

HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE POR HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO: UMA REVISÃO LITERÁRIA

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION DUE TO PRIMARY HYPERALDOSTERONISM: A LITERATURE REVIEW

Marianna Huguenin Cervantes¹
Maria Eduarda de Miranda Lins²
Thaís Dilze Varginha Gomes³
Larissa Cascardo Evangelista⁴
Edson Duarte Lira Filho⁵

RESUMO: A hipertensão arterial resistente (HAR) se dá pela permanência da pressão arterial elevada, mesmo após modificações no estilo de vida e o uso de três anti-hipertensivos de classes diferentes. Uma de suas causas pode decorrer do hiperaldosteronismo primário (HAP), que é caracterizado pelo aumento inadequado da produção de aldosterona, independentemente do sistema renina-angiotensina., o que leva a danos cardiovasculares, hipertensão e desequilíbrios eletrolíticos. Essa comorbidade, após ser devidamente identificada, apresenta potencial de tratamento e cura, tendo essas medidas um papel crucial na redução das complicações associadas à hipertensão. Um diagnóstico preciso é essencial para intervenções terapêuticas específicas, melhorando não apenas o controle da pressão arterial, mas também os desfechos cardiovasculares adversos.

Palavras-chave: Hipertensão Resistente. Hiperaldosteronismo. Hipertensão arterial sistêmica.

ABSTRACT: Resistant arterial hypertension (RAH) occurs when elevated blood pressure persists despite lifestyle modifications and the use of three different classes of antihypertensive medications. One of its causes may stem from primary hyperaldosteronism (PHA), characterized by inappropriately elevated aldosterone production independent of the renin-angiotensin system. This leads to cardiovascular damage, hypertension, and electrolyte imbalances. Once properly identified, this comorbidity has the potential for treatment and cure, with these measures playing a crucial role in reducing complications associated with hypertension. Accurate diagnosis is essential for specific therapeutic interventions, improving not only blood pressure control but also adverse cardiovascular outcomes.

Keywords: Resistant Hypertension. Hyperaldosteronism. Systemic Arterial Hypertension.

¹Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos.

²Acadêmica de Medicina da Faculdade Souza Marques.

³Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora.

⁴Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos.

⁵ Médico pela Universidade Potiguar.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica que se caracteriza pela elevação persistente da pressão arterial (PA), com valores sistólicos iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou diastólicos iguais ou superiores a 90 mmHg, medida corretamente em pelo menos duas ocasiões distintas, na ausência de medicamentos anti-hipertensivos. Apesar de geralmente ser assintomática, a HA pode causar alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos, tornando-se o principal fator de risco modificável com associação independente e linear para doenças cardiovasculares, doença renal crônica e morte prematura. Adicionalmente, a HA exerce um impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos devido às complicações em órgãos-alvo, tanto fatais quanto não fatais. [9]

A forma primária ou essencial de HA abrange a grande maioria dos casos, representando cerca de 90%. Sua fisiopatologia é multifatorial e depende da interação entre fatores genéticos, ambientais (como dieta não saudável, consumo excessivo de sódio, sobrepeso/obesidade, sedentarismo) e sociais (como ocupação, nível socioeconômico-cultural e acesso ao sistema de saúde). [8]

A hipertensão arterial resistente (HAR) é diagnosticada quando a PA permanece acima das metas recomendadas, mesmo com uma estratégia terapêutica que envolve modificações no estilo de vida e o uso de três anti-hipertensivos de diferentes classes com ações sinérgicas, em doses máximas recomendadas ou toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético tiazídico. Quando são necessários quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos para controlar a PA, o paciente é considerado hipertenso resistente, porém controlado. [3]

A HAR representa um desafio clínico comum enfrentado tanto por profissionais de atenção primária quanto por especialistas [8]. Identificar os pacientes com HAR é crucial, uma vez que eles apresentam uma maior incidência de danos aos órgãos-alvo e um risco significativamente maior de eventos cardiovasculares, fatais e não fatais, em comparação com pacientes hipertensos não resistentes. A abordagem apropriada requer não apenas a exclusão da pseudo-resistência, mas também a detecção de comorbidades, lesões nos órgãos-alvo, fatores de risco cardiovasculares adicionais e a possível identificação de causas secundárias potencialmente reversíveis da hipertensão.[8-9]

O hiperaldosteronismo primário (HAP) refere-se a um conjunto de distúrbios nos quais a produção de aldosterona está elevada de maneira inadequada, de forma relativamente

independente do sistema renina-angiotensina e não suscetível à supressão pelo aumento do aporte de sódio. Essa produção inadequada de aldosterona resulta em danos cardiovasculares, supressão da renina plasmática, hipertensão, retenção de sódio e excreção prolongada e intensa de potássio, podendo levar à hipocalcemia. As causas mais comuns do HP incluem adenoma adrenal, hiperplasia adrenal unilateral ou bilateral, e, em casos raros, alterações genéticas, como no hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoide. Essa condição, sendo uma causa tratável da HAS com abordagem clínica específica guiada por mecanismos fisiopatológicos e até mesmo curativa, desempenha um papel essencial na redução das complicações associadas a essa doença. [1-3]

DISCUSSÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, uma PA sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou uma PA diastólica igual ou superior a 90 mmHg, medida de maneira adequada em pelo menos duas ocasiões distintas, na ausência de tratamento anti-hipertensivo. Esta condição, frequentemente assintomática, pode resultar em alterações estruturais e/ou funcionais nos órgãos-alvo, como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos. [8]

A hipertensão arterial representa o principal fator de risco modificável, com uma associação independente e linear para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doença renal crônica e morte prematura. Além disso, ela exerce um impacto significativo nos custos médicos e socioeconômicos devido às complicações em órgãos-alvo, sejam elas fatais ou não fatais. [8]

A hipertensão arterial resistente (HAR) é caracterizada pela persistência da pressão arterial acima das metas recomendadas, mesmo com o uso de três anti-hipertensivos pertencentes a diferentes classes. Essa abordagem inclui um bloqueador do sistema renina-angiotensina, como um inibidor da enzima conversora da angiotensina ou um bloqueador do receptor de angiotensina, um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada e um diurético tiazídico de longa ação. Esses medicamentos devem ser administrados em doses máximas preconizadas e toleradas, seguindo uma frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão ao tratamento. [7-9]

A hipertensão arterial resistente representa uma crescente preocupação em termos de saúde pública. Embora sua prevalência exata seja desconhecida, estudos populacionais indicam que a HAR não é uma ocorrência rara, podendo afetar até 20% a 30% dos pacientes

hipertensos, dependendo da população estudada e do nível de triagem médica. Adicionalmente, acredita-se que essa prevalência possa aumentar significativamente devido ao envelhecimento da população, às altas taxas de obesidade, diabetes mellitus e apneia obstrutiva do sono, bem como aos hábitos de vida não saudáveis, como a ingestão excessiva de sal na dieta. [8-9]

A aplicação de uma técnica adequada para a medição da pressão arterial no consultório é crucial para o diagnóstico preciso da hipertensão arterial resistente. Dentre as precauções a serem observadas, destacam-se: proporcionar ao paciente um ambiente confortável e silencioso por pelo menos 5 minutos antes das medições; assegurar que o indivíduo não tenha praticado atividades físicas na última hora, não tenha ingerido bebidas alcoólicas, café ou alimentos, e não tenha fumado nos últimos 30 minutos. Além disso, é fundamental utilizar um manguito apropriado para a circunferência do braço e realizar, no mínimo, três medidas com intervalos de 1 a 2 minutos no membro de referência. [8]

A mensuração da PA fora do consultório é essencial para confirmar o diagnóstico de HAR e pode ser obtida por meio da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) ou da Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA), respeitando suas indicações e limitações. A hipertensão do avental branco é o principal diagnóstico diferencial, caracterizada por elevação da PA no consultório, mas valores normais fora dele. Estudos indicam que o efeito do avental branco é tão comum em pacientes com HAR quanto na população hipertensa em geral, com uma prevalência entre 20% a 30%. Além disso, as medições obtidas pela MAPA ou por monitoramento domiciliar da PA têm maior correlação com desfechos cardiovasculares desfavoráveis do que as medidas casuais da PA. [8]

A hipótese de pseudo-resistência deve ser descartada com base na boa adesão ao tratamento pelo paciente e nos resultados da MAPA ou MRPA. Uma vez afastada a pseudo-resistência, é necessário investigar causas que contribuem para a resistência ao tratamento, como obesidade e o uso de determinados medicamentos, além de avaliar a presença de etiologias secundárias de hipertensão, conforme a suspeita clínica. Entre as medicações associadas ao aumento da pressão arterial, destacam-se anti-inflamatórios não hormonais, contraceptivos orais, simpatomiméticos (como descongestionantes nasais, inibidores do apetite e cocaína), quimioterápicos, antidepressivos, eritropoietina, imunossupressores e álcool. [8]

As causas secundárias de hipertensão são mais comuns em pacientes hipertensos resistentes do que naqueles não resistentes. A apneia obstrutiva do sono é a causa mais

prevalente (80%), seguida pelo hiperaldosteronismo (6-23%), estenose da artéria renal como causa renovascular (2,5-20%) e doença do parênquima renal (2 a 10%). A investigação de alterações da função tireoidiana (1-3%) também é justificada. [8]

A identificação da hipertensão arterial secundária é crucial, pois os indivíduos afetados estão sob maior risco cardiovascular e renal, apresentando maior impacto nos órgãos-alvo devido aos níveis mais elevados e sustentados de pressão arterial, bem como à ativação de mecanismos hormonais e moleculares. O paciente pode manifestar outros sinais e sintomas que sugerem uma etiologia específica de hipertensão secundária. Sonolência diurna, relatos de roncos e pausas respiratórias indicam apneia obstrutiva do sono. Uma história de doença aterosclerótica periférica ou coronariana, associada ou não a um sopro abdominal, aumenta a probabilidade de estenose da artéria renal. A hipertensão lábil, associada a palpitações e/ou diaforese, sugere a possibilidade de feocromocitoma. Portanto, além de considerar as causas mais prevalentes do ponto de vista epidemiológico, é recomendado realizar a investigação levando em consideração indícios da história clínica, exame físico ou exames complementares do paciente. [9]

Considerado no passado como um tipo raro de HASec (prevalência na ordem de 1%), atualmente, julga-se que o hiperaldosteronismo pode chegar até 22% em populações com HAR. O adenoma da suprarrenal é a causa mais frequente, sendo a hiperplasia uni ou bilateral menos detectadas. Carcinomas, apesar de infrequentes, ou formas genéticas, também podem ser responsáveis pela instalação da doença. [9]

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é caracterizado pelo aumento dos níveis de aldosterona tanto no plasma quanto na urina, supressão da atividade plasmática da renina (APR), hipertensão arterial sistêmica, hipocalemia e alcalose metabólica. [3-7]

Estimativas de prevalência do HAP, baseadas no critério diagnóstico de hipocalemia, indicam uma presença da síndrome entre 0,05% e 2% na população de hipertensos. Contudo, a partir de 1990, com a adoção da relação aldosterona/APR como método de triagem para o HAP em vários centros, a prevalência aumentou para valores superiores a 12%. [3-7]

Dada a projeção de um aumento de aproximadamente 60% na prevalência da hipertensão arterial sistêmica (HAS) até 2025, o que representa que 30% da população mundial será hipertensa, torna-se crucial determinar a prevalência do HAP. Esta condição é uma causa de HAS que pode ser tratada clinicamente de forma específica, orientada por mecanismos fisiopatológicos e, em alguns casos, até curada, contribuindo assim para a redução das complicações associadas a essa doença. [3]

Acredita-se que, ao ser corretamente aplicada à população de hipertensos, essa nova estratégia possa identificar pelo menos um entre dez indivíduos como portador de HAP. [3-7]

Na realização do diagnóstico, todos os portadores de HAR (não apenas aqueles que apresentem hipocalemia) devem ser avaliados quanto à ocorrência de hiperaldosteronismo. A triagem inclui avaliação da razão aldosterona plasmática (expressa em ng/dL) pela atividade de renina plasmática (expressa ng/mL/h) (AP/ARP). Esse método tem grande sensibilidade, mas pode apresentar resultados falso-positivos. Desse modo, recomenda-se utilizar como valores mínimos de AP e de ARP, respectivamente, 15 ng/dL e 0,5 ng/mL/h. Se a razão AP/ARP for ≥ 100 , o diagnóstico será de hiperaldosteronismo; valores < 20 a 30 indicam baixa probabilidade; e valores entre esses extremos detectam “potenciais portadores” dessa condição. Nesse último caso, testes para avaliação do eixo renina-aldosterona (prova de infusão de volume, caminhada, uso de diuréticos) podem ser realizados. [1-4]

Para identificação de adenomas ou hiperplasia na suprarrenal por imagem, usa-se a tomografia ou a ressonância magnética. A ausência de um tumor visível à tomografia não exclui um microadenoma, daí a importância da procura de um excesso na produção de aldosterona. Imagens funcionais, obtidas pela cintilografia de adrenal, podem ser úteis na detecção dos adenomas, podendo diferenciá-los das hiperplasias nodulares em até 90% dos casos. A coleta de amostra de sangue na veia suprarrenal pode ser utilizada para confirmar a lateralização na secreção de aldosterona e a presença de adenoma unilateral. [9]

É importante destacar que os portadores de hiperaldosteronismo primário apresentam uma taxa elevada de morbidade e mortalidade cardiovascular em comparação com pacientes com hipertensão primária, mesmo quando os níveis de pressão arterial são semelhantes. Uma meta-análise abrangendo 31 estudos, com 3.838 pacientes com hiperaldosteronismo primário e 9.284 pacientes com hipertensão essencial, revelou que aqueles com adenomas produtores de aldosterona e hiperplasia adrenal bilateral têm um risco aumentado de eventos como acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. O que evidencia a real necessidade de um diagnóstico e tratamento precoce. [4]

A regulação da pressão arterial é amplamente controlada pelos nervos simpáticos, que estão constantemente ativos e influenciam o tônus simpático no coração, vasos sanguíneos e rins. A desativação de regiões específicas do sistema nervoso central resulta

em uma rápida redução da atividade dos nervos simpáticos renais, resultando em uma queda subsequente da pressão arterial e efeitos marcantes em modelos experimentais de hipertensão essencial. A inervação simpática renal desempenha um papel crucial em todos os aspectos da fisiologia renal, sendo que a hiperatividade simpática renal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da hipertensão. [6]

A aldosterona, por meio da ativação dos receptores mineralocorticoides, está relacionada à resistência insulínica e à disfunção endotelial; conseqüentemente, ela participa do desenvolvimento da síndrome metabólica e das lesões CV e renais associadas ao quadro de HAR. Assim, o bloqueio desses receptores mineralocorticoides promove melhora da disfunção endotelial e contribui para melhor resposta ao tratamento da HAR e das LOA. [9]

A aldosterona, ao ativar os receptores mineralocorticoides, está associada à resistência à insulina e disfunção endotelial, desempenhando um papel no desenvolvimento da síndrome metabólica e das lesões cardiovasculares e renais associadas à HAR. Dessa forma, o bloqueio desses receptores mineralocorticoides não apenas melhora a disfunção endotelial, mas também contribui para uma resposta mais eficaz ao tratamento da HAR e das lesões nos órgãos-alvo. [9]

Para identificar adenomas ou hiperplasia adrenal, são utilizadas tomografia ou ressonância magnética. A ausência de um tumor visível à tomografia não exclui a possibilidade de um microadenoma, justificando a busca por excesso na produção de aldosterona. Imagens funcionais, como a cintilografia de adrenal, podem ser úteis na detecção de adenomas, distinguindo-os de hiperplasias nodulares em até 90% dos casos. A coleta de amostras de sangue na veia suprarrenal pode ser usada para confirmar a lateralização na secreção de aldosterona e a presença de adenoma unilateral. [9]

O tratamento dos indivíduos com hiperaldosteronismo primário é determinado pela etiologia identificada. Em casos de adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia adrenal unilateral, a ressecção cirúrgica é geralmente eficaz na correção da produção excessiva de aldosterona e da perda de potássio. A resposta da pressão arterial ao tratamento cirúrgico pode variar. Nas hiperplasias, o bloqueio dos receptores de aldosterona é benéfico. [8-9]

CONCLUSÃO

A análise de pacientes suspeitos de Hipertensão Arterial Resistente (HAR) deve se concentrar na confirmação da verdadeira resistência ao tratamento, na documentação de

lesões nos órgãos-alvo e na identificação das causas que contribuem para essa resistência, incluindo as causas secundárias de hipertensão.

O hiperaldosteronismo primário emerge como uma das principais razões para a hipertensão arterial secundária, embora, apesar dos avanços na compreensão de sua fisiopatologia, essa condição clínica permaneça subdiagnosticada. Um diagnóstico preciso possibilita intervenções terapêuticas específicas, proporcionando melhorias significativas não apenas no controle da pressão arterial, mas também nos desfechos adversos cardiovasculares associados a essa condição clínica.

Este estudo visa destacar a importância da triagem de pacientes com perfil clínico sugestivo de hipertensão arterial secundária, utilizando de maneira racional os recursos disponíveis para esse fim.

REFERÊNCIAS

1. CAPELETTI, J. et al. CASO CLÍNICO 65. Rev Bras Hipertens, v. 16, n. 1, p. 65-68, 2009.
2. DRAGER, L. F.; KRIEGER, J. E.. A genética das síndromes hipertensivas endócrinas. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, n. 5, p. 659-665, out. 2004.
3. FONTES, M. A. P. et al.. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension: where do we stand after more than a decade. Brazilian Journal of Nephrology, v. 42, n. 1, p. 67-76, jan. 2020.
4. Francishetti EA, Abreu VG. Investigações diagnósticas em hipertensão arterial - hiperaldosteronismo. In: Sociedade Brasileira de Cardiologia. I.II Hipertensão arterial: programa de educação continuada. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2002. p. 6-7.
5. Kater CE. Hiperaldosteronismo primário: novas tendências. Rev Bras Hipertens., 2002; 9: 165-73
6. MUXFELDT, E. S.; CHEDIER, B.; RODRIGUES, C. I. S.. Resistant and refractory hypertension: two sides of the same disease?. Brazilian Journal of Nephrology, v. 41, n. 2, p. 266-274, abr. 2019.
7. Precoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019; 113(4):787-891.

8. Resende, A. L., Rosa, L. H. P. de S., Carvalho, R. P. de, Santos, L. da R., & Menezes Junior, A. da S. (2023). Hipertensão arterial resistente por hiperaldosteronismo primário: relato de caso. *Revista De Medicina*, 102(3), e-202568. <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i3e-202568>

9. YUGAR-TOLEDO, J. C. et al.. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 3, p. 576–596, mar. 2020.