

CAPÍTULO 20

ARTIGO DE REVISÃO

FENOTIPAGEM E INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICA DAS ETIOLOGIAS ENDÓCRINAS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL: DA TRIAGEM BIOQUÍMICA À TERAPIA DE PRECISÃO

Autor Principal

Ivy Sales de Toledo

Coautores

Armando Elias Chamma

Tibério José Lopes de Alencar

Armando Pereira Martins Filho

Gisela Correa Lara

Otávio Tenorio de Farias

Ney Carter do Carmo Borges Junior

Resumo A investigação sistemática das etiologias endócrinas na hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa um marco na transição da medicina empírica para a fenotipagem de precisão, permitindo identificar causas secundárias em até 15% dos pacientes. O hiperaldosteronismo primário (HAP) destaca-se como a causa mais prevalente, atingindo cerca de 20% dos indivíduos com hipertensão resistente, e caracteriza-se pela secreção autônoma de aldosterona, que independe dos mecanismos reguladores do sistema renina-angiotensina. Esse excesso hormonal promove retenção hídrica, hipocalemia em casos selecionados e danos cardiovasculares desproporcionais. O rastreamento principal se refere à relação aldosterona-renina (ARR), cuja interpretação exige rigor técnico para reduzir interferências medicamentosas frequentes de anti-hipertensivos comuns, como betabloqueadores e diuréticos, que podem gerar resultados falsamente positivos ou negativos. A precisão diagnóstica evoluiu da tomografia computadorizada inicial — que apresenta limitações ao não diferenciar adenomas funcionantes de incidentalomas em pacientes acima de 40 anos — para o cateterismo de veias adrenais, consolidado como referência para lateralizar a secreção e guiar a conduta cirúrgica curativa. No espectro dos tumores cromafins, os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) exigem vigilância devido ao risco de crises hipertensivas fatais, sendo diagnosticados pela mensuração de metanefrinas plasmáticas ou urinárias com alta sensibilidade e validados por uma revolução genética que identifica mutações germinativas em até 40% dos casos. A síndrome de Cushing também contribuiu para a resistência vascular através da saturação da enzima 11β-HSD2 pelo excesso de cortisol, o que ativa receptores mineralocorticoides e mimetiza a ação da aldosterona. O futuro desse manejo aponta para a imagem funcional não invasiva, como o PET-CT utilizando o radiotraçador metomidato, que mapeia a atividade enzimática *in vivo* e promete revolucionar a localização de focos

secretórios ocultos. A transição para um modelo de cuidado integrado e multidisciplinar interrompe o ciclo de polifarmácia e dano orgânico acelerado, oferecendo a oportunidade vital de resolução definitiva da causa base da elevação tensional.

Palavras-chave: Hipertensão secundária; Hiperaldosteronismo primário; Feocromocitoma; Paraganglioma; Aldosterona.

1. A CARGA DA HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA E O DESAFIO ENDÓCRINO

A hipertensão arterial (HA) exerce um alto impacto na saúde pública, sendo responsável por milhões de óbitos anuais e uma carga expressiva de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs). Aproximadamente 30 a 40% da população adulta mundial é afetada por níveis pressóricos elevados, uma proporção que apresenta uma trajetória ascendente correlacionada ao envelhecimento populacional. No espectro clínico da HA, as formas secundárias surgem como um desafio de precisão diagnóstica, sendo as causas renovasculares, as nefropatias parenquimatosas e os distúrbios adrenais as etiologias mais frequentes.

O interesse clínico nas causas endócrinas reside na potencialidade de resolução definitiva do quadro hipertensivo ou, ao menos, na implementação de uma terapia farmacológica dirigida. O hiperaldosteronismo primário (HAP) destaca-se como a causa mais comum de HA secundária, podendo estar presente em até 10% de todos os hipertensos. Por outro lado, condições como a síndrome de Cushing e os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) são consideravelmente mais raras, afetando menos de 0,5% dos pacientes. A vigilância constante por parte do profissional é essencial, considerando que o diagnóstico tardio perpetua o descontrole tensional e agrava o dano em órgãos-alvo.

2. DEFINIÇÃO E DINÂMICA EPIDEMIOLÓGICA DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é definido fisiopatologicamente por uma secreção autônoma e inadequada de aldosterona, que opera de forma independente da ingestão de sódio, da calemia e dos mecanismos reguladores do sistema renina-angiotensina. Esta hipersecreção hormonal desencadeia uma cascata de eventos que inclui a retenção de sódio e água, a expansão do volume extracelular, o aumento da excreção renal de potássio e, em casos mais acentuados, o desenvolvimento de hipocalemia.

A prevalência estimada de 10% apresenta variações significativas na literatura, refletindo diferenças nos critérios diagnósticos e nos perfis populacionais estudados. Em centros de referência, a proporção de pacientes diagnosticados com HAP pode variar entre 10 e 18%, enquanto na atenção primária esse índice

situa-se em torno de 5,9%. Considera-se que a prevalência do HAP aumenta progressivamente com a gravidade da hipertensão, atingindo aproximadamente 20% em coortes de pacientes com hipertensão arterial resistente. Além disso, acredita-se que os números atuais estejam subestimados devido à complexidade inerente ao processo diagnóstico e à subjetividade na definição de pontos de corte biológicos.

3. ESTRATÉGIAS DE RASTREIO: QUEM DEVE SER INVESTIGADO?

De acordo com as diretrizes europeias e francesas, a investigação para HAP deve ser fundamentada em critérios clínicos, biológicos e radiológicos específicos. A triagem sistemática é recomendada nas seguintes condições:

- **Hipertensão resistente** – definida pela persistência de PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg mesmo com o uso de três classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas, incluindo diuréticos, bloqueadores do SRA e bloqueadores dos canais de cálcio;
- **Hipertensão de grau 3** – níveis de PAS \geq 180 mmHg ou PAD \geq 110 mmHg;
- **Hipertensão de grau 2** – especialmente em casos de refratariedade ao tratamento inicial;
- **Início precoce** – hipertensão diagnosticada antes dos 40 anos de idade;
- **Distúrbios eletrolíticos** – presença de hipocalcemia, seja ela espontânea ou induzida por diuréticos;
- **Achados radiológicos** – presença de incidentaloma adrenal;
- **Histórico e complicações** – antecedentes familiares de hipertensão, fibrilação atrial sem causa estrutural óbvia, acidente vascular cerebral (AVC) precoce ou danos renais/cardiovasculares desproporcionais à gravidade da HA.

MITOS NO DIAGNÓSTICO DO HAP

Um erro comum na prática clínica é descartar o HAP baseando-se apenas na calcemia normal ou na ausência de nódulos adrenais em exames de imagem convencionais. Dados demonstram que cerca de **60% dos pacientes com HAP são normocalêmicos** e que até **50% dos pacientes confirmados apresentam glândulas adrenais morfológicamente normais** na tomografia computadorizada. Portanto, o rastreamento bioquímico deve ser priorizado mesmo diante de exames de imagem e eletrólitos inicialmente tranquilos.

4. COMPARAÇÃO DAS CAUSAS ENDÓCRINAS COMUNS DE HAS

A tabela abaixo resume as principais características das etiologias endócrinas.

Condição	Prevalência Estimada	Mecanismo Primário	Características Clínicas Sugestivas
Hiperaldosteronismo Primário (HAP)	~10%	Secreção autônoma de aldosterona	HA resistente, hipocalcemia (40%), FA, incidentaloma adrenal.
Feocromocitoma e Paraganglioma (PPGL)	<0,5%	Hipersecreção de catecolaminas	Tríade clássica (cefaleia, sudorese, palpitação), HA paroxística.
Síndrome de Cushing	<0,5%	Hipercortisolismo endógeno	Obesidade central, estrias púrpuras, fraqueza muscular, diabetes.
Acromegalia	Rara	Excesso de GH / IGF-1	Prognatismo, crescimento de extremidades, face retangular.

5. A RELAÇÃO ALDOSTERONA-RENINA (ARR)

O diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo primário (HAP) fundamenta-se na demonstração da secreção autônoma de aldosterona, que ocorre concomitantemente à supressão da atividade da renina plasmática. A ferramenta de triagem amplamente aceita é a relação aldosterona-renina (ARR). Este parâmetro é superior à mensuração isolada da calemia ou da aldosterona, pois integra as duas variáveis do eixo hormonal, permitindo identificar casos de secreção inapropriada mesmo quando os níveis absolutos de aldosterona situam-se dentro da faixa de normalidade estatística.

A sensibilidade da ARR é elevada, mas a sua interpretação exige um rigor metodológico extremo. A coleta deve ser realizada preferencialmente pela manhã, após o paciente estar de pé por pelo menos duas horas e sentado por 5 a 15 minutos. É importante que os níveis de potássio sérico estejam normalizados antes da coleta, uma vez que a hipocalcemia exerce um efeito inibitório direto sobre a secreção de aldosterona pela zona glomerulosa da adrenal, o que pode resultar em falsos-negativos (ARR artificialmente baixa). Além disso, a ingestão de sódio deve

ser normossódica, evitando restrições que poderiam estimular a renina e mascarar a autonomia da aldosterona.

6. IMPACTO DOS MEDICAMENTOS NO EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Um dos maiores obstáculos à precisão diagnóstica no rastreamento das causas endócrinas é a interferência de medicamentos anti-hipertensivos comuns sobre os níveis de renina e aldosterona. Quase todas as classes farmacológicas utilizadas no manejo da hipertensão arterial (HA) exercem algum efeito modulador sobre o eixo neuro-hormonal, podendo elevar ou suprimir artificialmente os componentes da ARR.

Os betabloqueadores, por exemplo, inibem a liberação de renina mediada pelos receptores beta-1 nas células justaglomerulares, o que pode elevar a relação ARR e gerar resultados falsamente positivos. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e os diuréticos tiazídicos, por sua vez, estimulam a produção de renina através da redução da pressão de perfusão renal ou da depleção de volume, o que tende a reduzir a ARR, podendo gerar resultados falsamente negativos em pacientes com HAP leve. O desafio clínico reside na necessidade de equilibrar a segurança cardiovascular do paciente com a necessidade de um *washout* para garantir a fidedignidade dos testes bioquímicos.

MANEJO FARMACOLÓGICO PRÉ-DIAGNÓSTICO

Em pacientes com hipertensão severa, a suspensão total da medicação para a realização do rastreamento é frequentemente inviável e perigosa. A estratégia recomendada consiste na substituição de drogas interferentes por agentes de impacto mínimo sobre o eixo renina-aldosterona, como os **bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos (ex: anlodipina)** e os **alfa-bloqueadores (ex: doxazosina)**. Os antagonistas de receptores mineralocorticoides (espironolactona e eplerenona) devem ser obrigatoriamente suspensos por, no mínimo, **4 a 6 semanas** antes da coleta, dada a sua interferência direta e prolongada na dinâmica da aldosterona.

7. PROTOCOLOS DINÂMICOS E TESTES DE CONFIRMAÇÃO

Quando o rastreamento inicial por meio da ARR resulta em valores suspeitos ou inconclusivos, a confirmação diagnóstica do HAP exige a realização de testes dinâmicos de supressão. Estes testes visam demonstrar que a secreção de aldosterona permanece elevada mesmo diante de estímulos que deveriam fisiologicamente suprimir a sua produção, como a expansão aguda ou crônica do volume intravascular.

Os dois protocolos mais validados são o teste de infusão salina intravenosa e o teste de supressão com fludrocortisona. No teste de infusão salina, o paciente recebe 2 litros de solução fisiológica 0,9% ao longo de 4 horas. Em indivíduos normais, a expansão de volume suprime os níveis de aldosterona plasmática para valores inferiores a 5 ng/dL. Níveis acima de 10 ng/dL após a infusão são altamente sugestivos de autonomia secretória. Já o teste da fludrocortisona, considerado por muitos como referência, envolve a administração do corticoide associada a uma dieta rica em sódio por 4 dias, exigindo monitoração rigorosa do potássio e da pressão arterial em ambiente hospitalar ou ambulatorial. A tabela 2 reforça o impacto das principais classes anti-hipertensivas nos parâmetros bioquímicos do HAP especializado.

Tabela 2 – Interferência medicamentosa nos níveis de renina e aldosterona

Classe Medicamentosa	Efeito na Renina	Efeito na Aldosterona	Impacto na ARR (Razão)	Efeito no Diagnóstico
Betabloqueadores	Queda acentuada	Queda leve	Elevação	Falso-Positivo
IECA / BRA	Elevação	Queda	Queda	Falso-Negativo
Diuréticos Tiazídicos	Elevação	Variável	Queda	Falso-Negativo
Bloq. Canais de Cálcio	Elevação leve	Queda leve	Queda/Neutro	Mínimo
Antag. Aldosterona	Elevação	Elevação (rebote)	Queda	Falso-Negativo
Alfabloqueadores	Neutro	Neutro	Neutro	Nenhum (Ideal)

8. IMAGEM ADRENAL

Uma vez confirmado o diagnóstico bioquímico de hiperaldosteronismo primário (HAP), o próximo passo consiste na diferenciação entre as duas formas principais da doença: o adenoma produtor de aldosterona (unilateral e passível de cura

cirúrgica) e a hiperplasia adrenal bilateral (que exige tratamento farmacológico crônico). A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução, com cortes finos (< 3 mm) e foco nas glândulas adrenais, é o exame de imagem inicial de escolha. A TC permite identificar nódulos macroscópicos, avaliar a morfologia das glândulas e descartar carcinomas adrenocorticais, que embora raros, apresentam um prognóstico reservado e exigem intervenção imediata.

A TC, no entanto, apresenta limitações intrínsecas significativas na distinção entre adenomas e hiperplasias. Pequenos adenomas produtores de aldosterona (muitas vezes menores que 1 cm) podem ser facilmente perdidos ou interpretados como glândulas normais. Por outro lado, com o envelhecimento populacional, a prevalência de incidentalomas adrenais não funcionantes aumenta, o que pode levar à identificação errônea de um nódulo inativo como a causa do HAP em um paciente que, na verdade, possui hiperplasia bilateral. Portanto, a anatomia revelada pela TC nem sempre corresponde à fisiologia secretória, tornando arriscada a decisão cirúrgica baseada exclusivamente em critérios radiológicos, especialmente em pacientes com mais de 35 a 40 anos.

9. CATETERISMO DE VEIAS ADRENAIS

Diante das incertezas da imagem convencional, o cateterismo de veias adrenais (AVS) consolida-se como o procedimento definitivo para a lateralização da secreção de aldosterona. O AVS consiste na coleta seletiva de sangue das veias adrenais direita e esquerda, simultaneamente à coleta de sangue periférico, para a dosagem de aldosterona e cortisol (utilizado como marcador de sucesso da cateterização). A comparação entre as razões aldosterona/cortisol de ambos os lados permite determinar se a produção hormonal é predominantemente unilateral ou bilateral.

A execução do AVS é tecnicamente exigente, dada a anatomia variável e o pequeno calibre das veias adrenais, particularmente a veia adrenal direita, que desemboca diretamente na veia cava inferior. Apesar da complexidade, o AVS é o único método capaz de evitar adrenalectomias desnecessárias em pacientes com hiperplasia bilateral ou garantir a cura em pacientes com adenomas ocultos à tomografia. O uso de estimulação com ACTH durante o procedimento é controverso, mas pode auxiliar na minimização da interferência do estresse e na amplificação do gradiente de cortisol, facilitando a interpretação dos resultados em centros de alta experiência.

A ARMADILHA DO INCIDENTALOMA ADRENAL

Em pacientes hipertensos com mais de 40 anos, a probabilidade de encontrar um nódulo adrenal não funcionante (incidentaloma) em uma TC realizada por qualquer outro motivo é de cerca de 4% a 7%. Se esse paciente também tiver HAP por hiperplasia bilateral, o profissional pode ser induzido a remover a adrenal que contém o nódulo visível, sem que isso resolva o hipercortisolismo ou a hipertensão. Por esse motivo, o **AVS é mandatório em pacientes com indicação cirúrgica**, a menos que o paciente seja jovem (< 35 anos) com um adenoma clássico unilateral e hipocalcemia grave.

10. PET-CT COM METOMIDATO E MEDICINA NUCLEAR

As limitações da TC e a natureza invasiva do AVS impulsionaram o desenvolvimento de técnicas de imagem funcional mais precisas. O PET-CT utilizando radiotraçadores específicos, como o 11C-metomidato, surge como uma alternativa promissora. O metomidato é um potente inibidor das enzimas 11 β -hidroxilase (CYP11B1) e aldosterona sintase (CYP11B2), apresentando alta afinidade pelo córtex adrenal. Quando utilizado com supressão prévia de dexametasona (para diminuir a captação relacionada ao cortisol), o 11C-metomidato PET-CT permite visualizar diretamente focos de produção excessiva de aldosterona.

Esta modalidade de medicina nuclear oferece a vantagem de ser não invasiva e capaz de identificar microadenomas que escapam à detecção pela TC convencional. Embora sua disponibilidade ainda seja restrita a grandes centros de pesquisa e o custo permaneça elevado, o PET-CT funcional representa o futuro da fenotipagem do HAP. A capacidade de mapear a atividade enzimática *in vivo* promete revolucionar o manejo terapêutico, permitindo uma seleção de pacientes para cirurgia com uma precisão anteriormente inalcançável sem a necessidade de cateterismo venoso. As vantagens e limitações dos métodos utilizados para diferenciar os subtipos de HAP são encontradas na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparativo das modalidades de localização no HAP

Método de Localização	Sensibilidade / Especificidade	Vantagens Principais	Limitações e Riscos
TC de Adrenais	Moderada para adenomas > 1cm.	Amplamente disponível; não invasiva; avalia anatomia.	Não diferencia adenomas de incidentalomas; falha em microadenomas.

Método de Localização	Sensibilidade / Especificidade	Vantagens Principais	Limitações e Riscos
RM de Adrenais	Similar à Tomografia.	Sem radiação ionizante; melhor para diferenciar tecidos.	Custo elevado; sem benefício funcional sobre a TC.
Cateterismo (AVS)	Padrão-ouro (> 90%).	Define lateralização funcional; guia a cirurgia.	Invasivo; tecnicamente difícil; risco de rotura venosa (raro).
PET-CT Metomidato	Alta em estudos iniciais.	Funcional e não invasivo; identifica microadenomas.	Baixa disponibilidade; meia-vida curta do isótopo (11C).
Cintilografia NP-59	Baixa a Moderada.	Histórico de uso funcional.	Exige supressão longa; baixa resolução espacial; pouco utilizada hoje.

11. FEOCROMOCITOMAS E PARAGANGLIOMAS (PPGL)

Embora representem uma fração reduzida das causas de hipertensão arterial (menos de 0,5%), os feocromocitomas e paragangliomas (PPGL) possuem uma relevância clínica desproporcional à sua prevalência, devido ao elevado risco de crises hipertensivas fatais e à forte associação com síndromes genéticas hereditárias. Estas neoplasias se originam das células cromafins da medula adrenal (feocromocitomas) ou dos gânglios simpáticos e parassimpáticos extra-adrenais (paragangliomas). A marca fisiopatológica destes tumores é a secreção excessiva e, frequentemente, episódica de catecolaminas — norepinefrina, epinefrina e, mais raramente, dopamina.

A hipersecreção de catecolaminas induz um estado de hiperestimulação dos receptores adrenérgicos alfa e beta em todo o organismo. A ativação dos receptores alfa-1 nas arteríolas promove uma vasoconstrição periférica intensa, resultando em hipertensão severa, que pode ser paroxística ou sustentada. Simultaneamente, a estimulação dos receptores beta-1 cardíacos eleva a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, predispondo a arritmias e cardiomiopatia induzida por catecolaminas. Clinicamente, esta tempestade neuro-hormonal se manifesta através da tríade clássica de cefaleia súbita, sudorese profusa e palpitações, frequentemente acompanhada de ansiedade extrema e palidez cutânea.

12. METANEFRINAS E O DIAGNÓSTICO DE PRECISÃO

O diagnóstico bioquímico dos PPGL evoluiu significativamente com a substituição da dosagem de catecolaminas urinárias pela mensuração das metanefrinas (normetanefrina e metanefrina). As catecolaminas possuem uma meia-vida extremamente curta e a sua secreção pelos tumores é intermitente, o que limita a sensibilidade dos testes. As metanefrinas, por sua vez, são produzidas continuamente dentro das células tumorais através da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT), independentemente da liberação exocitótica das catecolaminas na circulação.

A dosagem de metanefrinas plasmáticas livres ou urinárias de 24 horas apresenta uma sensibilidade próxima de 98%, tornando-as a ferramenta de triagem eleita. Valores superiores a três vezes o limite superior da normalidade são altamente sugestivos de PPGL, enquanto valores normais praticamente excluem o diagnóstico, exceto em tumores muito pequenos ou exclusivamente produtores de dopamina. É fundamental, no entanto, estar atento a fatores que podem elevar falsamente as metanefrinas, como o uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina, ou o estresse físico severo no momento da coleta, exigindo, por vezes, a repetição do exame sob condições estritamente controladas.

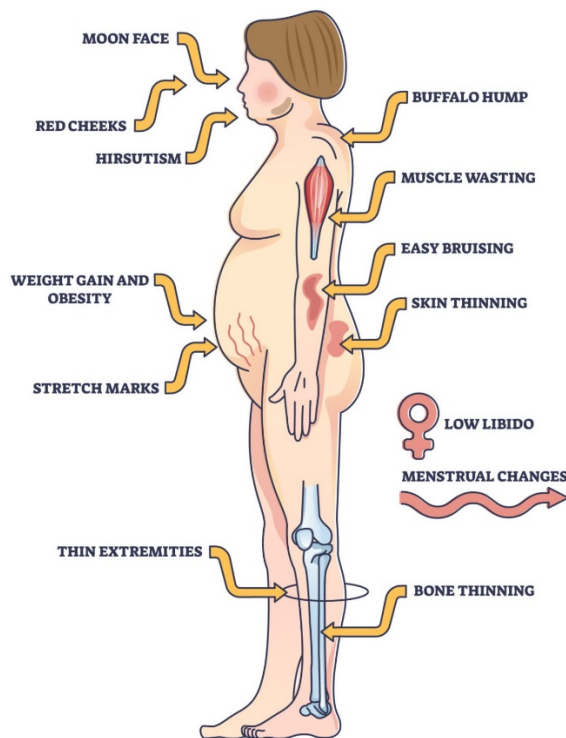
A REGRA DOS 10% E A REVOLUÇÃO GENÉTICA

Historicamente, os feocromocitomas eram conhecidos pela "Regra dos 10": 10% bilaterais, 10% extra-adrenais e 10% malignos. No entanto, avanços na genômica revelaram que até **40% dos PPGL são decorrentes de mutações germinativas** em genes como SDHx, VHL, RET e NF1. Portanto, recomenda-se atualmente que **todo paciente com diagnóstico de PPGL seja encaminhado para aconselhamento e teste genético**, independentemente da idade ou histórico familiar, visando o rastreio precoce de familiares e a monitoração de outros tumores associados.

13. SÍNDROME DE CUSHING E O HIPERCORTISOLISMO

A síndrome de Cushing, caracterizada pela exposição crônica a níveis excessivos de glicocorticoides, apresenta a hipertensão arterial como uma das suas manifestações mais frequentes (presente em mais de 80% dos casos). O hipercortisolismo eleva a pressão arterial através de múltiplos mecanismos sinérgicos. Primeiramente, o cortisol em altas concentrações satura a enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2) renal, que normalmente inativa o cortisol em cortisona. Quando saturada, o cortisol livre passa a ligar-se e a ativar os receptores mineralocorticoides, mimetizando a ação da aldosterona e promovendo retenção hídrica e de sódio.

Figura 1 – Sinais característicos da síndrome de Cushing



Além do efeito mineralocorticoide, os glicocorticoides aumentam a sensibilidade vascular a agentes pressores endógenos, como as catecolaminas e a angiotensina II, enquanto inibem sistemas vasodilatadores, como a via do óxido nítrico. Clinicamente, o hipercortisolismo deve ser investigado em hipertensos que apresentem o fenótipo clássico: obesidade centrípeta, face em lua cheia, giba dorsal, estrias purpúreas largas (> 1 cm) e fraqueza muscular proximal. O rastreio inicial é realizado através do teste de supressão com dose baixa de dexametasona (1 mg), dosagem de cortisol livre urinário ou cortisol salivar noturno, sendo a confirmação essencial para reverter o risco cardiovascular acelerado destes pacientes. A Tabela 4 resume os protocolos de investigação para PPGL e Síndrome de Cushing

Tabela 4 – Marcadores diagnósticos e imagem nas causas endócrinas raras

Condição	Teste de Triagem (Bioquímico)	Teste Confirmatório	Exame de Localização (Imagem)
PPGL	Metanefrinas plasmáticas ou urinárias.	Teste de supressão com clonidina (se necessário).	TC/RM de abdômen e pelve; MIBG; PET-CT DOTA.

Condição	Teste de Triagem (Bioquímico)	Teste Confirmatório	Exame de Localização (Imagem)
Síndrome de Cushing	Supressão com 1mg dexametasona; cortisol salivar.	Cortisol urinário 24h; supressão com dose alta.	RM de hipófise; TC de adrenais; cateterismo de seio petroso.
Acromegalia	Dosagem de IGF-1 sérico.	Teste de tolerância à glicose (TOTG) com GH.	RM de sela túrcica.
Hiperparatireoidismo	Cálcio sérico e PTH.	Cálcio urinário; PTH elevado com Ca alto.	Cintilografia de paratireoide (sestamibi).

14. ACROMEGALIA E DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS

Embora menos frequentes como causas isoladas de hipertensão arterial resistente, a acromegalia e as disfunções tireoidianas exercem efeitos moduladores importantes sobre a hemodinâmica sistêmica. Na acromegalia, o excesso de hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) promove a expansão do volume plasmático através da estimulação direta dos transportadores de sódio no túbulo distal renal. Além disso, o GH induz hipertrofia cardíaca e vascular, aumentando a rigidez arterial. O rastreamento é indicado apenas na presença de sinais clínicos característicos, como o crescimento de extremidades e mudanças na fisionomia facial.

Quanto à tireoide, tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo podem resultar em elevação tensional, mas por vias distintas. O hipertireoidismo aumenta a frequência cardíaca e o débito cardíaco (hipertensão sistólica), reduzindo a resistência vascular periférica. Já o hipotireoidismo promove um aumento da resistência vascular e rigidez arterial (hipertensão diastólica). O hiperparatireoidismo primário, associado à hipercalcemia, também é citado como causa de HAS, possivelmente devido ao efeito direto do cálcio no tônus da musculatura lisa vascular. Em todos estes casos, o rastreamento deve seguir os critérios habituais da população geral, a menos que haja uma suspeita clínica específica.

15. A INTEGRAÇÃO DO CUIDADO ENDOCRINO-METABÓLICO

A investigação das causas endócrinas da hipertensão arterial representa o auge da personalização do cuidado clínico. Ao transitar da abordagem empírica para a

fenotipagem bioquímica e funcional, o profissional abre a possibilidade não apenas de controle, mas de cura para uma parcela significativa de pacientes que, de outra forma, estariam condenados à polifarmácia e às complicações de longo prazo. O sucesso nesta jornada exige um alto índice de suspeição, o rigor na interpretação dos testes laboratoriais — respeitando as interferências medicamentosas — e a utilização estratégica de exames de imagem e procedimentos invasivos como o AVS.

O diagnóstico de uma causa endócrina, como o hiperaldosteronismo primário ou o feocromocitoma, deve ser encarado como uma oportunidade única para interromper o dano em órgãos-alvo e reduzir o risco cardiovascular global de forma definitiva. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, endocrinologistas e radiologistas intervencionistas é a base de uma medicina de precisão que transforma o prognóstico do paciente hipertenso, garantindo longevidade e qualidade de vida através da resolução da causa base da elevação tensional.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva: WHO; 2023.
2. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
3. 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;48(11):2293-300.
4. Käyser S, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Primary Care (SPAPY): a multicentre observational study in the Netherlands. *Neth J Med*. 2014;72(3):125-32.
5. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371(9628):1921-6.
6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
7. Amar L, Baguet JP, Bardet S, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 2: First-line screening and confirmatory tests. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(3):187-91.
8. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1243-8.

9. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013;62(2):331-6.
10. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Profile of Primary Aldosteronism Among 1672 Patients With Hypertension: The PADOVA Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):911-20.
11. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Coqui M, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):630-41.
12. Young WF Jr. Primary aldosteronism: renaissance of a common cause of secondary hypertension. *BMJ*. 2010;340:c10.
13. Nwariaku FE, Miller BS, Auchus R, et al. Primary aldosteronism: contemporary management. *Curr Probl Surg*. 2011;48(12):844-93.
14. Kempers MJ, Lenders JW, van Onna M, et al. Computed tomography scan for lateralization of aldosterone production in primary aldosteronism: is it still necessary? *Hypertension*. 2009;54(1):77-82.
15. Williams TA, Reincke M. Management of primary aldosteronism: the role of adrenal venous sampling. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(3):208-16.
16. Dekkers T, Prejbisz A, Koolstra JJ, et al. Adrenal venous sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism (SPARTACUS): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(9):739-46.
17. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal venous sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151-60.
18. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, et al. Targeted treatment of primary aldosteronism with [11C]metomidate PET-CT: a proof-of-concept study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):928-31.
19. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate PET/CT for lateralizing aldosterone secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):100-9.
20. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
21. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):G1-G10.

22. Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med.* 1999;340(24):1872-80.
23. Raber W, Raffesberg W, Kmen E, et al. Pheochromocytoma with normal urinary catecholamines and metanephrines. *Endocrine.* 2003;22(3):215-9.
24. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):409-17.
25. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillylmandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines in diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4602-8.
26. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8812-8.
27. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):328-33.
28. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An update on genetic testing in pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:108.
29. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;346(19):1459-66.
30. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma genetics: accessories and accelerators. *Circ Res.* 2014;115(1):122-32.
31. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS, et al. Functional imaging of endocrine tumors: role of MIBG scintigraphy, CT, MRI, and PET. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;928:262-73.
32. Wiseman GA, Kvols LK. Scintigraphic imaging of neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 1995;7(1):37-41.
33. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, et al. 18F-FDG PET/CT imaging in adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):329-37.
34. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:41.
35. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.

36. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.
37. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3121-31.
38. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593-602.
39. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
40. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
41. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
42. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
43. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
44. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
45. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
46. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
47. Stergiou G, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302.
48. Eide IK, Torjesen PA, Hjermann I, Holme I, Leren P. Renal renin release during upright posture, with and without beta-adrenoceptor blockade. *Scand J Clin Lab Invest*. 1977;37(4):357-60.
49. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone-renin ratio. *Hypertens Res*. 2002;25(4):515-22.

50. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without interrupting antihypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(4):699-705.
51. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):170-6.
52. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40(6):897-902.
53. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Comparison of the oral sodium loading and the saline infusion test for excluding primary aldosteronism. *Hypertension.* 2006;47(3):412-8.
54. Schmiady H, Meyer-Bahlburg HF. Fludrocortisone suppression test in primary aldosteronism. *J Steroid Biochem.* 1976;7(11-12):1077-80.
55. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it a success. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S143-58.
56. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, et al. Adrenal venous sampling: manual aspiration versus gravity drainage. *Hypertension.* 2011;57(5):947-52.
57. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1480-6.
58. Amar L, Plouin PF, Steichen O. On behalf of the SFHTA/SFE. Management of endocrine hypertension: French Society of Hypertension/French Society of Endocrinology joint statement. *Hypertension.* 2020;75(4):1042-50.
59. Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1109-18.
60. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2558-73.