




Hipertensão arterial resistente: Um desafio diagnóstico

Gabriele Paiva Santos , Maycon Valiense Clímaco , Carlos Alberto Menezes 

RESUMO

Introdução: O hiperaldosteronismo primário é a principal causa de hipertensão arterial secundária, com prevalência estimada entre 10% e 20% da população hipertensa mundial e no Brasil. Trata-se de uma condição caracterizada pela produção excessiva de aldosterona, que pode ser causada por adenoma, hiperplasia adrenal ou, mais raramente, carcinoma adrenal e condições hereditárias de hiperaldosteronismo familiar. O objetivo deste estudo é relatar um caso de hipertensão arterial resistente secundária a um adenoma produtor de aldosterona.

Caso Clínico: Um paciente do sexo masculino, de 70 anos, apresentou episódios de tontura, síncope, câimbras e astenia. Sua história médica inclui hipertensão arterial resistente por mais de 30 anos, apesar do tratamento com cinco classes de anti-hipertensivos. O paciente também possui histórico de dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, insuficiência renal crônica não dialítica e coronariopatia obstrutiva. O exame físico revelou um IMC de 29 kg/m² (sobrepeso), pressão arterial média de 140/90 mmHg (braço direito) e 150/100 mmHg (braço esquerdo), além de nódulos palpáveis nos lobos direito e esquerdo da tireoide, classificados como Bethesda V em citopatologia aspirativa. Foi realizada, então, tireoidectomia total e esvaziamento ganglionar.

Os exames laboratoriais mostraram níveis elevados de aldosterona plasmática, com renina suprimida e uma elevada relação aldosterona-renina, o que levantou a suspeita de hiperaldosteronismo primário. Esta suspeita foi confirmada por tomografia computadorizada, que revelou um nódulo de 1,2 cm na glândula suprarrenal direita, compatível com adenoma. O paciente foi submetido a uma suprarrenalectomia unilateral por laparoscopia. Dois anos após a cirurgia da adrenal esquerda, o paciente apresentava níveis pressóricos controlados com o uso de três classes de anti-hipertensivos, e houve normalização dos níveis de potássio, aldosterona e renina.

Discussão e Conclusão: A maioria dos pacientes submetidos a adrenalectomia unilateral por adenoma produtor de aldosterona experimenta uma melhora clínica significativa. O rastreamento e diagnóstico precoce são essenciais para o manejo eficaz do hiperaldosteronismo primário, ajudando a reduzir complicações cardiovasculares e renais.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo, Hipertensão, Diagnóstico atrasado

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial resistente (HAR) é definida pela persistência de pressão arterial (PA) de 140/90 mmHg ou superior, mesmo com o uso de três ou mais classes de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo, preferencialmente, um diurético tiazídico. Estima-se que HAR afete de 12 a 15% da população hipertensa. Embora diversos fatores possam contribuir para essa condição, as causas secundárias são mais

frequentes em indivíduos com hipertensão resistente ao tratamento¹.

A hipertensão arterial secundária é caracterizada por hipertensão arterial (HA) com uma causa identificável, que pode ser tratada com uma intervenção específica, resultando em cura ou melhora no controle da pressão arterial¹. A hipertensão resistente é um fenótipo de alto risco, associado ao aumento da mortalidade por todas as causas e ao agravamento dos desfechos

Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, (BA), Brasil



relacionados a doenças cardiovasculares (DCV)². Entre as diversas causas, o hiperaldosteronismo primário (HP) destaca-se como uma das principais patologias responsáveis pela hipertensão arterial resistente (HAR). Trata-se de um grupo de distúrbios que resulta na produção excessiva de aldosterona, relativamente independente do sistema renina-angiotensina e não suprimida pela ingestão de sódio. Isso provoca danos cardiovasculares, supressão da atividade da renina plasmática (ARP), hipertensão, retenção de sódio e excreção de potássio, o que, se prolongado e grave, pode levar à hipocalcemia³.

Do ponto de vista etiológico, a hiperplasia adrenal cortical bilateral (HAB) é a causa mais frequente de hiperaldosteronismo primário (HP), seguida pelos adenomas produtores de aldosterona (APA). Em casos raros, a condição pode ser causada por carcinoma adrenal ou por condições hereditárias de hiperaldosteronismo familiar^{1,3,4}. A maioria dos pacientes com HP é assintomática, ao passo que outros podem apresentar sintomas relacionados com hipertensão como cefaléia, palpitações, hipocalcemia, poliúria, nictúria, câimbras, tontania, parestesias⁵.

Neste relato clínico, será apresentado o caso de um paciente do sexo masculino com quadro de hipertensão arterial resistente compatível com hiperaldosteronismo primário.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 70 anos, com melanoderma e hipertensão arterial resistente há mais de 30 anos, em uso diário de vários anti-hipertensivos (clortalidona 25 mg/dia, amilorida 5 mg/dia, valsar-

tana 320 mg/dia, anlodipino 5 mg/dia, nebivolol 5 mg/dia e hidralazina 100 mg/dia), foi encaminhado a um serviço especializado em endocrinologia para avaliação de causa secundária de hipertensão arterial. No interrogatório sintomático, relatou tonturas frequentes, síncope esporádicas, além de astenia e câimbras constantes.

Desde 2010, possui diagnóstico de dislipidemia e utiliza rosuvastatina 20 mg/dia. Em 2012, foi diagnosticado com insuficiência renal crônica (IRC) não dialítica, a qual está sob controle clínico. Em 2013, recebeu o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e iniciou o uso de cloridrato de metformina XR 750 mg/dia, insulina glargina 10 UI/dia, gliclazida MR 60 mg/dia e dapagliflozina 10 mg/dia. Tem histórico de coronariopatia obstrutiva com lesões significativas na coronária esquerda, tendo sido submetido a angioplastia em 2013, com a colocação de dois stents, o que evoluiu para tromboembolismo pulmonar. Desde então, faz uso de mononitrato de isossorbida 40 mg/dia e ácido acetilsalicílico 100 mg/dia. Em 2014, foi também submetido a cateterismo e angioplastia para avaliação da coronariopatia.

Nos antecedentes familiares, o paciente relata ser adotivo. Nega alcoolismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Refere alimentação balanceada, com baixo teor de sódio, carboidratos e proteínas, e adequada ingestão hídrica. Relata sono normal.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, ativo, com fácies atípica, normocorado, acianótico e anictérico. Antropometricamente, tinha IMC de 29 kg/m² e circunferência abdominal de 100 cm. Exibiu pulsos periféricos palpáveis e simétricos nos membros superiores e inferiores. A pressão arterial foi medida como: braço

direito em decúbito: 140/90 mmHg; braço esquerdo em decúbito: 140/80 mmHg; sentado: 140/100 mmHg; posição ortostática: 140/90 mmHg.

O exame da tireoide revelou aumento do volume da glândula, com aspecto fibroelástico e indolor à palpação, além de nódulos palpáveis em ambos os lobos. O exame cardiovascular mostrou ictus cordis palpável, com mobilidade correspondente a duas polpas digitais, bulhas normofonéticas em dois tempos, ritmo cardíaco regular

e frequência cardíaca de 80 bpm. A ausculta respiratória revelou murmúrios vesiculares sem alterações. No exame abdominal, não foram identificadas visceromegalias ou sopros. Nas extremidades, os pulsos periféricos eram simétricos e palpáveis, e o reflexo aquileu estava normal.

No retorno, foram solicitados exames complementares. Os exames laboratoriais iniciais estão descritos na tabela 1 e o teste do captopril se encontra na tabela 2.

Tabela 1- Exames laboratoriais iniciais e 2 anos após a adrenalectomia esquerda.

Parâmetro laboratorial	Exames iniciais	Exames 2 anos após adrenalectomia esquerda
Glicemia em jejum	106 mg/dL	91 mg/dL
Glicemia pós prandial	85 mg/dL	168 mg/dL
Hemoglobina glicada	7,2%	6,1%
TSH	2,3 µUI/L	2,04 µUI/L
T4 livre	0,9 µUI/L	0,6 µUI/L
Aldosterona	27,9 ng/mL	1,8 ng/mL
ARP	0,77 ng/mL	1,1 ng/mL
Aldo/ARP	42	1,6
Potássio	3,2 mmol/L	4,0 mmol/L
Aldosterona urinário	38,8 ug24h	-
Metanefrinas urinárias	1,03 mg/24h	-
Microalbuminúria	426 mg/dL	-
Clearance de creatinina	60,4 mL/m ² /SC	47,8 mL/m ² /SC

Tabela 2 - Teste dinâmico do captopril para avaliação de hiperaldosteronismo primário.

Teste	Aldosterona (ng/mL)	ARP (ng/mL)	18 OH Corticosterona (ng/mL)
Basal	28,6	1,3	120
2 horas	26,8	1.1	150

*O Teste do Captopril baseia-se na administração oral de 25 ou 50 mg de captopril, em dose única, após o indivíduo permanecer sentado ou de pé por pelo menos 1 hora. São coletadas amostras de sangue para dosagem de aldosterona, renina e cortisol, antes e 1 ou 2 horas depois da administração do fármaco. Nos indivíduos saudáveis ou com hipertensão essencial, a aldosterona com frequência se reduz em mais de 30% após o captopril. Nos casos de HP, a aldosterona permanecerá elevada, e a renina, suprimida⁵.

Nos exames de imagem, a ultrassonografia (US) de tireoide evidenciou dois nódulos hipoeecóicos em lobos esquerdo e direito, a US de abdome total apontou rins policísticos e a tomografia de abdome apresentou pequeno nódulo de 1,2 cm em glândula suprarrenal direita (SR) compatível com adenoma, conforme evidenciado na figura 1.

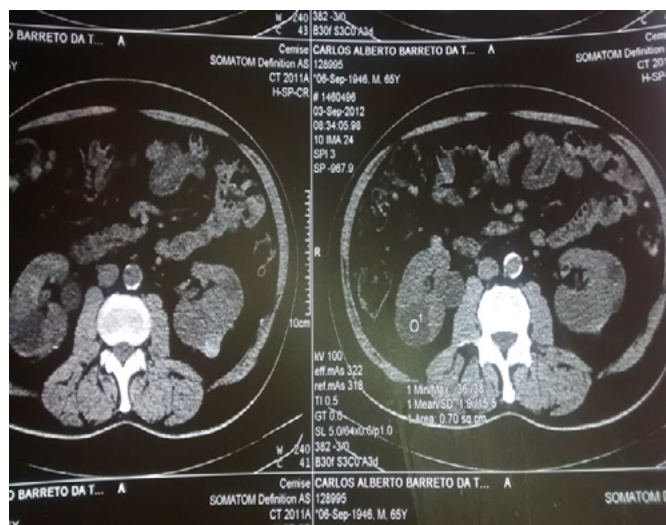


Figura 1- Tomografia de Glândulas Suprarrenais com cortes finos.

Posteriormente, optou-se por realizar suprarrenalectomia laparoscópica devido à presença de um único nódulo na glândula suprarrenal direita. O material foi enviado para análise anatomopatológica, que revelou o seguinte achado: fragmento de tecido adrenal com espessamento nodular do córtex, sem atipias, e fragmentos de tecido adiposo com ectasias vasculares, podendo corresponder a hiperplasia ou adenoma da cortical adrenal.

Após 2 anos de tratamento, o paciente apresentava hipertensão arterial sistêmica (HAS) bem controlada, utilizando anlodipino 2,5 mg/dia, valsartana 80 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia. A insuficiência renal crônica (IRC) permanecia sob controle clínico, sem necessidade de diálise. Além disso, o paciente fazia uso de clopidogrel 75 mg/dia, rosuvastatina 20 mg/dia e dapagliflozina 10 mg/dia para o tratamento de tromboembolismo pulmonar, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), respectivamente.

Exames laboratoriais dois anos após o início do tratamento evidenciaram diminuição ou normalização dos parâmetros bioquímicos e hormonais, como ilustrado na tabela 1.

DISCUSSÃO:

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a hipertensão arterial (HA) é responsável por mais de 50% das doenças cardiovasculares (DCV)⁶. No Brasil, segundo Ministério da Saúde, a patologia acomete mais de 30 milhões de indivíduos⁷. Contudo, apenas uma pequena porcentagem de pacientes com hipertensão atinge o nível ideal de pressão arterial devido ao subdiagnóstico

e tratamento inadequado de causas secundárias de hipertensão, tais como HP⁸.

Diversos estudos apontam que cerca de 20% dos pacientes com hipertensão arterial resistente apresentam hiperaldosteronismo primário^{9,10}. Além disso, grau menores de excesso de aldosterona, que não atendem aos critérios para o HP clássico, podem influenciar na resistência aos medicamentos anti-hipertensivos convencionais¹¹. Esse aumento de aldosterona pode estar ligada à obesidade, comorbidade frequente em pacientes com hipertensão arterial resistente¹². Assim, sugere-se que o acúmulo de gordura abdominal, mais comum em homens, pode liberar diretamente a aldosterona ou estimular indiretamente a liberação de secretagogos da mesma^{13,14}.

Ainda que haja uma alta prevalência relatada em estudos, os pacientes com hipertensão raramente são rastreados para o HP². Isso porque geralmente se apresenta como hipertensão normocalêmica, ficando a hipocalcemia presente em apenas 20% dos casos¹⁵. Sendo assim, faz-se necessário uma maior conscientização acerca do aldosteronismo primário e suas indicações de triagem na atenção primária e terciária, evitando um diagnóstico tardio que poderia precipitar em complicações e danos aos órgãos-alvo, com significativo impacto nos custos em saúde pública¹⁶. Em 2018, a HA foi o principal fator responsável por gastos (US\$ 523,7 milhões) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)¹.

Um estudo de metanálise realizado por Chen et.al (2011)¹⁷ demonstraram que um quinto dos pacientes com aldosteronismo primário sofre de metabolismo anormal da glicose. É relatado na literatura que níveis elevados de aldosterona plasmática podem levar à hipocalcemia, com conse-

quente redução da secreção de insulina e aparecimento de resistência à insulina¹⁸.

A abordagem diagnóstica do HP é realizada em três etapas: rastreamento, confirmação e diferenciação entre os subtipos. Dentre os critérios para rastreamento, incluem-se os pacientes com hipertensão e hipocalemia espontânea ou provocada por diuréticos, aqueles resistentes aos tratamentos habituais ou com tumor abdominal. O rastreamento deve ser feito a partir da dosagem de atividade de renina plasmática (ARP), concentração plasmática de aldosterona e cálculo da relação aldosterona/APR (RAR), com correção anterior da hipocalemia^{4,5}. Para evitar resultados falso-negativos, diuréticos e espironolactona devem ser suspensos por 4 a 6 semanas com antecedência¹⁹.

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹, o encontro de RAR ≥ 30 com aldosterona sérica > 15 ng/dl é sugestivo de HP, necessitando de prosseguimento na investigação. No caso acima relatado, a associação desses critérios com a hipertensão arterial resistente e hipocalemia remete ao hiperaldosteronismo primário como principal hipótese diagnóstica.

Em estudo realizado na Itália com 1672 indivíduos com hipertensão, um total de 5,9% dos pacientes tinha HP, sendo que destes 64,6% tinham HAB. Paralelamente a isso, o estudo relata que a prevalência de HP é amplamente subestimada nessa população²⁰. Nesse sentido, a utilização mais abrangente dos testes de triagem seria mais eficiente para captação desses pacientes, de forma a garantir um diagnóstico mais precoce²¹.

A confirmação do caso pode ser realizada através de testes de supressão em que a ausência de resposta da aldosterona

na serve para comprovar a autonomia da sua secreção. Entre os testes utilizados, incluem-se a sobrecarga oral de sódio, opção de escolha no caso retratado, além de infusão de solução salina, administração oral de fludrocortisona ou furosemida intravenosa, ou o teste do captopril^{2,4,5}.

Após diagnóstico, faz-se necessária a realização de tomografia computadorizada (TC) de cortes finos ou ressonância magnética, para diferenciar hiperplasia de adenoma e para excluir grandes massas adrenais compatíveis com carcinoma. Outro exame utilizado para diferenciação entre APA e HAB é o cateterismo de veias adrenais, cuja finalidade é a coleta simultânea de aldosterona e cortisol para identificar a origem da secreção de aldosterona. O teste postural é um procedimento não invasivo também útil na diferenciação entre APA e HAB^{2,4,5}.

Em relação ao tratamento, a melhor escolha para aqueles com adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia da adrenal unilateral é a remoção cirúrgica da adrenal através de uma abordagem laparoscópica. Após uma adrenalectomia unilateral, a maioria dos pacientes experimenta a correção da hipocalemia e uma melhora moderada na pressão arterial. No estudo coorte de Hannon et.al (2017), boa parte dos pacientes (94%) obtiveram benefício clínico, com melhorias significativas no controle da pressão arterial, normalização do potássio sérico, níveis plasmáticos de renina e aldosterona plasmática e redução ou eliminação da terapia anti-hipertensiva após adrenalectomia unilateral²².

Para aqueles que não podem se submeter a cirurgia ou possuem hiperplasia adrenal bilateral, os antagonistas mineralocorticóides, como espironolactona

ou eplerenona, são uma opção viável. Um estudo randomizado avaliou o efeito anti-hipertensivo da espironolactona *versus* eplerenona em pacientes com hiperaldosteronismo primário, e descobriu que a espironolactona foi mais eficaz no controle da pressão arterial^{9,23}. Além disso, outros medicamentos anti-hipertensivos podem ser continuados conforme necessário para otimizar o controle da pressão arterial.

CONCLUSÃO:

O caso clínico demonstra que a presença de hipertensão arterial resistente deve ser acompanhada de uma investigação detalhada das causas secundárias, permitindo o diagnóstico e tratamento precoces. Nos casos de hiperaldosteronismo primário (HP) unilateral, a cirurgia é a opção preferida, apresentando bons resultados no controle da pressão arterial desses pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516–658.
- Buffolo F, Monticone S, Tetti M, Mulatero P. Primary aldosteronism in the primary care setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(3):155–9.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 8];101(5):1889–916. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934393/>
- Capecetti JT, Barbosa RR, Cestari PF, Peres GMTLSR, Ibañez TLP, Gonzaga CC, et al. Hiperaldosteronismo primário: diagnóstico e complicações clínicas. *Cardiol.br.* 2009.
- Vilar L, et al. *Endocrinologia clínica* - 6. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- Paho.org. [cited 2023 Feb 8]. Available from: <https://www.paho.org/pt/campanhas/dia-mundial-da-hipertensao-2022>.
- Hipertensão arterial: hábitos saudáveis ajudam na prevenção e no controle da doença [Internet]. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. [cited 2023 Feb 8]. Available from: <https://aps.saude.gov.br/noticia/12076>.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32(17):2143–52.
- Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, 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;29(5):980–90.
- Cobb A, Aeddula NR. Primary Hyperaldosteronism. StatPearls Publishing; 2022.
- Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 8];168(11):1159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541823/>
- Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, Li P, Oparil S, Calhoun DA. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2016;68(4):995–1003.
- Huby A-C, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, Bollag WB, Filosa JA, et al. Adi-

- pocyte-derived hormone Leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis. *Circulation*. 2015;132(22):2134–45.
14. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res*. 2019;124(7):1061–70.
 15. Buffolo F, Monticone S, Tetti M, Mulatero P. Primary aldosteronism in the primary care setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2018;25(3):155–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/med.0000000000000408>
 16. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: Changing definitions and new concepts of physiology and pathophysiology both inside and outside the kidney. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1327–84.
 17. Chen W, Li F, He C, Zhu Y, Tan W. Elevated prevalence of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2014;183(2):283–91.
 18. Reungjui S, Pratipanawatr T, Johnson RJ, Nakagawa T. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal disease? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008 17(5):470–6.
 19. Santana LS, Guimaraes AG, Almeida MQ. Pathogenesis of primary aldosteronism: Impact on clinical outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:927669.
 20. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811–20.
 21. Lim YY, Shen J, Fuller PJ, Yang J. Current pattern of primary aldosteronism diagnosis: Delayed and complicated. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(10):712–8.
 22. Hannon MJ, Sze WC, Carpenter R, Parvanta L, Matson M, Sahdev A, et al. Clinical outcomes following unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *QJM*. 2016;110(5):hcw194.
 23. Bioletto F, Bollati M, Lopez C, Arata S, Procopio M, Ponzetto F, et al. Primary aldosteronism and resistant hypertension: A pathophysiological insight. *Int J Mol Sci*. 2022 [cited 2023 Feb 8];23(9):4803.

Contribuição dos autores:

G.P.S: Contribuição na redação e na interpretação dos dados.

M.V.C: Participação na redação da versão preliminar.

C.A.M: Participação na revisão e aprovação da versão final.

Autor Correspondente:

Gabriele Paiva Santos

gabrieleps17@gmail.com

Recebido: 31/05/2023

Aprovado: 22/08/2023

Editor: Prof. Dr. Felipe Villela Gomes
