

# Relatos de Casos

## MANEJO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

FREDERICO FERNANDES RIBEIRO MAIA\*, MARCUS VINÍCIUS BOLIVAR MALACHIAS\*\*, LEVIMAR ROCHA ARAÚJO\*\*\*

### RESUMO

O hiperaldosteronismo primário é causa rara de hipertensão arterial persistente, de difícil controle, com hipo ou normocalemia, hiperaldosteronemia e hiporeninemia. A suspeita diagnóstica é baseada na relação aldosterona/renina plasmáticas elevada. O hiperaldosteronismo primário pode raramente associar-se a outros distúrbios metabólicos. Neste trabalho, é relatado o caso de paciente de 56 anos com sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo, comprovado por alterações laboratoriais e associado à hipertensão arterial persistente e de difícil controle após 10 meses de evolução. A propedêutica revelou hiperaldosteronismo primário causado por microhiperplasia adrenal em paciente com tireoidite de Hashimoto. O tratamento clínico efetivo constituiu-se de orientação dietética, atividade física moderada e terapia farmacológica. Ressalta-se, neste trabalho, a conduta diagnóstica e terapêutica do hiperaldosteronismo primário, de forma racional e com baixos custos.

**Palavras-chave:** Hiperaldosteronismo/diagnóstico; Hipotireoidismo; Hipertensão/complicações

### INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP), descrito inicialmente por Conn, em 1955<sup>1</sup>, é um distúrbio endócrino incomum, caracterizado por produção excessiva de aldosterona pela camada glomerular do córtex da supra-renal, independente do sistema renina-angiotensina<sup>1</sup>. A prevalência do HAP ainda não está bem estabelecida, sendo classicamente estimada entre 0,05% e 2%<sup>1,2</sup>.

O HAP é mais frequentemente causado por adenoma produtor de aldosterona (APA) ou por hiperplasia adrenal<sup>3</sup>. Outras causas menos comuns são adenoma responsivo à angiotensina, carcinoma adrenocortical, neoplasia ovariana e hiperaldosteronismo supressível por glicocorticóide. O quadro clínico-laboratorial é, em geral, caracterizado por hipertensão arterial (HA) grave, persistente, de difícil controle, hipo ou normocalemia, níveis elevados de aldosterona e supressão da atividade plasmática de renina (APR). É essencial para a determinação do tratamento clínico ou cirúrgico a diferenciação, principalmente, entre APA e hiperplasia adrenal idiopática (HAI), além da exclusão das demais causas<sup>3</sup>.

A associação do HAP a demais distúrbios endócrino-metabólicos é rara. A incidência de doenças tireoidianas (benignas ou malignas) associadas a HAP ainda não está bem definida. Já foram descritos casos de hiperparatireoidismo primário e acromegalia em portadores de HAP<sup>4</sup>. A presença de doença tireoidiana pode mascarar ou retardar o

diagnóstico de HAP, uma vez que o hipotireoidismo, isoladamente, pode cursar com elevação dos níveis pressóricos<sup>4</sup>.

### RELATO DE CASO

HMS, 56 anos, procedente de Belo Horizonte, com fadiga, fraqueza, dificuldade de memorização, insônia, constipação, alteração de fâneros (unhas frágeis e quebra-danças), queda de cabelo e ganho de peso, relatou história familiar positiva para doença tireoidiana. Apresentava-se ao exame ativa, corada, hidratada, pele seca e brilhante, peso de 65kg; altura de 152cm e índice de massa corporal (IMC) de 28,1 kg/m<sup>2</sup>. A pressão arterial (PA) estava em 152x84 mmHg. Aumento difuso da tireóide, de superfície regular, indolor e sem nodulações palpáveis. O TSH estava em 5,6mU/L (valor de referência: 0,3-5,0); T4 livre de 0,7ng/ml (valor de referência: 0,8-2,0), anti-corpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) de 165 UI/ml (valor de referência: inferior a 15). Foi estabelecido o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto (TH), sendo iniciada terapia com levotiroxina (LT4) 50mcg/dia.

Cerca de três meses após, a paciente retornou queixando-se de ganho de peso. A pressão arterial era de 164x84mmHg, a glicemia de jejum (GJ) de 84mg/dl (valor de referência: 70-110); TSH: 0,4mU/L (valor de referência: 0,3-5,0); T4 livre: 1,57ng/ml (valor de referência: 0,8-2,0). Nas consultas subsequentes, mantinha hipertensão arterial moderada, ganho progressivo de peso, fadiga e fraqueza associados à dificuldade de controle da função tireoidiana (TSH: 6,9mU/L-set/2000). Em dezembro de 2000, optou-se pelo aumento da dose de LT4 para 75mcg/dia, seguido de bom controle da função tireoidiana (abril/2001: TSH: 2,75mU/L; T4 livre: 1,46ng/ml).

Em novembro de 2001, a paciente apresentou hormônios tireoidianos em níveis adequados, com elevação da pressão arterial para 168x114mmHg, ganho de peso

\* Acadêmico do 5º ano de Medicina – Monitor bolsista da disciplina de Fisiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

\*\* Médico Cardiologista e Diretor Clínico do Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais

\*\*\* Professor da disciplina de Fisiologia da FCMMG e Coordenador da Clínica de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário São José (CEM-HUSJ)

Departamento de Fisiologia da FCMMG e CEM – HUSJ – Belo Horizonte, MG

Endereço para correspondência:  
Frederico Fernandes Ribeiro Maia  
R. Nunes Vieira, 299/ap.702.

Bairro Santo Antônio, Belo Horizonte – MG.  
CEP: 30 350 120  
TEL: 0(XX)31 - 3296-3345 -  
e-mail: frederico@diabetes.med.br

Data de Submissão:  
17/09/02  
Data de Aprovação:  
24/07/03

( $\pm 10$  Kg) e fadiga. Tratando-se de paciente com mais de 50 anos, HA persistente, grave e de difícil controle, com função tireoidiana controlada e queixas inespecíficas, foi aventada a hipótese de HA secundária.

A avaliação bioquímica mostrou GJ, glicemia pós-dextrosol (GPD), funções hepática e renal, e cálcio iônico em níveis fisiológicos; colesterol total: 241 mg/dl (valor de referência: inferior a 200); HDL: 60,5mg/dl (valor de referência: superior a 38); LDL: 150,3 mg/dl (valor de referência: inferior a 110); triglicérides: 151mg/dl (valor de referência: inferior a 160); potássio sérico discretamente reduzido (3,5mEq/L; valor de referência: 3,6-5,0); sódio sérico de 129mEq/L (valor de referência: 135-145); aldosterona de 26,3ng/dL (valor de referência: 5,0-30,0); renina plasmática (após 2h em posição ortostática) altamente reduzida (inferior a 0,1ng/ml/h; valor de referência: 0,5-2,1) e relação aldosterona:renina (RAR) de 263ng/dl:ng/ml/h (valor de referência: inferior a 15). A cintilografia renal com radioisótopos pós-captopril mostrou hipocaptção na base do rim esquerdo por provável cisto, função glomerular preservada, sem sinais de hipertensão renovascular. Diante dos dados clínicos e laboratoriais, foi estabelecido o diagnóstico de HAP, sendo solicitada avaliação por métodos de imagem.

A ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou glândulas adrenais de tamanho e forma adequados, sem nodularidades, com cisto renal simples à esquerda. O ecocardiograma revelou hipertrofia discreta de ventrículo esquerdo (VE).

A conjunção de fatores como idade superior a 50 anos, hipocalcemia, aldosterona elevada, RAR elevada após 2h de postura ereta, hipertensão estágio III e ausência de adenoma à RNM, estabeleceu o diagnóstico de HAP por micro-hiperplasia adrenal bilateral. Em janeiro de 2002, foi iniciado o tratamento à base de espironolactona 100mg, atenolol 25mg, hidralazina 25mg 2x/dia e losartan 50mg/dia (devido à intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas do canal de cálcio dihidro-piridínicos).

Em abril de 2002, os exames de controle revelaram anti-TPO de 229UI/ml (valor de referência: <15), aldosterona de 84ng/dL (valor de referência: 5,0-30,0), renina plasmática de repouso (1,6ng/ml/h; valor de referência: 0,3-0,7) e RAR de 52,5ng/dl:ng/ml/h (valor de referência: <15).

Após seis meses de acompanhamento, a paciente encontra-se assintomática, com função tireoidiana controlada, peso de 71,3kg e redução dos níveis pressóricos (PA: 128x82mmHg). Orientada a dieta para controle ponderal, prática de atividade física moderada e terapia medicamentosa com controle ambulatorial.

## DISCUSSÃO

Este caso ilustra uma apresentação incomum do HAP devido à TH. No HAP, a produção elevada e persistente de aldosterona ocasiona intensa retenção de sódio nos túbulos renais, epitélio gastrointestinal e glândulas sudoríparas. A

longo prazo, o acúmulo de sódio leva a expansão do volume de líquido extracelular, com subsequente supressão da liberação de renina nas células justaglomerulares do rim, hipertensão arterial, hipocalcemia e alcalose metabólica<sup>1,2</sup>.

A HA é o principal fator de risco para doença coronariana. Estima-se que 5% a 10% dos casos de HA são ocasionados por causas secundárias<sup>5</sup>, sendo o HAP importante causa nesses casos. Em geral, a TH cursa com bradicardia, sendo que, em estágios mais avançados e graves, o paciente pode apresentar elevação dos níveis pressóricos, dificultando o diagnóstico de uma possível HA secundária<sup>6</sup>. A sintomatologia inespecífica do HAP, muitas vezes, assemelha-se à do hipotireoidismo, como fadiga, desânimo, fraqueza muscular, cefaléia holocraniana, parestesias, hipertensão, entre outros, presentes no referido caso<sup>6</sup>.

O diagnóstico do HAP baseia-se na presença de sintomatologia clínica, associado a exames laboratoriais e métodos de imagem. É realizado em três fases: rastreamento, confirmação e determinação etiológica<sup>3</sup>.

Até meados dos anos 90, o rastreamento era baseado nos níveis de potássio sérico, o que levava à baixa detecção de HAP na população de hipertensos. Com o aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos, a utilização do potássio sérico como triagem tem sido substituída pela determinação da RAR. Mosso et al. (1999) estudaram 100 pacientes hipertensos por meio da dosagem de renina, aldosterona e RAR. Obtiveram elevação significativa da RAR em 10% dos casos, estabelecendo o diagnóstico definitivo em 70% dos pacientes. Nessa casuística, os níveis séricos de potássio encontravam-se dentro dos padrões fisiológicos em 100% dos pacientes com HAP<sup>2</sup>.

Tem sido observada parcela significativa de casos de HAP que cursam sem alteração importante dos níveis de potássio (20% a 50% dos casos)<sup>3</sup>. A presença de níveis de potássio inferiores a 3,5mEq/L faz suspeitar-se de HAP. Deve-se atentar para o uso de diuréticos tiazídicos, laxantes e dietas com alto teor de sódio ou baixo teor de potássio como possíveis causas de erro na dosagem do potássio. Quanto a RAR, a literatura evidencia que níveis superiores a 25ng/dl:ng/ml/h são suspeitos de HAP. A presença de RAR acima de 40ng/dl:ng/ml/h é diagnóstico de certeza de HAP, como ocorrido no presente caso<sup>3</sup>.

A análise da APR e dos níveis de aldosterona permitem selar o diagnóstico de excesso de mineralocorticoide. No HAP, os níveis de aldosterona plasmática ou urinária encontram-se elevados, enquanto os de renina ou APR encontram-se suprimidos. Neste caso, observa-se elevação dos níveis de aldosterona, níveis reduzidos de APR e RAR elevada.

A comprovação do HAP faz-se através de testes para supressão da aldosterona (infusão de solução salina, sobrecarga oral de sódio ou administração de Fludrocortisona). Na presença de RAR acima de 40ng/dl:ng/ml/h, esses testes são desnecessários, sendo indicada avaliação por métodos de imagem para estabelecer o diagnóstico etiológico<sup>7</sup>.

A diferenciação entre adenoma produtor de aldosterona (APA) e hiperplasia adrenal idiopática (HAI) é essencial para a definição do tratamento a ser instituído. O APA é mais comum em mulheres jovens, com níveis de potássio e aldosterona bastante alterados, HA de maior gravidade e alterações características à RNM. O APA apresenta menor número e afinidade de receptores de angiotensina II. A HAI bilateral acomete homens e mulheres de idades mais avançadas e cursa com alterações bioquímicas mais discretas, sem alterações evidentes à RNM e maior afinidade pelos receptores de angiotensina II.

No caso de persistir a dúvida, o teste da postura ereta é o método mais sensível e específico para diferenciação etiológica do HAP<sup>3,7</sup>. Consiste em coleta de sangue após manter o paciente deitado por 40min no laboratório e uma nova coleta após manter o paciente duas horas em ortostatismo, para dosagem de aldosterona e cortisol. A detecção de elevação (superior a 30%) dos níveis de aldosterona plasmática, principalmente se excluída a percentagem de variação do cortisol colhido simultaneamente, indica alta probabilidade de HAI<sup>7,8</sup>.

Telles et al. (1999) analisaram o perfil clínico, laboratorial e imaginológico de 12 pacientes com HAP. Detectaram oito (66,6%) casos de APA, sendo mais comum em mulher jovem, com níveis tensionais mais elevados ( $p < 0.01$ ). Concluíram que a avaliação endócrina (potássio sérico e urinário, APR e RAR) associada aos métodos de imagem são de grande importância para o diagnóstico, permitindo estabelecer a causa correta na maior parte dos casos<sup>7</sup>.

A confirmação da causa do HAP é realizada com base nos métodos de imagem e, se necessário, cateterismo bilateral de veias adrenais com dosagem de aldosterona. A tomografia computadorizada de abdômen é o método de escolha, garantindo a detecção de tumores em mais de 95% dos casos. Os adenomas associados a APA, em geral, são pequenos (cerca de 1cm a 3cm de diâmetro), mas facilmente detectáveis pela TC. A RNM também apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico diferencial da APA com HAI. A ultra-sonografia não está indicada nesses casos, devido a sua baixa resolução para o tamanho dos tumores referidos. Deve-se sempre estar atento a resultados conflitantes, como a presença de lesão unilateral adrenal com estigmas bioquímicos de HAI. Nesses casos, pode-se tratar tanto de APA responsável à angiotensina como de HAI clássico, associado a incidentaloma. Em casos de indefinição diagnóstica em que há alterações laboratoriais de APA, porém sem a detecção de tumor pelos métodos de imagem, deve ser procedido o cateterismo de veias adrenais bilaterais. A laterização da concentração de aldosterona deve ser pelo menos dez vezes maior do que a adrenal contra-lateral suprimida. A ausência de resposta ao teste é indicativo de HAP por hiperplasia adrenal primária<sup>3</sup>. Nesse caso, a análise laboratorial e por

imagem foi suficiente para estabelecer o diagnóstico, não sendo necessária a realização desse procedimento.

O objetivo do tratamento no HAP é a prevenção da morbimortalidade associada à hipertensão e a hipotensão. O tratamento depende diretamente da determinação etiológica do HAP. Na presença de um APA, a conduta preconizada é a abordagem cirúrgica do paciente. Bortolotto et al. (1994) reportaram sete casos de HAP, cinco ocasionados por APA. O tratamento cirúrgico permitiu o controle dos níveis pressóricos em 100% dos casos<sup>9</sup>.

No caso de hiperplasia adrenal, o tratamento instituído é iminentemente clínico, à base de controle ponderal, prática de atividade física, redução do consumo de bebidas alcoólicas e terapia medicamentosa<sup>10</sup>. A espironolactona é a droga de escolha, em geral bem tolerada. Estudos recentes sobre a eficácia da droga eplerenoma encontram-se em andamento. No caso descrito, o tratamento consistiu das medidas citadas mais a administração de LT4 para controle do hipotireoidismo. A presença de sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo, mesmo com níveis de TSH discretamente elevados (entre 5mU/L e 10mU/L), é indicativo de terapia farmacológica, como verificado nesse caso<sup>11,12</sup>.

É importante que o clínico esteja familiarizado com as alterações clínicas e laboratoriais no HAP, que pode estar associado ao hipotireoidismo, principalmente em mulheres na idade adulta. É imperioso suspeitar de HAP em casos de hipertensão grave e persistente, mesmo na presença de TH, uma vez que o diagnóstico e o tratamento precoces podem reduzir a morbimortalidade e promover melhora da qualidade de vida da população afetada.

## ABSTRACT

A 56 years old female with signs and symptoms of hypothyroidism, confirmed by laboratory analysis, is presented. During 10 months, the patient had severe systemic hypertensive disease with the presence of primary hyperaldosteronism caused by bilateral adrenal microhyperplasia and Hashimoto's thyroiditis. The treatment was based on diet orientation, physical education and pharmacological therapy, with an improved evolution. This study emphasizes the therapeutic and diagnostic management of primary hyperaldosteronism. A rational and inexpensive treatment of secondary hypertension is proposed.

**Keywords:** Hyperaldosteronism/diagnosis; Hypothyroidism; Hypertension/complications

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Canadas V, Vilar L, Moura E, Machado AC, Castellar E. Manuseio do hiperaldosteronismo primário. In: Vilar L,

## MANEJO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

- Castellar E, Moura E, et al. *Endocrinologia clínica*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 401-14.
- 2- Mosso L, Fardella C, Monteiro J. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension. *Rev Med Chil* 1999;127:800-6.
  - 3- Kater CE. Hiperaldosteronismo primário. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(1):106-15.
  - 4- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999;353(9146):40.
  - 5- Parajo A, Férvida JL, Otero E, Garcia M, Montero M. Isolated primary hyperaldosteronism caused by adrenocortical carcinoma. *Arch Esp Urol* 2000;53(10):931-4.
  - 6- Lazares JH. Investigation and treatment of hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1996;(44):129-31.
  - 7- Telles EC, Machado FS, da Silva EP. Primary hyperaldosteronism – 12 clinical cases. *Rev Port Cardiol* 1999;18(9): 801-12.
  - 8- Duarte FP, Burnay MO, Macedo RV. Primary hyperaldosteronism: report of 2 clinical cases. *Rev Port Cardiol* 1998; 17(2):153-61.
  - 9- Bortolotto LA, Silva HB, Lopes HF, Jatene F, Jatene A, Pileggi F. Primary hyperaldosteronism and adrenal tumors. Clinico-surgical experience with 9 patients. *Arq Bras Cardiol* 1994;62(3):165-9.
  - 10- Leopaldi E, Poggi L, Magnoni P, Buonocore G, Pietri P. Development of surgical indications in primary hyperaldosteronism. *Ann Ital Chir* 1994;65(1):27-31.
  - 11- Reuters VS, Almeida CP, Teixeira PFS, Ferreira M, Conde JTF, Brasil MA, et al. Alterações clínicas e psiquiátricas no hipotireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46(4)(Supl 1):S439.
  - 12- Toft AD. Thyroxine therapy. *N Eng J Med* 1994;331:174-80.