com o paciente (e a família, se apropriado) é um componente fundamental do tratamento. Todas as opções de tratamento e os possíveis desfechos devem ser totalmente explorados e explicados antes da escolha do tratamento.

Tratamento cirúrgico de aldosteronismo primário (AP)

Aproximadamente 30% dos pacientes com AP que fizeram AVA demonstram lateralização clara, com a produção de aldosterona definitiva por uma glândula adrenal e a supressão contralateral da outra.[6] [7] Esses pacientes são candidatos à adrenalectomia unilateral, que resulta na cura da hipertensão em 50% a 60% dos casos e melhora significativa no restante.[3] [23] [97] [106] [107] [108] 5[B]Evidence Para obter resultados ideais da cirurgia, um pré-requisito fundamental é ter realizado teste de supressão e AVA, ou seja, todos os critérios apropriados terem sido satisfeitos. Mais importante, a cura ou melhora é observada em todos os casos, independentemente de os pacientes serem hipocalêmicos ou normocalêmicos antes da operação.[97] A cirurgia laparoscópica permite uma recuperação mais rápida e menos complicações que a abordagem aberta.[109] Estas podem incluir hemorragia, infecção da ferida, hérnia na ferida e trombose venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar, mas as taxas de incidência são baixas.[109]

A cirurgia quase invariavelmente resulta na correção da hipocalcemia, se presente antes da operação, e os pacientes relatam consistentemente uma melhora notável na qualidade de vida.[3] [23] [97] [106] [107] [108]

Quase sempre, a glândula adrenal inteira é removida mesmo quando um adenoma aparente é observado na tomografia computadorizada (TC) ou na visualização da glândula. Isso acontece porque a AVA, conforme realizada atualmente, indica apenas qual glândula adrenal está com defeito, e não pode estabelecer se o nódulo visualizado é realmente um adenoma produtor de aldosterona. Por exemplo, pode ser um nódulo não secretor que fica situado na mesma glândula que um nódulo menor, não visualizado e hiperfuncionante. Uma possível exceção pode ser feita nos pacientes que apresentam recorrência de AP associada a um nódulo definitivo na TC na glândula adrenal restante alguns anos depois de fazer adrenalectomia unilateral para adenoma produtor de aldosterona. Nesse caso, uma opção é remover o nódulo e preservar o tecido adrenal residual, desde que ele pareça morfológicamente normal e o fornecimento de sangue possa ser preservado.[110] Isso pode evitar a necessidade da terapia de reposição de esteroide, mas o paciente deve ser avisado de que a cobertura de esteroide poderá ser necessária para qualquer operação ou emergência futura, especialmente se o restante for pequeno. Essa abordagem também acarreta o risco de permitir uma nova recorrência de AP.

Imediatamente antes da cirurgia, a suplementação de potássio deve ser suspensa, os antagonistas de aldosterona descontinuados e outras terapias anti-hipertensivas reduzidas, se apropriado.

O tratamento pré-operatório com um antagonista da aldosterona durante vários meses normalmente melhora a função cardiovascular e a condição geral por otimizar o controle da hipertensão, restaurar as reservas de potássio do corpo e antagonizar outros efeitos adversos do excesso de aldosterona, o que reduz o risco operatório, sobretudo em pacientes com AP lateralizante cuja hipertensão é grave e/ou de longa duração e tem causado cardiopatia hipertensiva significativa.[3] [6] [7] Além disso, o período perioperatório e a recuperação pós-operatória são mais suaves, e o hipoaldosteronismo pós-operatório (com hipercalemia) devido à continuidade da supressão de renina é evitado. Pode-se dizer que essa abordagem beneficiaria todos os pacientes que fizerem adrenalectomia unilateral para AP.

Na circunstância incomum em que um paciente com AP unilateral apresenta suspeita de superprodução adrenal autônoma concomitante de cortisol, a necessidade de cobertura de esteroide perioperatória e por um período variável após a cirurgia deve ser prevista.

Em pacientes com formas bilaterais de AP, raramente pode ser apropriado considerar e discutir com cautela com o paciente a opção de adrenalectomia unilateral. Por exemplo, a espironolactona e, com menos frequência, a amilorida às vezes não têm sido bem toleradas mesmo em doses baixas, ou a dose de espironolactona necessária para controlar a hipertensão tem produzido efeitos adversos como ginecomastia dolorosa, em homens, e mastalgia e transtorno menstrual, em mulheres. A ação apropriada nesse caso é remover a glândula que tem a maior relação aldosterona/cortisol na AVA ou, se ambas forem igualmente afetadas, a glândula maior, o que reduz muito a posologia do medicamento bloqueador de aldosterona necessário para o controle.

Se a hiperplasia adrenal bilateral for detectada por AVA, mas uma glândula adrenal tiver uma massa de 2.5 cm ou mais (alguns centros usam valores de corte mais altos de 3.0 cm ou até 4.0 cm), a opção cirúrgica também deverá ser considerada e discutida por causa do risco de evoluir para uma malignidade.[6]

Para pacientes raros com hiperplasia adrenal bilateral acentuada e AP bilateral grave (incluindo aqueles com formas graves de hiperaldosteronismo familiar tipo III [HF-III]), a adrenalectomia bilateral (geralmente em 2 estágios para medir o efeito da adrenalectomia unilateral primeiro) poderá ser necessária para controlar a hipertensão e as manifestações bioquímicas do AP.[13] [45]

A remoção de um adenoma produtor de aldosterona com sucesso durante a gestação tem sido raramente relatada.[111] Embora relatos de casos sugiram que o momento ideal para a cirurgia seja durante o segundo trimestre, obviamente é melhor adiar a cirurgia nas pacientes com um adenoma produtor de aldosterona durante a gestação até depois do parto, se possível. No entanto, há questionamentos sobre os possíveis efeitos adversos dos medicamentos bloqueadores de aldosterona no feto. Felizmente, a maioria ou todos os efeitos adversos do excesso de aldosterona na mãe podem desaparecer durante a gestação, reaparecendo somente no pós-parto.[74] Acredita-se que isso ocorre devido a níveis de progesterona placentária muito elevados, que bloqueiam a ação da aldosterona.

Tratamento pós-operatório

Fluidos perioperatórios e pós-operatórios devem ser administrados como 1 litro de soro fisiológico a cada 12 ou 8 horas. Toda a reposição de potássio é interrompida durante a operação e nas primeiras 24 horas pós-operação. Diuréticos poupadores de potássio (como espironolactona, eplerenona e amilorida) devem ser suspensos no período perioperatório. Outros anti-hipertensivos geralmente podem ser suspensos enquanto a situação é avaliada e reintroduzidos somente se necessário. Às vezes, especialmente em mulheres jovens, mais nenhum anti-hipertensivo é necessário depois da cirurgia, mas geralmente uma supressão mais gradual dos medicamentos anti-hipertensivos é possível depois de 3 a 12 meses.[3] [6]

Devido à supressão crônica de renina-aldosterona e, portanto, da produção de aldosterona pela glândula adrenal contralateral, existe um risco significativo de hipercalcemia assim que a glândula adrenal superprodutora é removida. A hipocalcemia observada no período pós-operatório imediato ocorre principalmente por causa da interrupção dos suplementos de potássio e/ou antagonistas de aldosterona imediatamente antes da operação, associada à administração perioperatória e pós-operatória de soro fisiológico e outros fluidos sem potássio por via intravenosa. No entanto, isso normalmente é temporário e melhora ou é corrigido assim que o paciente começa a comer. Desse modo, os níveis de potássio plasmático devem ser monitorados pelo menos duas vezes ao dia nos primeiros 2 dias após a adrenalectomia unilateral para adenoma produtor de aldosterona, e pelo menos uma vez ao dia depois por mais 3 dias. Os pacientes que foram tratados por vários meses antes da operação com agentes antagonistas de aldosterona como espironolactona ou amilorida geralmente demonstram uma evolução perioperatória mais suave, com níveis de pressão arterial (PA) que são mais fáceis de controlar e menor probabilidade de desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia assim que os medicamentos forem retirados no período pós-operatório.

Em pelo menos um centro, os pacientes são submetidos ao teste de supressão de fludrocortisona (TSF) 1 a 3 meses depois da operação para avaliar se há alguma produção de aldosterona autônoma persistente pela glândula adrenal restante. Em um centro, todos os pacientes com lateralização pré-operatória na AVA mostraram cura bioquímica de AP (70%) ou melhora significativa (30%) no TSF pós-operatório.[97] [107] Pacientes com hipertensão residual e produção de aldosterona não suprimível restante demonstram excelente resposta a pequenas doses de amilorida ou espironolactona.

Vinte por cento dos pacientes diagnosticados com AP unilateral antes da operação mostram evidências de AP mantido após a cirurgia. Se for devida ao excesso de aldosterona, a hipertensão residual poderá responder bem ao medicamento antagonista da aldosterona, mas, como os níveis de aldosterona foram reduzidos pela cirurgia, deve-se ter cuidado. Como a pressão arterial (PA) pode continuar caindo durante meses após a cirurgia, especialmente nos homens, o início deste ou outro medicamento inespecífico costuma ser adiado para algumas semanas após a cirurgia.

Tratamento clínico de AP

Em pacientes com AP que não lateralizam a produção de aldosterona para um lado ou que lateralizam, mas preferem tratamento clínico ao cirúrgico ou não são adequados para cirurgia, o tratamento com medicamentos que bloqueiam a ação da aldosterona é indicado. A espironolactona tem uma estrutura esteroidal e inibe de forma competitiva a aldosterona em seu receptor. A amilorida age diretamente no canal de sódio epitelial onde a aldosterona exerce seus efeitos.

O tratamento com antagonistas da aldosterona geralmente acarreta uma melhora significativa, de início relativamente lento, no controle da hipertensão[23] [97] [112] [113] e corrige a hipocalcemia com facilidade e rapidez em todos os casos de AP, com exceção dos mais graves.[6][B]Evidence Desse modo, os suplementos de potássio devem ser interrompidos ou reduzidos em série com base nas medidas de potássio plasmático quando esses medicamentos são iniciados. Também existem evidências de que a espironolactona é capaz de melhorar os efeitos adversos cardiovasculares e renais não dependentes de PA causados pelo excesso de aldosterona.[55] [58] [114] [115] [116] Ainda não se sabe se benefícios semelhantes estão associados ao tratamento com amilorida.

No entanto, as respostas da PA ao tratamento clínico geralmente não são tão completas quanto as respostas em pacientes com lateralização que fazem adrenalectomia unilateral, e as melhoras na qualidade de vida são significativas, mas menos marcantes.[97]

Na maioria dos pacientes, somente doses modestas de espironolactona ou amilorida são necessárias para o efeito terapêutico ideal.[3] [6] [7] Ocasionalmente, nos casos intensos, a espironolactona em doses mais altas pode ser necessária, mas os efeitos adversos dose-dependentes serão muito mais prováveis. Mesmo em doses mais baixas, os efeitos adversos pró-estrogênio causados ao bloquear receptores de androgênio (por exemplo, ginecomastia e libido reduzida, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias) ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes que tomam espironolactona.[97] [113] Os efeitos colaterais da amilorida são raros. A eplerenona, um antagonista mais seletivo da aldosterona, parece ser relativamente livre desses efeitos adversos e, recentemente, mostrou-se eficaz como agente anti-hipertensivo na hipertensão essencial[117] e para reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca pós-IAM (infarto do miocárdio).[118] Enquanto um estudo mostrou que a eplerenona é pelo menos tão eficaz quanto a espironolactona no controle da hipertensão em pacientes com AP,[119] outro registrou um grau menor de eficácia.[120] No momento, as indicações reconhecidas para uso em diferentes países variam e, em alguns países, ela não é aprovada para uso subsidiado pelo governo em casos de AP. Por isso, seu uso é relativamente caro e, na Austrália, muitos pacientes se recusam a usá-la em longo prazo. Isso supostamente mudará quando sua patente expirar. Tem-se sugerido que a eplerenona deve ser administrada em todos os pacientes hipertensos como uma alternativa ao rastreamento para AP.[121] [122] No entanto, essa opinião não se baseia na experiência de tratamento de pacientes com AP e não deve ser seriamente considerada.

A eplerenona pode ser usada em pacientes em quem a espironolactona não é bem tolerada e quando a amilorida não consegue atingir um bloqueio de aldosterona suficiente. Como causas diferentes do excesso de aldosterona podem contribuir para a falha da resposta completa da pressão arterial ao bloqueio de aldosterona, um indicador da adequação do bloqueio é necessário. Contanto que não existam medicamentos em uso que influenciem a relação aldosterona-renina e que os ensaios sejam confiáveis, a normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo atingido.

Já que o tratamento em excesso com esses agentes antialdosterona pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, níveis de creatinina elevada e hipercalemia com risco de vida, seu uso sempre deve ser acompanhado pelo monitoramento rigoroso e regular dos níveis de potássio. Os antagonistas de aldosterona devem ser usados com muito cuidado em pacientes com qualquer redução na função glomerular renal devido ao aumento do potencial de hipercalemia. Nesses pacientes, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa posologia pode ser útil para evitar hipercalemia, mas os níveis de potássio e creatinina ainda devem ser monitorados com cuidado.

A amilorida, a espironolactona e a eplerenona têm um início lento da ação anti-hipertensiva. Desse modo, é fundamental ter paciência. A redução da pressão arterial após seu início ou o aumento da dose pode não ser aparente por 2 semanas. Seu efeito completo é observado muito tempo depois, inclusive meses depois. Se necessário, outros agentes anti-hipertensivos com início de ação mais rápido podem ser empregados durante esse período e, posteriormente, reduzidos ou suspensos.

Tratamento de hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I)

No hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), a hipertensão é controlada rapidamente com a administração de glicocorticoides em doses baixas.[123] [124] 7[B]Evidence O gene híbrido que causa a produção de aldosterona em excesso é regulado por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Por meio da supressão do ACTH e da expressão gênica híbrida, os glicocorticoides melhoram a hipertensão com rapidez e eficiência.[10] [18] [38] [39] [123]

A supressão completa da produção de aldosterona regulada por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) geralmente não é necessária e aumenta o risco de efeitos adversos cushingoides.[124] Uma abordagem razoável é usar a dose mais baixa do tratamento com glicocorticoide necessária para manter a normotensão (conforme avaliado por monitoramento clínico, doméstico e ambulatorial da PA) e por avaliações ecocardiográficas periódicas (por exemplo, anuais) do índice de massa ventricular esquerda e da função diastólica. Os pacientes que tomam glicocorticoides em longo prazo devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de osteoporose induzida por glicocorticoide por absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) realizada a cada 1 ou 2 anos (e em crianças para a desaceleração do avanço da altura). Devido aos efeitos adversos conhecidos da aldosterona, que são independentes da PA, ainda não se sabe se evitar a hipertrofia ventricular esquerda, o comprometimento da função diastólica e a proteinúria durante o tratamento com glicocorticoides é suficiente para garantir o tratamento ideal de HF-I em comparação com o bloqueio de aldosterona.

Espironolactona, eplerenona e amilorida são tratamentos alternativos aos glicocorticoides. A amilorida pode ser a opção preferida ao tratar as crianças afetadas, pois evita os possíveis problemas de retardo de crescimento associados ao uso de glicocorticoides e os possíveis efeitos adversos resultantes do bloqueio de receptores de esteroides sexuais pela espironolactona. Um argumento semelhante poderia ser empregado para usar a eplerenona em crianças com HF-I, mas não existem dados sobre sua segurança e eficácia nessa situação.

Em pacientes grávidas, baixas doses de glicocorticoides têm sido usadas com sucesso para controlar a hipertensão. A prednisolona e a hidrocortisona são preferíveis à dexametasona, pois esta não é totalmente metabolizada pela 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase placentária, sendo transferida imediatamente para o feto. As alternativas aos glicocorticoides são qualquer anti-hipertensivo reconhecidamente seguro para uso na gestação.

O rastreamento familiar com teste genético sempre deve ser feito para identificar os parentes afetados o quanto antes a fim de evitar morbidade desnecessária.[10] [16]

Tratamento de hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II)

O tratamento para HF-II segue diretrizes semelhantes às de AP aparentemente esporádico.

Tratamento de HF-III

Em famílias com mutações de KCNJ5 que causam AP bilateral grave, a adrenalectomia bilateral poderá ser necessária para controlar a hipertensão e outras manifestações.[11] Para os pacientes com mutações que causam doença mais leve, o tratamento com medicamentos que antagonizam a ação da aldosterona (espironolactona, eplerenona ou amilorida) seguindo diretrizes semelhantes às de AP bilateral aparentemente esporádico pode ser suficiente.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Em curso

(resumo)

**aldosteronismo primário (AP)
unilateral**

Em curso			(resumo)
■ candidatos a cirurgia	1a	adrenalectomia laparoscópica unilateral	
	adjunto	antagonistas da aldosterona pré-operatórios	
	adjunto	antagonistas da aldosterona pós-operatórios	
■ não candidatos à cirurgia	1a	antagonistas da aldosterona	
AP bilateral (excluindo hiperaldosteronismo familiar tipo I)			
■ nenhuma lesão adrenal ≥ 2.5 cm	1a	antagonistas da aldosterona	
	2a	adrenalectomia laparoscópica	
	mais	antagonistas da aldosterona pré e pós-operatórios	
■ lesão adrenal ≥ 2.5 cm	1a	adrenalectomia laparoscópica unilateral	
	mais	antagonistas da aldosterona pré e pós-operatórios	
hiperaldosteronismo familiar tipo I			
■ adultos	1a	glicocorticoides	
	2a	antagonistas da aldosterona	
■ crianças (pré e peripuberal)	1a	amilorida	
	2a	eplerenona	

Opções de tratamento

Em curso

aldosteronismo primário (AP) unilateral

■ candidatos a cirurgia

1a

adrenalectomia laparoscópica unilateral

» A adrenalectomia unilateral em pacientes cuidadosamente selecionados após uma investigação completa fornece uma alta chance de cura bioquímica de AP (70% curados e 100% com melhora, conforme comprovado pelo teste pós-operatório de supressão de fludrocortisona[97] [107]), incluindo a cura da hipocalemia em todos os pacientes em quem ela estava presente antes da operação.[3] [23] [97] [106] [107] [108] A hipertensão é curada em 50% a 60% dos pacientes totalmente investigados e melhora em todos os demais pacientes.[3] [23] [97] [106] [107] [108]

» Quase sempre, a glândula adrenal inteira é removida mesmo quando um adenoma aparente é observado na tomografia computadorizada (TC) ou na visualização da glândula.

» A adrenalectomia laparoscópica está associada a hospitalizações mais curtas e menos complicações.[109]

» Imediatamente antes da cirurgia, a suplementação de potássio deve ser suspensa, os antagonistas de aldosterona descontinuados e outras terapias anti-hipertensivas reduzidas, se apropriado.

» A fluidoterapia intravenosa pós-operatória deve ser administrada como soro fisiológico sem cloreto de potássio. Uma dieta com quantidades generosas de sódio deve ser recomendada para evitar a hipercalemia decorrente de supressão crônica da glândula adrenal contralateral.[6] Em casos raros, a terapia temporária com fludrocortisona pode ser necessária.

» A remoção de um adenoma produtor de aldosterona com sucesso durante a gestação tem sido raramente relatada.[111] Embora relatos de casos sugiram que o momento ideal para a cirurgia seja durante o segundo trimestre, obviamente é melhor adiar a cirurgia nas pacientes com um adenoma produtor de aldosterona durante a gestação até depois do parto, se possível.

Em curso

adjunto antagonistas da aldosterona pré-operatórios**Opções primárias**

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

Opções secundárias

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

» Para candidatos à cirurgia com hipertensão grave e hipertrofia ventricular esquerda (HVE) antes da cirurgia, a espironolactona é o medicamento de primeira escolha, sendo a amilorida ou a eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) reservadas principalmente para quem desenvolve efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e causando hipercalemia com risco de vida.

» Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia, mas os níveis de potássio e creatinina ainda devem ser monitorados com cuidado.[3] [6]

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

» A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a

Em curso

adjunto

50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.^{[97] [114]}

antagonistas da aldosterona pós-operatórios

Opções primárias

» **amilorida**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 25 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

OU

» **eplerenona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

» Vinte por cento dos pacientes diagnosticados com AP unilateral antes da operação mostram evidências de AP mantido após a cirurgia. Se for devida ao excesso de aldosterona, a hipertensão residual poderá responder bem ao medicamento antagonista da aldosterona, mas, como os níveis de aldosterona foram reduzidos pela cirurgia, deve-se ter cuidado.

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

» A dose recomendada mais baixa deve ser, geralmente, usada como introdução.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e causando hipercalemia com risco de vida.

» Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia, mas os níveis de potássio e creatinina ainda devem ser monitorados com cuidado.^{[3] [6]}

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os

Em curso

■ não candidatos à cirurgia

1a

inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

antagonistas da aldosterona**Opções primárias**

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

» Indicados para pacientes com AP unilateral que preferem tratamento clínico ou não são adequados para cirurgia.

» Devido à sua ação menos potente como antagonista da aldosterona e à propensão muito menor a induzir efeitos adversos, a amilorida pode ser o medicamento de primeira escolha em muitos pacientes, principalmente naqueles com graus mais leves de hipertensão, transtornos bioquímicos e efeitos em órgãos-alvo (por exemplo, HVE demonstrada por ecocardiografia).

» Os efeitos colaterais da amilorida são raros. A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.^[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a 50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.^{[97] [114]}

» A amilorida e a espironolactona também podem ser usadas em combinação para minimizar a dose de espironolactona e o risco de efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais.

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem

Em curso

a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia, mas os níveis de potássio e creatinina ainda devem ser monitorados com cuidado.[3] [6]

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

» A amilorida, a espironolactona e a eplerenona têm um início lento da ação anti-hipertensiva. O benefício pode não ser aparente por 2 semanas, até meses. Se necessário, outros agentes anti-hipertensivos com início de ação mais rápido podem ser empregados durante esse período e, posteriormente, reduzidos ou suspensos.

AP bilateral (excluindo hiperaldosteronismo familiar tipo I)

- nenhuma lesão adrenal ≥ 2.5 cm

1a

antagonistas da aldosterona

Opções primárias

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

Em curso

» A remoção das lesões com ≥ 2.5 cm deve ser considerada com base em seu potencial maligno. Alguns centros usam valores de corte maiores, de 3.0 cm ou até mesmo 4.0 cm, mas isso aumenta o risco de ignorar uma lesão maligna. A tomografia computadorizada (TC) deve ser repetida em 3 a 6 meses e, depois, anualmente para reconhecer o crescimento que sugeriria malignidade.

» Devido à sua ação menos potente como antagonista da aldosterona e à propensão muito menor a induzir efeitos adversos, a amilorida pode ser o medicamento de primeira escolha em muitos pacientes, principalmente naqueles com graus mais leves de hipertensão, transtornos bioquímicos e efeitos em órgãos-alvo (por exemplo, HVE demonstrada por ecocardiografia).

» Os efeitos colaterais da amilorida são raros. A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a 50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.[97] [114]

» A amilorida e a espironolactona também podem ser usadas em combinação para minimizar a dose de espironolactona e o risco de efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais.

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e causando hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia, mas os níveis de potássio e creatinina ainda devem ser monitorados com cuidado.[3] [6]

Em curso

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

» A amilorida, a espironolactona e a eplerenona têm um início lento da ação anti-hipertensiva. O benefício pode não ser aparente por duas semanas, até meses. Se necessário, outros agentes anti-hipertensivos com início de ação mais rápido podem ser empregados durante esse período e, posteriormente, reduzidos ou suspensos.

2a **adrenalectomia laparoscópica**

» Às vezes, é apropriado considerar a opção de adrenalectomia unilateral em pacientes com formas bilaterais de AP porque a espironolactona e a amilorida não têm sido bem toleradas, mesmo em doses baixas, ou a dose de espironolactona necessária para controlar a hipertensão tem produzido efeitos adversos.

» Para pacientes raros com hiperplasia adrenal bilateral acentuada e AP bilateral grave (incluindo aqueles com formas graves de hiperaldosteronismo familiar tipo III), a adrenalectomia bilateral (geralmente em 2 estágios para medir o efeito da adrenalectomia unilateral primeiro) poderá ser necessária para controlar a hipertensão e as manifestações bioquímicas de AP.[\[13\]](#) [\[45\]](#)

» O objetivo da adrenalectomia é reduzir a massa de tecido adrenal que está produzindo aldosterona em excesso e de forma autônoma, trazendo melhoras nos níveis de PA e reduções significativas nas doses dos medicamentos antagonistas da aldosterona necessários para controlar a hipertensão. As respostas de PA nesses casos são muito menos previsíveis que em pacientes com AP unilateral.

» A adrenalectomia laparoscópica está associada a hospitalizações mais curtas e menos complicações.[\[109\]](#)

» Imediatamente antes da cirurgia, a suplementação de potássio deve ser suspensa, os antagonistas de aldosterona descontinuados temporariamente e outras terapias anti-hipertensivas reduzidas, se apropriado.

» A fluidoterapia intravenosa pós-operatória deve ser administrada como soro fisiológico sem cloreto de potássio. Uma dieta com quantidades generosas de sódio deve ser recomendada para

Em curso

evitar a hipercalemia decorrente de supressão crônica da glândula adrenal contralateral. [6] Em casos raros, a terapia temporária com fludrocortisona pode ser necessária. Os níveis de potássio plasmático devem ser monitorados pelo menos duas vezes ao dia nos primeiros 2 dias.

» A remoção de um adenoma produtor de aldosterona com sucesso durante a gestação tem sido raramente relatada.[111] Embora relatos de caso sugiram que o momento ideal para a cirurgia é durante o segundo trimestre, obviamente é melhor adiar a cirurgia nas pacientes com AP durante a gestação até depois do parto, se possível.

mais

antagonistas da aldosterona pré e pós-operatórios

Opções primárias

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

» É recomendado controlar a hipertensão e a hipocalemia antes da operação. Isso geralmente envolve o tratamento com um antagonista de aldosterona. Se não for tolerado, outros agentes anti-hipertensivos poderão ser usados.

» O reinício do medicamento antagonista de aldosterona no período pós-operatório geralmente pode ser adiado por algumas semanas. A dose mais baixa recomendada deve ser usada inicialmente, e as funções eletrolítica e renal monitoradas cuidadosamente.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e causando hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida,

Em curso

a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia.[3] [6]

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

» A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a 50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.[97] [114]

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

..... ■ **lesão adrenal ≥ 2.5 cm**

1a

adrenalectomia laparoscópica unilateral

» A remoção das lesões com esse tamanho deve ser considerada com base em seu potencial maligno. Alguns centros usam valores de corte maiores, de 3.0 cm ou até mesmo 4.0 cm, mas isso aumenta o risco de ignorar uma lesão maligna.

» A adrenalectomia laparoscópica está associada a hospitalizações mais curtas e menos complicações.[109] No entanto, a adrenalectomia aberta pode ser necessária no caso de lesões muito grandes.

» Imediatamente antes da cirurgia, a suplementação de potássio deve ser suspensa, os antagonistas de aldosterona descontinuados e outras terapias anti-hipertensivas reduzidas, se apropriado.

» A fluidoterapia intravenosa pós-operatória deve ser administrada como soro fisiológico sem cloreto de potássio. Uma dieta com quantidades generosas de sódio deve ser recomendada para evitar a hipercalemia decorrente de supressão crônica da glândula adrenal contralateral.[6] Em casos raros, a terapia temporária com fludrocortisona pode ser necessária.

Em curso

mais

» A remoção de um adenoma produtor de aldosterona com sucesso durante a gestação tem sido raramente relatada.[111] Embora relatos de caso sugiram que o momento ideal para a cirurgia é durante o segundo trimestre, obviamente é melhor adiar a cirurgia nas pacientes com AP durante a gestação até depois do parto, se possível.

antagonistas da aldosterona pré e pós-operatórios

Opções primárias

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

» Quando possível, a hipertensão e a hipocalemia devem ser controladas antes da operação, de preferência com um antagonista da aldosterona.

» Após a operação, a hipertensão residual geralmente responde bem ao recomeço do medicamento antagonista da aldosterona. Isso geralmente é adiado por algumas semanas. Inicialmente, deve-se usar a dose mais baixa recomendada.

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia.[3] [6]

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

Em curso

» A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a 50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.[97] [114]

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

hiperaldosteronismo familiar tipo I

■ adultos

1a

glicocorticoides

Opções primárias

» **dexametasona**: 0.125 a 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **prednisolona**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

» Os glicocorticoides melhoram a hipertensão de maneira rápida e efetiva.[10] [18] [38] [39] [123]

» O risco de efeitos adversos cushingoides é mínimo porque as doses necessárias são baixas.[124] No entanto, os pacientes ainda devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento clínico de características cushingoides. A cintilografia óssea por absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) periódica deve ser realizada para monitorar o desenvolvimento de osteoporose.

» O tratamento deve ser evitado em crianças devido ao potencial de retardo do crescimento.

» Em pacientes grávidas, baixas doses de glicocorticoides têm sido usadas com sucesso para controlar a hipertensão. Acredita-se que a prednisolona e a hidrocortisona sejam preferíveis a dexametasona. As alternativas aos glicocorticoides são qualquer anti-hipertensivo reconhecidamente seguro para uso na gestação.

Em curso

2a antagonistas da aldosterona

Opções primárias

» **amilorida**: 2.5 a 15 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **espironolactona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, doses mais altas foram relatadas, máximo de 200 mg/dia

OU

» **eplerenona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas, máximo de 100 mg/dia

» Os antagonistas da aldosterona são uma maneira alternativa de controlar a hipertensão em pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I).

» Eles podem ser usados em pacientes que desejam evitar ou não toleram o tratamento com glicocorticoide ou em quem tal tratamento é contraindicado.

» Devido à sua ação menos potente como antagonista da aldosterona e à propensão muito menor a induzir efeitos adversos, a amilorida pode ser o medicamento de primeira escolha em muitos pacientes, principalmente naqueles com graus mais leves de hipertensão, transtornos bioquímicos e efeitos em órgãos-alvo (por exemplo, HVE demonstrada por ecocardiografia). A amilorida e a espironolactona também podem ser usadas em combinação para minimizar a dose de espironolactona e o risco de efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais.

» A eplerenona (em países onde disponível como tratamento subsidiado para AP) é outra opção para pacientes que não toleram bem a espironolactona e quando não é possível obter um bloqueio de aldosterona suficiente com a amilorida. A normalidade da relação, que depende de a renina deixar de ser suprimida, é a melhor orientação para verificar se o bloqueio adequado da aldosterona está sendo obtido.

Em curso

■ crianças (pré e peripuberal)

1a

» O tratamento em excesso pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia.[3] [6]

» A hipercalemia é mais provável em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou AINEs.

» A espironolactona pode ser associada a efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais, incluindo ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[113] A incidência está relacionada à dose. Com 12.5 a 50 mg ao dia, a incidência de ginecomastia é de aproximadamente 10% a 15%.[97] [114]

amilorida**Opções primárias**

» **amilorida**: 2.5 a 7.5 mg por via oral uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas

» Embora os glicocorticoides sejam extremamente eficazes no controle da hipertensão e da hipocalemia (quando presente) no hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I), eles podem ter efeitos de retardo do crescimento em crianças. Portanto, seu uso deve ser evitado nesse grupo de pacientes.

» A amilorida é um diurético poupador de potássio e eficaz contra a hipertensão e a hipocalemia em pacientes com todas as formas de AP, inclusive HF-I.[113] Embora a espironolactona seja mais eficaz nesse aspecto que a amilorida, sua propensão a induzir efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais e, em particular, a interferir no desenvolvimento sexual faz com que seu uso não seja recomendado em crianças.

» O tratamento em excesso com amilorida pode causar contração do volume com insuficiência pré-renal, aumentando os níveis de creatinina e hipercalemia com risco de vida. Em pacientes com função glomerular renal reduzida, a administração simultânea de um diurético excretor de potássio em baixa dose pode ser útil para evitar hipercalemia.[3] [6]

Em curso

2a

eplerenona**Opções primárias**

» **eplerenona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A eplerenona é um antagonista do receptor de mineralocorticoide que parece ser mais seletivo para o receptor que a espironolactona e, portanto, tem menor probabilidade de produzir efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais como ginecomastia e perda da libido, irregularidades menstruais e agravamento de mudanças fibrocísticas mamárias.[125] Também pode ter menor probabilidade de interferir no desenvolvimento sexual em crianças. Assim, ela pode ser adequada principalmente para pacientes adultos que demonstraram intolerância à espironolactona devido aos efeitos adversos relacionados a esteroides sexuais ou em crianças com AP (incluindo aquelas com hiperaldosteronismo familiar tipo I).

» A eplerenona já está disponível e está sendo usada na prática clínica. No entanto, as indicações para uso em diferentes países variam e, em alguns países, ela não é aprovada para uso subsidiado pelo governo em casos de AP. Além disso, não existem dados sobre sua segurança e eficácia em crianças com AP. Desse modo, ela deve continuar sendo uma opção de segunda linha neste contexto clínico.

Novidades

Inibidores da síntese de aldosterona

Vários desses agentes estão sendo desenvolvidos no momento, com alguma promessa de serem abordagens de tratamento alternativas para o AP. Mais dados são necessários para confirmar sua eficácia e segurança nessa situação. Os desafios restantes incluem falta de especificidade para a aldosterona sintase (com evidência, por exemplo, de capacidade reduzida de síntese de cortisol) e efeito do tratamento inferior em comparação ao antagonismo do receptor de mineralocorticoide.^[126]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes que se submetem à adrenalectomia unilateral para aldosteronismo primário (AP) unilateral

- A pressão arterial (PA), os eletrólitos plasmáticos e os níveis de aldosterona e renina devem ser monitorados a cada 6 a 12 meses para verificar a presença de evidências clínicas e bioquímicas de recorrência (caso tenha ocorrido a cura no período pós-operatório) ou agravamento (se houve melhora, mas não cura) do AP. Os pacientes devem fazer uma tomografia computadorizada (TC) adrenal 1 ano depois da operação e em intervalos de 1 a 3 anos, posteriormente. Isso porque, conforme evidenciado no cauteloso acompanhamento pós-operatório dos pacientes, alguns têm uma história natural da doença em que a glândula adrenal restante aumenta lentamente de tamanho e fica nodular, podendo ser uma classe geneticamente diferente. Ocasionalmente, um novo adenoma que pode ou não secretar aldosterona requer a remoção com base apenas em critérios de tamanho (por exemplo, ≥ 2.5 cm, embora alguns centros usem valores de corte mais altos de 3.0 cm ou até 4.0 cm), com preservação de um ramo aparentemente normal da glândula adrenal, se possível.

Pacientes que recebem medicamentos de aldosterona

- Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorados regularmente (por exemplo, a cada 3 a 6 meses), observando o desenvolvimento de hipercalemia (mais provavelmente em pacientes que têm disfunção renal ou estão tomando outros agentes retentores de potássio como os inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA], antagonistas do receptor de angiotensina II ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]), hiponatremia e uremia. Os níveis de renina podem ser usados para orientar as doses do tratamento, desde que o método seja comprovado e os resultados não sejam confundidos pelo uso de outros medicamentos. Em todos os pacientes com AP tratado clinicamente, a TC das glândulas adrenais deve ser realizada anualmente a princípio e, se nenhum crescimento nodular for observado, a cada 3 a 4 anos, indefinidamente.

Pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I)

- A hipertensão é controlada rapidamente com a administração de glicocorticoides em doses baixas. O controle pode ser avaliado por monitoramento clínico, doméstico e ambulatorial da PA e por avaliações ecocardiográficas periódicas (por exemplo, anuais) do índice de massa ventricular esquerda e da função diastólica. Os pacientes também devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de osteoporose induzida por glicocorticoides através de absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) realizada a cada 2 a 3 anos.

Instruções ao paciente

Assim como em todas as formas de hipertensão, os pacientes devem receber instruções sobre:

- Modificação do estilo de vida (incluindo a manutenção de um peso saudável, exercícios regulares, evitar o excesso de bebidas alcoólicas, restrição alimentar de sal e abandono do hábito de fumar). A restrição alimentar de sal pode reduzir a dose do medicamento bloqueador de aldosterona necessário.

- O monitoramento da PA feito pelo próprio paciente geralmente é apropriado.
- Importância da adesão terapêutica medicamentosa.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações perioperatórias (por exemplo, sangramento, infecção, hérnia na ferida e eventos cardiovasculares)	curto prazo	baixa
<p>A adrenalectomia laparoscópica geralmente é associada a uma baixa taxa de complicações perioperatórias.</p> <p>A abordagem laparoscópica tem permitido uma recuperação mais rápida que a adrenalectomia aberta.^[109]</p>		
acidente vascular cerebral (AVC)	longo prazo	média
<p>Pode ocorrer devido a doença vascular cerebral acelerada por hipertensão ou eventos cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos.</p> <p>A prevalência parece ser maior que em pacientes com hipertensão essencial.^[63] Acredita-se que isso tenha relação com efeitos cardiovasculares adversos não dependentes da pressão arterial por excesso de aldosterona que causam remodelação do coração e dos vasos sanguíneos.</p> <p>Por motivos incertos, o risco de AVC hemorrágico é alto principalmente em pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I.^[18]</p>		
infarto do miocárdio	longo prazo	média
<p>Pode ocorrer devido à hipertensão, que acelera a doença coronariana e causa hipertrofia ventricular esquerda.</p> <p>A prevalência parece ser maior que em pacientes com hipertensão essencial.^[63] Acredita-se que isso tenha relação com efeitos cardiovasculares adversos não dependentes da pressão arterial por excesso de aldosterona que causam remodelação do coração e dos vasos sanguíneos.</p>		
insuficiência cardíaca	longo prazo	média
<p>Pode ocorrer devido à hipertensão, que acelera a doença coronariana e causa hipertrofia ventricular esquerda.</p> <p>Os efeitos cardiovasculares adversos não dependentes da pressão arterial por excesso de aldosterona que causam remodelação do coração e dos vasos sanguíneos provavelmente também contribuem para isso.^[115]</p>		
fibrilação atrial	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Pode ocorrer devido à hipertensão, que causa hipertrofia ventricular esquerda e, em alguns casos, hipocalemia.</p> <p>A prevalência parece ser maior que em pacientes com hipertensão essencial.[63] Acredita-se que isso tenha relação com efeitos cardiovasculares adversos não dependentes da pressão arterial por excesso de aldosterona que causam remodelação do coração e dos vasos sanguíneos.</p>		
insuficiência renal	longo prazo	média
<p>Pode ocorrer devido à hipertensão, que acelera a lesão renal, e ao excesso de aldosterona, que causa hiperfiltração renal.[127]</p>		
hipercalemia induzida pelo antagonista de aldosterona ou pelo antagonista do receptor de mineralocorticoide	variável	média
<p>Como são poupadoras de potássio, a espironolactona, a amilorida e a eplerenona podem causar hipercalemia.[6] [113] O risco é maior em pacientes com disfunção renal, nos idosos, em pacientes diabéticos e nos pacientes que recebem outros agentes que aumentam os níveis de potássio plasmático.</p>		

Prognóstico

Pacientes submetidos à adrenalectomia unilateral para aldosteronismo primário (AP) unilateral

Este procedimento leva à cura da hipertensão em 50% a 60% dos pacientes cuidadosamente selecionados e melhora em todos os demais.[3] [23] [97] [106] [107] [108] 5[B]Evidence Normalmente, a pressão arterial (PA) se normaliza ou mostra melhora máxima em 1 a 6 meses após a adrenalectomia unilateral, mas pode continuar caindo por até 1 a 2 anos em alguns pacientes.[6] O AP é curado bioquimicamente em 70% dos pacientes totalmente investigados e melhora em todos os demais pacientes.[23] [97] [107] Há uma melhora consistente na qualidade de vida. Estudos de coorte têm mostrado melhoras significativas nos parâmetros cardiovasculares (incluindo massa ventricular esquerda na ecocardiografia).[58] [116]

A recorrência de AP nas pessoas aparentemente curadas após 12 meses é incomum. Em pacientes com AP persistente (embora melhorado), a hipertensão pode responder bem a pequenas doses de medicamentos antagonistas da aldosterona,[6] mas deve-se ter cuidado porque é provável que os níveis de aldosterona tenham sido significativamente reduzidos.

Pacientes submetidos ao tratamento com medicamentos antagonistas de aldosterona

A hipertensão melhora e é controlada na maioria dos casos.[23] [97] [113] A hipocalemia, quando presente, quase sempre é corrigida.

No entanto, as melhoras não são tão marcantes quanto depois da adrenalectomia unilateral para lesões de lateralização. Em estudos de coorte, o número médio de medicamentos anti-hipertensivos necessários não caiu muito,[23] e houve uma melhora menos surpreendente na massa ventricular esquerda derivada por ecocardiografia.[58]

Pacientes com hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) submetidos ao tratamento com medicamentos glicocorticoides

A hipertensão no hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) costuma ser de início precoce e grave o suficiente para causar morte precoce, geralmente por acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico, a não ser que seja especificamente tratada.[16] [17] No entanto, o tratamento com glicocorticoides, administrados em doses baixas que não causem efeitos adversos cushingoides, geralmente é bastante efetivo no controle da hipertensão (evitando assim o AVC), sendo anti-hipertensivos suplementares necessários apenas ocasionalmente.[123]

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

América do Norte

The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Nível de evidência

1. Prevalência de aldosteronismo primário (AP): existem evidências de qualidade moderada, obtidas em diversos estudos observacionais, de que as taxas de prevalência são de, pelo menos, 5% entre os pacientes hipertensos, sendo a maioria dos pacientes normocalêmica.[\[3\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#) [\[28\]](#) [\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#) [\[32\]](#) [\[33\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Confiabilidade da relação aldosterona/renina: existem evidências de qualidade moderada, obtidas em estudos observacionais, de que a relação aldosterona/renina é o teste de rastreamento disponível mais confiável para o AP.[\[3\]](#) [\[6\]](#) [\[67\]](#) [\[68\]](#) [\[69\]](#) [\[70\]](#) [\[71\]](#) [\[72\]](#) [\[73\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

3. Teste genético para hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I): existem evidências de qualidade moderada, obtidas em diversos estudos observacionais, de que o teste genético para o gene híbrido do HF-I é extremamente sensível e específico.[\[16\]](#) [\[86\]](#) [\[87\]](#) [\[88\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

4. Tomografia computadorizada (TC) versus amostragem venosa adrenal: existem evidências de qualidade moderada, obtidas em diversos estudos observacionais, de que a amostragem venosa adrenal é altamente confiável no diagnóstico de adenoma produtor de aldosterona, enquanto diversos estudos observacionais relatam que a TC adrenal possui baixa sensibilidade e especificidade nesse sentido.[\[6\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#) [\[97\]](#) [\[98\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Adrenalectomia unilateral: existem evidências de qualidade moderada, obtidas em estudos observacionais, de que a adrenalectomia unilateral é altamente eficaz na cura ou melhora do controle da hipertensão e na correção da hipocalcemia (quando presente) em pacientes com formas unilaterais de AP.[\[23\]](#) [\[97\]](#) [\[106\]](#) [\[107\]](#) [\[108\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Controle de hipertensão e hipocalcemia para aldosteronismo primário (AP): existem evidências de qualidade moderada, obtidas em estudos observacionais, de que a espironolactona e, em

menor extensão, a amilorida são eficazes na melhora do controle da hipertensão e na correção da hipocalcemia (quando presente) em pacientes com AP.[23] [97] [112] [113]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Controle de hipertensão e hipocalcemia no hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I): existem evidências de qualidade moderada, obtidas em estudos observacionais, de que os glicocorticoides são altamente eficazes na correção da hipertensão e da hipocalcemia (quando presente) em pacientes com HF-I.[38] [124]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001 Sep;2(3):156-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, et al. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. *Lancet.* 1992 Jul 18;340(8812):159-61. [Resumo](#)
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992 Jan 16;355(6357):262-5. [Resumo](#)
- Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002 Dec;40(6):897-902. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism. *Endocrinologist.* 2004 Sep-Oct;14(5):267-76. [Texto completo](#)
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004 Dec;136(6):1227-35. [Resumo](#)
- Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S143-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955 Jan;45(1):6-17. [Resumo](#)
2. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA.* 1964 Oct 19;190:222-5. [Resumo](#)
3. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, et al. Primary aldosteronism and other forms of mineralocorticoid hypertension. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension.* London: Blackwell Scientific; 1994:865-92.
4. Neville AM, O'Hare MJ. Histopathology of the human adrenal cortex. *Clin Endocrinol Metab.* 1985 Nov;14(4):791-820. [Resumo](#)
5. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, et al. Primary aldosteronism - some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids.* 1995 Jan;60(1):35-41. [Resumo](#)
6. Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001 Sep;2(3):156-69. [Texto completo](#) [Resumo](#)

7. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;17(4):591-605. [Resumo](#)
8. Stowasser M, Pimenta E, Gordon RD. Familial or genetic primary aldosteronism and Gordon syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011 Jun;40(2):343-68. [Resumo](#)
9. Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, et al. Familial hyperaldosteronism type II - five families with a new variety of primary aldosteronism. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1992 May;19(5):319-22. [Resumo](#)
10. Gordon RD, Stowasser M. Familial forms broaden the horizons for primary aldosteronism. Trends Endocrinol Metab. 1998 Aug;9(6):220-7. [Resumo](#)
11. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, et al. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):3117-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Mulatero P. A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):2972-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Stowasser M. Primary aldosteronism and potassium channel mutations. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013 Jun;20(3):170-9. [Resumo](#)
14. Murphy BF, Whitworth JA, Kincaid-Smith PA. Malignant hypertension due to an aldosterone-producing adrenal adenoma. Clin Exp Hypertens A. 1985;7(7):939-50. [Resumo](#)
15. Vetter H, Siebenschein R, Studer A, et al. Primary aldosteronism: inability to differentiate unilateral from bilateral adrenal lesions by various routine clinical and laboratory data and by peripheral plasma aldosterone. Acta Endocrinol (Copenh). 1978 Dec;89(4):710-25. [Resumo](#)
16. Stowasser M, Gartside MG, Gordon RD. A PCR-based method of screening individuals of all ages, from neonates to the elderly, for familial hyperaldosteronism type I. Aust N Z J Med. 1997 Dec;27(6):685-90. [Resumo](#)
17. Rich GM, Ulick S, Cook S, et al. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. Ann Intern Med. 1992 May 15;116(10):813-20. [Resumo](#)
18. Stowasser M, Gordon RD. Familial hyperaldosteronism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2001 Sep;78(3):215-29. [Resumo](#)
19. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. Trends Endocrinol Metab. 2003 Sep;14(7):310-7. [Erratum in: Trends Endocrinol Metab. 2003 Nov;14(9):397.] [Resumo](#)
20. Stowasser M, Huggard PJ, Rossetti TR, et al. Biochemical evidence of aldosterone overproduction and abnormal regulation in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. J Clin End Metab. 1999 Nov;84(11):4031-6. [Resumo](#)
21. Stowasser M. New perspectives in the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001 Oct;28(10):783-91. [Resumo](#)

22. Gordon RD, Rutherford JC, Stowasser M. Primary aldosteronism: are we diagnosing and operating on too few patients? *World J Surg.* 2001 Jul;25(7):941-7. [Resumo](#)
23. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism - careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol.* 2004 Mar 31;217(1-2):33-9. [Resumo](#)
24. Kaplan NM. Commentary on the incidence of primary aldosteronism: current estimations based on objective data. *Arch Intern Med.* 1969 Feb;123(2):152-4. [Resumo](#)
25. Biglieri EG, Kater CE. Disorders of the adrenal cortex. In: Stein JH, ed. *Internal medicine.* 3rd ed. Boston: Little, Brown; 1991:2188-207.
26. Gordon RD, Klemm SA, Tunny TJ, et al. Primary aldosteronism: hypertension with a genetic basis. *Lancet.* 1992 Jul 18;340(8812):159-61. [Resumo](#)
27. Young WF Jr. Primary aldosteronism: update on diagnosis and treatment. *Endocrinologist.* 1997 Jul-Aug;7(4):213-21. [Texto completo](#)
28. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, et al. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):40. [Resumo](#)
29. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, et al. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Aug;85(8):2854-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J.* 2000 Apr;90(4):394-400. [Resumo](#)
31. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary aldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 May;85(5):1863-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Dec 5;48(11):2293-300. [Resumo](#)
33. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1045-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Hospital episode statistics, admitted patient care, England 2013-14. Nov 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
35. Morillas P, Castillo J, Quiles J, et al. Prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients and its effects on the heart [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol.* 2008 Apr;61(4):418-21. [Resumo](#)
36. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994 Apr;21(4):315-8. [Resumo](#)

37. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, et al. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993 May;20(5):296-8. [Resumo](#)
38. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. Can Med Assoc J. 1966 Nov 26;95(22):1109-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. Nature. 1992 Jan 16;355(6357):262-5. [Resumo](#)
40. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, et al. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism including a new familial variety. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1991 May;18(5):283-6. [Resumo](#)
41. Torpy DJ, Gordon RD, Lin J-P, et al. Familial hyperaldosteronism type-II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Sep;83(9):3214-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Torpy DJ, Gordon RD, Stratakis CA. Linkage analysis of familial hyperaldosteronism type II - absence of linkage of the gene encoding the angiotensin II receptor type 1. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Mar;83(3):1046. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Lafferty AR, Torpy D, Stowasser M, et al. A novel genetic locus for low-renin hypertension: familial hyperaldosteronism type-II maps to chromosome 7 (7p22). J Med Genet. 2000 Nov;37(11):831-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. So A, Duffy D, Gordon R, et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. J Hypertens. 2005 Aug;23(8):1477-84. [Resumo](#)
45. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science. 2011 Feb 11;331(6018):768-72. [Resumo](#)
46. Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C, et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. Elife. 2015 Apr 24;4:e06315. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. Hypertension. 2012 Mar;59(3):592-8. [Resumo](#)
48. Azizan EA, Murthy M, Stowasser M, et al. Somatic mutations affecting the selectivity filter of KCNJ5 are frequent in 2 large unselected collections of adrenal aldosteronomas. Hypertension. 2012 Mar;59(3):587-91. [Resumo](#)
49. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, et al. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Aug;100(8):E1089-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)

50. 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 Apr;45(4):440-4. [Resumo](#)
51. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013 Sep;45(9):1050-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and CACNA1D underlie a common subtype of adrenal hypertension. *Nat Genet.* 2013 Sep;45(9):1055-60. [Resumo](#)
53. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, et al. Age-related autonomous aldosteronism. *Circulation.* 2017 Jul 25;136(4):347-55. [Resumo](#)
54. Conn JW. The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. *Harvey Lect.* 1966-1967;62:257-91. [Resumo](#)
55. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991 Jun;83(6):1849-65. [Resumo](#)
56. Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation.* 1997 Mar 18;95(6):1471-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Nov;283(5):H1802-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension.* 1996 May;27(5):1039-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Abe M, Hamada M, Matsuoka H, et al. Myocardial scintigraphic characteristics in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 1994 Jan;23(1 Suppl):I164-7. [Resumo](#)
60. Napoli C, Di Gregorio F, Leccese M, et al. Evidence of exercise-induced myocardial ischemia in patients with primary aldosteronism: the Cross-sectional Primary Aldosteronism and Heart Italian Multicenter Study. *J Investig Med.* 1999 May;47(5):212-21. [Resumo](#)
61. Kozàková M, Buralli S, Palombo C, et al. Myocardial ultrasonic backscatter in hypertension: relation to aldosterone and endothelin. *Hypertension.* 2003 Feb;41(2):230-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension.* 2006 Aug;48(2):232-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jan;6(1):41-50. [Resumo](#)
64. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):80-5. [Resumo](#)

65. Stowasser M, Sharman J, Leano R, et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5070-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Mulatero P, Tizzani D, Viola A, et al. Prevalence and characteristics of familial hyperaldosteronism: the PATOGEN study (Primary Aldosteronism in TORino-GENetic forms). *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):797-803. [Resumo](#)
67. Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest.* 1995 Jul-Aug;18(7):495-511. [Resumo](#)
68. Gordon RD. Diagnostic investigations in primary aldosteronism. In: Zanchetti A, ed. *Clinical medicine series on hypertension.* Maidenhead, UK: McGraw-Hill International; 2001:101-14.
69. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002 Dec;40(6):897-902. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Oct;57(4):457-65. [Resumo](#)
71. Brown MJ, Hopper RV. Calcium-channel blockade can mask the diagnosis of Conn's syndrome. *Postgrad Med J.* 1999 Apr;75(882):235-6. [Resumo](#)
72. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Nov;73(5):952-7. [Resumo](#)
73. Stowasser M, Gordon RD. The aldosterone-renin ratio for screening for primary aldosteronism. *Endocrinologist.* 2004 Sep-Oct;14(5):267-76. [Texto completo](#)
74. Gordon RD, Tunny TJ. Aldosterone-producing adenoma (A-P-A): effect of pregnancy. *Clin Exp Hypertens A.* 1982;4(9-10):1685-93. [Resumo](#)
75. Stowasser M, Gordon RD, Klemm SA, et al. Renin-aldosterone response to dexamethasone in glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism is altered by coexistent renal artery stenosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Sep;77(3):800-4. [Resumo](#)
76. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor P, et al. Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma renin activity and direct renin concentration in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3201-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1797-804. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ, et al. Are women more at risk of false-positive primary aldosteronism screening and unnecessary suppression testing than men? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):E340-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

79. Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of combined hormonal replacement therapy on the aldosterone/renin ratio in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jul 1;102(7):2329-34. [Resumo](#)
80. Ahmed AH, Calvird M, Gordon RD, et al. Effects of two selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants, sertraline and escitalopram, on aldosterone/renin ratio in normotensive depressed male patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):1039-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Ahmed A, Gordon RD, Ward G, et al. Effect of moxonidine on the aldosterone/renin ratio in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jun 1;102(6):2039-43. [Resumo](#)
82. Litchfield WR, Dluhy RG. Primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Sep;24(3):593-612. [Resumo](#)
83. Holland OB, Brown H, Kuhnert LV, et al. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension.* 1984 Sep-Oct;6(5):717-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, et al. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Arch Intern Med.* 1971 Sep;128(3):380-6. [Resumo](#)
85. Ahmed AH, Cowley D, Wolley M, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):2745-53. [Resumo](#)
86. Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ, et al. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Feb 15;207(2):565-71. [Resumo](#)
87. Stowasser M, Bachmann AW, Jonsson JR, et al. Clinical, biochemical and genetic approaches to the detection of familial hyperaldosteronism type I. *J Hypertens.* 1995 Dec;13(12 Pt 2):1610-3. [Resumo](#)
88. Mulatero P, Veglio F, Pilon C, et al. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jul;83(7):2573-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Doppman JL, Gill JR Jr, Miller DL, et al. Distinction between hyperaldosteronism due to bilateral hyperplasia and unilateral aldosteronoma: reliability of CT. *Radiology.* 1992 Sep;184(3):677-82. [Resumo](#)
90. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery.* 2004 Dec;136(6):1227-35. [Resumo](#)
91. Tsushima Y, Ishizaka H, Matsumoto M. Adrenal masses: differentiation with chemical shift, fast low-angle shot MR imaging. *Radiology.* 1993 Mar;186(3):705-9. [Resumo](#)
92. Vetter H, Fischer M, Galanski M, et al. Primary aldosteronism: diagnosis and noninvasive lateralization procedures. *Cardiology.* 1985;72 Suppl 1:57-63. [Resumo](#)

93. Ganguly AG, Melada GA, Luetscher JA, et al. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973 Nov;37(5):765-75. [Resumo](#)
94. Wisgerhof M, Brown RD, Hogan MJ, et al. The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Feb;52(2):195-8. [Resumo](#)
95. Gordon RD, Hamlet SM, Tunny TJ, et al. Aldosterone-producing adenomas responsive to angiotensin pose problems in diagnosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1987 Mar;14(3):175-9. [Resumo](#)
96. Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM, et al. Angiotensin-responsive aldosterone-producing adenoma masquerades as idiopathic hyperaldosteronism (IHA: adrenal hyperplasia) or low-renin essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1987 Dec;5(5):S103-6. [Resumo](#)
97. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, et al. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003 Nov;21(11):2149-57. [Resumo](#)
98. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics.* 2005 Oct;25 Suppl 1:S143-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Nishikawa T, Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother.* 2000 Jun;54 Suppl 1:83s-5s. [Resumo](#)
100. Fommei E, Ghione S, Ripoli A, et al. The ovarian cycle as a factor of variability in the laboratory screening for primary aldosteronism in women. *J Hum Hypertens.* 2009 Feb;23(2):130-5. [Resumo](#)
101. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009 Sep 1;151(5):329-37. [Resumo](#)
102. Doppman JL, Gill JR. Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology.* 1996 Feb;198(2):309-12. [Resumo](#)
103. Goupil R, Wolley M, Ahmed AH, et al. Does concomitant autonomous adrenal cortisol overproduction have the potential to confound the interpretation of adrenal venous sampling in primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Oct;83(4):456-61. [Resumo](#)
104. Ulick S, Chu MD. Hypersecretion of a new corticosteroid, 18-hydroxycortisol in two types of adrenocortical hypertension. *Clin Exp Hypertens A.* 1982;4(9-10):1771-7. [Resumo](#)
105. Stowasser M, Gordon RD. Monogenic mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep;20(3):401-20. [Resumo](#)
106. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, et al. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch Surg.* 1996 Jun;131(6):646-50. [Resumo](#)

107. Rutherford JC, Taylor WL, Stowasser M, et al. Success of surgery in primary aldosteronism judged by residual autonomous aldosterone production. *World J Surg.* 1998 Dec;22(12):1243-5. [Resumo](#)
108. Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, et al. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma - effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994 Apr;21(4):319-22. [Resumo](#)
109. Rutherford JC, Stowasser M, Tunny TJ, et al. Laparoscopic adrenalectomy. *World J Surg.* 1996 Sep;20(7):758-60. [Resumo](#)
110. Kaye DR, Storey BB, Pacak K, et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):18-25. [Resumo](#)
111. Kosaka K, Onoda N, Ishikawa T, et al. Case report: laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. *Endocr J.* 2006 Aug;53(4):461-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Nov;48(5):756-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2001 Mar;19(3):353-61. [Resumo](#)
114. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al; Rales Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation.* 2000 Nov 28;102(22):2700-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Catena C, Colussi GL, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2007 Nov;50(5):911-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. White WB, Duprez D, St Hillaire R, et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension.* 2003 May;41(5):1021-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003 Apr 3;348(14):1309-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Mar;9(4):509-15. [Resumo](#)

120. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011 May;29(5):980-90. [Resumo](#)
121. Kaplan NM. Primary aldosteronism: evidence against a second epidemic. *J Hypertens*. 2012 Oct;30(10):1899-902. [Resumo](#)
122. Funder JW. Ultimately we are in furious agreement. *J Hypertens*. 2012 Oct;30(10):1903-5. [Resumo](#)
123. Walker BR, Edwards CR. Dexamethasone-suppressible hypertension. *Endocrinologist*. 1993 Mar;3(2):87-97. [Texto completo](#)
124. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PJ, et al. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of hybrid gene required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3313-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int*. 2000 Apr;57(4):1408-11. [Resumo](#)
126. Amar L, Azizi M, Menard J, et al. Sequential comparison of aldosterone synthase inhibition and mineralocorticoid blockade in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):624-9. [Resumo](#)
127. Kuo CC, Wu VC, Tsai CW, et al. Relative kidney hyperfiltration in primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Jun;12(2):113-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Adenoma produtor de aldosterona

Do acervo pessoal do Dr. Michael Stowasser; usado com permissão

IMAGES

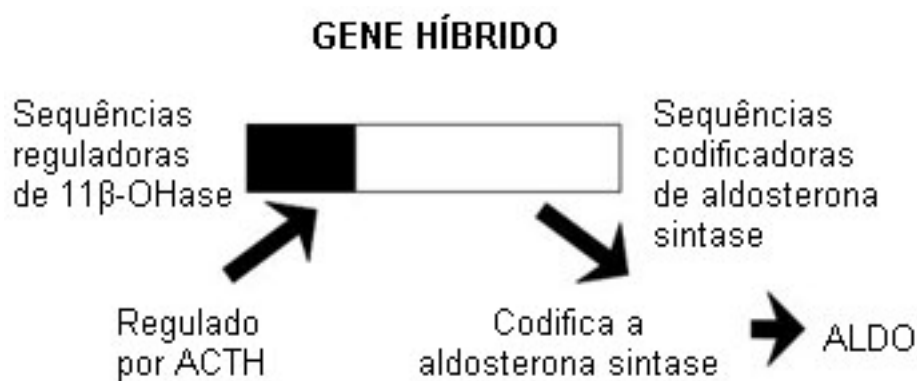


Figura 2: Gene híbrido CYP11B1/CYP11B2 responsável pela produção em excesso de aldosterona regulada por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I)

Do acervo pessoal do Dr. Michael Stowasser; usado com permissão



Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) mostrando lesão na glândula adrenal direita em paciente com adenoma produtor de aldosterona no lado direito

Do acervo pessoal do Dr. Michael Stowasser; usado com permissão



Figura 4: Tomografia computadorizada (TC) mostrando lesão na glândula adrenal direita em paciente com hiperplasia adrenal bilateral

Do acervo pessoal do Dr. Michael Stowasser; usado com permissão

	Veia central esquerda	Veia periférica	Veia central direita	Veia periférica
Aldosterona (ng%)	968	21.3	1496	21.4
Cortisol (µg%)	183	16.6	1120	16.5
Relação A/C	5.3	1.3	1.3	1.3

Os gradientes de cortisol adrenal/periférico ultrapassam 3.0 em ambos os lados, confirmando a amostragem adequada das duas veias adrenais. As relações aldosterona/cortisol venosas adrenais são significativamente maiores que as periféricas no lado esquerdo, mas não no direito, condizentes com a lateralização da produção de aldosterona para a esquerda.

Figura 5: Resultados da amostragem venosa adrenal de paciente com adenoma produtor de aldosterona no lado esquerdo

Do acervo pessoal do Dr. Michael Stowasser; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 13, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Michael Stowasser, MBBS, FRACP, PhD

Professor

Endocrine Hypertension Research Centre, University of Queensland School of Medicine, Greenslopes and Princess Alexandra Hospitals, Brisbane, Queensland, Australia

DIVULGAÇÕES: MS is an author of references cited in this monograph.

Richard D. Gordon, MBBS, FRACP, FRCP, PhD, MD

Professor

Endocrine Hypertension Research Centre, University of Queensland School of Medicine, Greenslopes and Princess Alexandra Hospitals, Brisbane, Queensland, Australia

DIVULGAÇÕES: RDG is an author of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Paolo Mulatero, MD

Department of Medicine and Experimental Oncology

Division of Medicine and Hypertension, San Giovanni Battista Hospital, Torino, Italy

DIVULGAÇÕES: PM declares that he has no competing interests.

Wail Malaty, MD

Clinical Professor

Department of Family Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, Assistant Program Director, MAHEC Rural Family Medicine Residency, Hendersonville, NC

DIVULGAÇÕES: WM declares that he has no competing interests.