

## CAPÍTULO 34

ARTIGO DE REVISÃO

### AVANÇOS MOLECULARES NO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA CARDIOVASCULAR

**Autor Principal**

Jorge Ferreira da Silva Júnior

**Coautores**

Brena Pereira Batisti Parizotto  
Rogerio Jorge Barbosa de Oliveira  
Anna Freitas Cardoso Freire  
Bruna Francilene Silva Rodrigues  
Pedro de Souza Brito Neto  
Emanuel Rodrigues Aguiar

**Resumo** A compreensão do hiperaldosteronismo primário (HAP) passou por uma grande transformação nas últimas décadas, deixando de ser considerada um interesse médico ocasional para se consolidar como uma síndrome comum que afeta entre 5% a 10% da população hipertensa geral e até 20% dos casos resistentes. Este novo paradigma revela que a maioria dos pacientes é “normocalêmica”, o que invalida o critério histórico da hipocalcemia para o rastreio e reforça um risco cardiovascular e renal desproporcional, superando os danos conferidos pela hipertensão essencial com níveis pressóricos equivalentes. No centro desta revolução biológica está a descoberta de mutações somáticas em genes de canais iônicos e bombas de transporte (como KCNJ5, ATP1A1 e CACNA1D), que promovem a despolarização crônica da membrana celular na zona glomerulosa e ativam a aldosterona sintase de forma autônoma. Adicionalmente, a identificação de aglomerados de células produtoras de aldosterona (APCCs) sugere que a doença adrenal é um contínuo de alterações moleculares, desafiando a visão binária tradicional entre adenomas unilaterais e hiperplasia bilateral. Clinicamente, a aldosterona em excesso atua como um veneno metabólico sistêmico, exercendo efeitos pró-inflamatórios e pró-fibróticos diretos, que resultam em remodelamento cardíaco adverso e danos vasculares independentes da pressão arterial. A triagem baseada na relação aldosterona-renina (ARR) permanece como a base do diagnóstico, embora exija um rigoroso manejo de interferências farmacológicas e a normalização eletrolítica para evitar falsos-negativos. A falha da tomografia computadorizada (TC) em diferenciar nódulos secretores de incidentalomas inativos em pacientes acima dos 40 anos consolidou o cateterismo de veias adrenais (AVA) como referência funcional indispensável para guiar decisões cirúrgicas. Enquanto a adrenalectomia laparoscópica oferece taxas de cura bioquímica superiores a 90%, o tratamento evoluiu para o uso de antagonistas mineralocorticoides (MRAs) e a introdução de novos inibidores da aldosterona sintase (ASIs), como o baxdrostat, que prometem uma medicina de precisão capaz de silenciar a produção hormonal na sua origem.

**Palavras-chave:** Hiperaldosteronismo primário; Aldosterona; Renina; Mutações somáticas; Hipertensão arterial; Zona glomerulosa.

## 1. DE DOENÇA RARA A SÍNDROME COMUM

Durante décadas, o hiperaldosteronismo primário (HAP) foi relegado às margens da prática clínica, considerado um interesse da medicina que afetava menos de 1% dos doentes hipertensos, caracterizada invariavelmente por hipocalcemia grave e adenomas volumosos. No entanto, os últimos 20 anos testemunharam uma revolução silenciosa. Estudos epidemiológicos demonstraram que o HAP está presente em aproximadamente 5% a 10% da população hipertensa geral, e em até 20% dos doentes com hipertensão resistente.

A compreensão atual redefine o HAP não como uma entidade binária (ausente ou presente), mas como um espectro de secreção autonômica de aldosterona que varia em gravidade. A maior parte dos doentes identificados hoje é “normocalêmica”, o que significa que o antigo critério de rastreamento baseado no potássio sérico falha em detectar a maioria dos casos. Esta mudança é fundamental para a saúde pública: o HAP não é apenas uma causa de pressão alta, mas uma condição que impõe um risco desproporcional de fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e doença renal, superando o risco conferido pela hipertensão essencial com níveis pressóricos equivalentes.

## 2. FISIOPATOLOGIA MOLECULAR E GENÉTICA

O avanço mais significativo na ciência adrenal foi a identificação de mutações somáticas que impulsionam a produção autônoma de aldosterona. A zona glomerulosa da glândula adrenal, responsável pela síntese de aldosterona sob controle da angiotensina II e do potássio, sofre transformações genéticas que alteram a homeostase iônica da membrana celular.

Cerca de 60% a 90% dos adenomas produtores de aldosterona (APAs) albergam mutações em genes que codificam canais iônicos ou bombas de transporte (como o KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3 e CACNA1D). Estas mutações resultam na despolarização da membrana da célula glomerulosa, permitindo o influxo excessivo de cálcio. O cálcio intracelular elevado ativa a sinalização da transcrição da enzima aldosterona sintase (CYP11B2), levando à produção de aldosterona de forma independente do sistema renina-angiotensina. A descoberta destas mutações não só explicou a origem dos tumores, como também abriu caminho para o desenvolvimento de biomarcadores e novas terapias direcionadas.

## 3. A ESTRUTURA DA AUTONOMIA ADRENAL

Além dos adenomas convencionais, foram identificados os APCCs (*Aldosterone-Producing Cell Clusters*). Estes são pequenos aglomerados de células na zona

glomerulosa que expressam fortemente a CYP11B2, mesmo em glândulas de aparência normal na imagiologia convencional. Acredita-se que o aumento do número e do tamanho destes aglomerados, muitas vezes impulsionado por mutações somáticas (especialmente no gene CACNA1D), seja o mecanismo por trás da hiperplasia bilateral e de formas mais ligeiras de HAP.

Este conhecimento desafia a dicotomia tradicional entre adenoma unilateral e hiperplasia bilateral. Na verdade, a doença adrenal parece ser um contínuo de alterações moleculares que podem afetar uma ou ambas as glândulas em diferentes graus. Esta complexidade biológica explica por que os exames de imagem, como a tomografia computadorizada, são frequentemente insuficientes para guiar a decisão cirúrgica, exigindo a confirmação funcional através do cateterismo de veias adrenais.

#### A TOXICIDADE DIRETA DA ALDOSTERONA

É necessário compreender que os danos causados pelo HAP vão muito além da elevação da pressão arterial. A aldosterona, quando em excesso e associada a uma dieta rica em sódio, exerce efeitos **pró-inflamatórios** e **pró-fibróticos** diretos no coração, rins e vasos sanguíneos. Isto resulta num **remodelamento cardíaco adverso** (hipertrofia e fibrose) e em danos vasculares que ocorrem de forma independente dos níveis de pressão arterial sistêmica. Tratar o HAP significa, portanto, neutralizar uma toxicidade metabólica sistêmica.

#### 4. EVOLUÇÃO DO CONHECIMENTO NO HAP (ANTIGO VS. MODERNO)

A Tabela 1 destaca a mudança de paradigmas na compreensão desta doença.

Característica	Visão Antiga (Histórica)	Visão Moderna (Pós-Genômica)
Prevalência	Rara (< 1% dos hipertensos).	Comum (5-10% na atenção primária; > 20% na resistente).
Potássio Sérico	Hipocalemia é mandatória para rastreio.	> 60-80% dos pacientes são “normocalêmicos”.
Fisiopatologia	Tumor ou Hiperplasia idiopática.	Mutações somáticas em canais iônicos (KCNJ5, CACNA1D).

<b>Característica</b>	<b>Visão Antiga (Histórica)</b>	<b>Visão Moderna (Pós-Genômica)</b>
<b>Lesão Orgânica</b>	Proporcional à pressão arterial.	Desproporcional e mediada por inflamação/fibrose.
<b>Diagnóstico por Imagem</b>	TC é suficiente para definir conduta.	TC é frequentemente falível; AVS é referência.
<b>Objetivo do Tratamento</b>	Normalizar a pressão arterial.	Suprimir a aldosterona e normalizar a renina (escape).

## 5. A RELAÇÃO ALDOSTERONA-RENINA (ARR)

O diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo primário (HAP) começa obrigatoriamente pela demonstração de uma secreção de aldosterona que não é suprimida pelos baixos níveis de renina plasmática. A relação aldosterona-renina (ARR) se consolidou como o teste de rastreio mais eficaz, superando as dosagens isoladas de aldosterona ou potássio em termos de sensibilidade. A ARR se apoia na relação inversa entre estes dois componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). No HAP, a produção autônoma de aldosterona suprime a renina, resultando em uma relação elevada.

Porém, a interpretação da ARR não é isenta de complexidades. Os valores de corte variam significativamente entre laboratórios, dependendo das unidades de medida (ng/dL para aldosterona; ng/mL/h para atividade da renina plasmática ou mUI/L para concentração de renina direta). Além disso, a ARR é extremamente sensível às condições de coleta. Para garantir sua eficácia, o paciente deve estar em posição sentada por 5 a 15 minutos antes da venopunção e a coleta deve ser realizada idealmente durante a manhã. A normalização do potássio sérico e a ingestão normossódica prévia são pré-requisitos fundamentais, uma vez que a hipocalcemia pode levar a resultados falsamente negativos ao inibir a secreção de aldosterona.

## 6. INTERFERÊNCIA FARMACOLÓGICA E O MANEJO DA SUSPENSÃO MEDICAMENTOSA

Um dos maiores obstáculos à realização do rastreio do HAP é o uso de anti-hipertensivos que interferem no eixo SRAA. Quase todas as classes de medicamentos podem alterar a ARR, elevando o risco de diagnósticos errados. Os betabloqueadores e os agonistas centrais (como a clonidina) suprimem a renina de forma mais acentuada do que a aldosterona, o que pode elevar a ARR e gerar falsos-positivos. Por outro lado, os diuréticos, os inibidores da enzima de conversão da

angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) estimulam a renina, podendo mascarar o diagnóstico e gerar falsos-negativos.

A estratégia ideal envolve a suspensão dos medicamentos mais interferentes por pelo menos 4 semanas antes da coleta. Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (espironolactona e eplerenona) devem ser obrigatoriamente suspensos por até 6 semanas, dado o seu impacto direto e duradouro no sistema. No entanto, em pacientes com hipertensão severa, a suspensão total dos medicamentos é arriscada. Nestes casos, recomenda-se a substituição por medicamentos de impacto mínimo, como os bloqueadores dos canais de cálcio di-hidropiridínicos e os alfabloqueadores (ex: doxazosina), que permitem manter o controle tensional sem comprometer a validade bioquímica do teste.

### **A ZONA CINZENTA DA ALDOSTERONA PLASMÁTICA**

Muitos profissionais hesitam em diagnosticar HAP se os níveis absolutos de aldosterona estiverem dentro da faixa de normalidade (ex: entre 10 e 15 ng/dL). No entanto, se a renina estiver simultaneamente suprimida ( $< 0.5$  ng/mL/h), esse nível de aldosterona é **fisiologicamente inapropriado**. No contexto de uma relação ARR elevada, mesmo valores de aldosterona que não parecem "altos" podem indicar autonomia secretória, especialmente em pacientes com ingestão de sódio elevada, onde a aldosterona deveria estar próxima a zero.

## **7. TESTES DE CONFIRMAÇÃO**

Dada a variabilidade da ARR e as implicações de um tratamento vitalício (cirurgia ou medicamentos específicos), as diretrizes recomendam geralmente a realização de um teste de confirmação em casos de triagem positiva, exceto quando o paciente apresenta hipocalemia espontânea, renina indetectável e aldosterona plasmática  $> 20$  ng/dL. O objetivo destes testes é demonstrar a falha em suprimir a aldosterona após um estímulo de sobrecarga de sódio ou volume.

Os protocolos mais validados incluem:

- **Teste de infusão salina (TIS)** – administração de 2 litros de soro fisiológico ao longo de 4 horas. Níveis de aldosterona pós-infusão  $> 10$  ng/dL confirmam o diagnóstico.
- **Teste de sobrecarga oral de sódio** – o paciente consome uma dieta rica em sal por 3 dias, seguida da medição da aldosterona urinária de 24 horas. É considerado o teste mais rigoroso, embora exija alta adesão do doente.
- **Teste de supressão com fludrocortisona** – considerado referência em precisão, mas raramente realizado fora de centros acadêmicos devido à sua complexidade e risco de hipocalemia severa e crises hipertensivas durante o protocolo.

A escolha do teste deve ser individualizada, considerando as comorbidades do doente (como insuficiência cardíaca ou renal, onde a sobrecarga de volume do TIS pode ser perigosa) e a experiência do centro médico.

## 8. IMPACTO DOS ANTI-HIPERTENSIVOS NO RASTREIO DO HAP

As principais interferências medicamentosas e a conduta sugerida no HAP são apresentadas na Tabela 2.

<b>Classe de Medicamento</b>	<b>Efeito na Renina</b>	<b>Efeito na Aldosterona</b>	<b>Efeito na ARR</b>	<b>Risco de Erro</b>
<b>Betabloqueadores</b>	Queda Acentuada	Queda Ligeira	Aumenta	Falso-Positivo
<b>IECA e BRA</b>	Aumento	Queda	Diminui	Falso-Negativo
<b>Diuréticos Tiazídicos</b>	Aumento Acentuado	Aumento	Diminui	Falso-Negativo
<b>Antag. Mineralocorticoide</b>	Aumento Massivo	Aumento (Rebote)	Diminui	Falso-Negativo
<b>Bloq. Canais de Cálcio</b>	Neutro / Aumento Ligeiro	Queda Ligeira	Neutro / Queda	Mínimo
<b>Alfabloqueadores</b>	Neutro	Neutro	Neutro	Nenhum (Ideal)

## 9. EXAMES DE IMAGEM DA ADRENAL

Uma vez estabelecida a confirmação bioquímica do hiperaldosteronismo primário (HAP), o desafio clínico reside na diferenciação entre a doença unilateral (adenoma ou hiperplasia unilateral), potencialmente curável por via cirúrgica, e a doença bilateral, que exige tratamento farmacológico contínuo. A tomografia computadorizada (TC) de alta resolução e a ressonância magnética (RM) são frequentemente os primeiros exames solicitados. No entanto, a sua utilidade é limitada pela incapacidade de distinguir nódulos secretores de nódulos inativos (incidentalomas).

Estudos comparativos demonstraram que a TC falha na identificação correta da lateralização em cerca de 38% a 50% dos casos. Com o envelhecimento, a presença de nódulos adrenais não funcionantes aumenta, o que pode induzir a remoção de uma glândula que contém um nódulo visível, mas inativo, enquanto a verdadeira hipersecreção ocorre na glândula contralateral de aparência normal. Portanto, na maioria dos pacientes com indicação para cirurgia (especialmente aqueles com mais de 35-40 anos), a imagem anatômica deve ser considerada apenas um passo preliminar e nunca o critério definitivo para a intervenção.

## **10. AMOSTRAGEM DAS VEIAS ADRENAIS (AVA): REFERÊNCIA DE LATERALIZAÇÃO**

A amostragem das veias adrenais (AVA) — também conhecida como cateterismo de veias adrenais (AVS) — permanece como o único método definitivo para confirmar a lateralização da secreção de aldosterona. O procedimento envolve a cateterização seletiva das veias adrenais direita e esquerda para medir os níveis de aldosterona e cortisol. A comparação entre as razões aldosterona/cortisol de ambos os lados (índice de lateralização) permite determinar se a produção é unilateral ou bilateral.

Apesar da sua precisão, a AVA é um procedimento invasivo e tecnicamente exigente, exigindo um radiologista de intervenção altamente experiente, especialmente para a cateterização da veia adrenal direita, que é anatomicamente variável e de pequeno calibre. O sucesso do procedimento é definido pelo índice de seletividade (razão cortisol adrenal/cortisol periférico). Quando bem executada, a AVA previne adrenalectomias desnecessárias e garante que apenas os pacientes com cura potencial sejam submetidos ao risco cirúrgico.

## **11. PET-CT COM METOMIDATO E IMAGEM FUNCIONAL**

As limitações da TC e a natureza invasiva da AVA impulsionaram a busca por alternativas de imagem funcional. O PET-CT utilizando radiotraçadores específicos, como o  $^{11}\text{C}$ -metomidato, surge como uma ferramenta revolucionária. O metomidato liga-se à enzima  $11\beta$ -hidroxilase e à aldosterona sintase, permitindo visualizar focos de atividade enzimática aumentada.

Quando associado à supressão prévia com dexametasona (para reduzir a captação relacionada com o cortisol), o PET-CT com metomidato apresenta uma concordância elevada com a AVA na identificação de adenomas unilaterais. Esta técnica oferece a vantagem de ser não invasiva e capaz de localizar microadenomas que não são visíveis na TC convencional. Embora a sua disponibilidade ainda seja limitada a centros de referência, a imagiologia funcional molecular representa o futuro da precisão diagnóstica no HAP, prometendo simplificar o caminho para a cura cirúrgica.

### A IMPORTÂNCIA DA IDADE NA DECISÃO DA AVA

Em pacientes com menos de 35 anos que apresentam HAP florido (hipocalemia grave e aldosterona plasmática > 20 ng/dL) e uma TC que mostre um adenoma unilateral clássico (> 10 mm), a realização da AVA pode ser dispensada, dada a alta probabilidade de o nódulo ser a fonte da secreção. Porém, em pacientes acima dos 40 anos, a presença de um nódulo na TC não garante lateralização funcional, tornando a **AVA ou o PET-CT funcional mandatórios** para evitar erros cirúrgicos significativos.

## 12. COMPARATIVO DOS MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO NO HAP

A Tabela 3 oferece um resumo das vantagens e desvantagens de cada modalidade.

Modalidade	Sensibilidade / Precisão	Vantagens	Desvantagens
<b>Tomografia (TC)</b>	Baixa (~50-60%)	Disponibilidade; rápido; avalia a anatomia.	Não avalia função; falsos-positivos (incidentalomas).
<b>AVA (Cateterismo)</b>	Alta (> 90%)	Referência funcional; guia a cirurgia.	Invasivo; risco de ruptura venosa; operador-dependente.
<b>PET-CT Metomidato</b>	Alta	Não invasivo; visualiza atividade enzimática.	Custo elevado; isótopo de meia-vida curta (11C).
<b>Ressonância (RM)</b>	Baixa	Sem radiação; caracterização de tecidos.	Custo; sem superioridade funcional sobre a TC.
<b>Cintilografia NP-59</b>	Moderada a Baixa	Histórico de uso funcional.	Longa duração; baixa resolução; pouco usada atualmente.

## 13. ADRENALECTOMIA: A BUSCA PELA CURA DEFINITIVA

Para os pacientes com hiperaldosteronismo primário (HAP) de origem comprovadamente unilateral, a adrenalectomia laparoscópica ou robótica permanece como o tratamento de escolha. O objetivo da cirurgia é duplo: a normalização rápida dos níveis de aldosterona, eliminando a fonte de toxicidade mineralocorticoide, e a cura ou melhoria significativa da hipertensão arterial. A taxa de cura bioquímica (normalização da relação aldosterona-renina e potássio) após a adrenalectomia é superior a 90%, enquanto a cura clínica da hipertensão ocorre

em aproximadamente 40% a 50% dos casos, dependendo da idade do paciente e da duração da hipertensão prévia.

A resposta à cirurgia é influenciada pelo perfil genético do tumor. Adenomas que apresentam mutações no gene *KCNJ5* tendem a ocorrer em mulheres jovens, com níveis mais elevados de aldosterona e respondem de forma mais dramática à remoção cirúrgica. Por outro lado, pacientes com mutações em *CACNA1D* ou *ATP1A1* podem apresentar nódulos menores e uma resposta pressórica mais variável. Independentemente do perfil genético, a remoção da glândula afetada demonstrou reduzir significativamente a massa ventricular esquerda e melhorar a função renal a longo prazo, protegendo o paciente contra o risco acumulado de eventos cardiovasculares maiores.

#### 14. TERAPIA COM ANTAGONISTAS MINERALOCORTICOIDES (MRAs)

Nos casos de doença bilateral (hiperplasia) ou quando a cirurgia não é desejada ou possível, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (MRAs) constituem a base do tratamento. A espironolactona é o medicamento de primeira linha, atuando competitivamente no receptor mineralocorticoide no túbulo distal. A sua eficácia no controle da pressão arterial e na correção da hipocalemia é inquestionável. Mas, sua afinidade para os receptores de progesterona e andrógenos resulta frequentemente em efeitos secundários dose-dependentes, como ginecomastia, dor mamária e irregularidades menstruais, o que pode comprometer a adesão ao tratamento.

A eplerenona surge como uma alternativa mais seletiva, com afinidade mínima para receptores sexuais e, conseqüentemente, um perfil de tolerabilidade superior. Embora a eplerenona seja menos potente do que a espironolactona (exigindo doses duas vezes ao dia devido à sua meia-vida mais curta), ela é a escolha preferencial para pacientes que desenvolvem efeitos antiandrogênicos. O objetivo clínico da terapia com MRAs não deve ser apenas a normalização da pressão arterial, mas a supressão da aldosterona até que a renina plasmática deixe de estar suprimida. Este escape da renina é o marcador bioquímico de que o receptor mineralocorticoide está adequadamente bloqueado e que a proteção tecidual foi alcançada.

#### ESCAPE DA ALDOSTERONA E MRAS NÃO ESTEROIDES

Recentemente, a introdução de MRAs não esteroides, como a **finerenona**, abriu novas possibilidades terapêuticas. Ao contrário da espironolactona, a finerenona possui uma distribuição mais equilibrada entre o coração e os rins e não atravessa a barreira hematoencefálica com a mesma facilidade, apresentando um risco menor de hipercalemia em comparação com doses equivalentes de MRAs tradicionais. Embora seu uso atual esteja focado na doença renal diabética, estudos preliminares sugerem que estes novos agentes poderão desempenhar um

papel fundamental no manejo a longo prazo do HAP, especialmente em pacientes com fragilidade renal.

### 15. INIBIDORES DA ALDOSTERONA SINTASE (ASIs)

Uma das maiores novidades da endocrinologia cardiovascular é o desenvolvimento de inibidores da aldosterona sintase (ASIs). Ao contrário dos MRAs, que bloqueiam o receptor após a produção hormonal, os ASIs (como o baxdrostat e o lorundrostat) visam diretamente a enzima CYP11B2, impedindo a síntese da aldosterona na sua origem. O grande desafio tem sido a seletividade, dada a semelhança estrutural (93% de homologia) entre a CYP11B2 e a CYP11B1 (responsável pela síntese de cortisol).

Ensaio clínicos de fase II demonstraram que os novos ASIs conseguem reduzir os níveis de aldosterona plasmática em mais de 70%, promovendo quedas significativas na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente e HAP. Esta abordagem pré-receptor evita os problemas de ativação do receptor mineralocorticoide por outros ligantes e pode ser particularmente benéfica em pacientes que não toleram MRAs. A possibilidade de inibição enzimática direcionada representa uma evolução no tratamento do HAP, aproximado de uma terapia molecular de precisão.

### 16. COMPARAÇÃO ENTRE ADRENALECTOMIA E TERAPIA MÉDICA (MRAs)

Na Tabela 4 se encontram as principais diferenças entre as abordagens curativas e de controle:

<b>Característica</b>	<b>Adrenalectomia (Cirurgia)</b>	<b>Terapia Médica (MRAs)</b>
<b>Indicação Principal</b>	Doença unilateral comprovada.	Doença bilateral ou contra-indicação cirúrgica.
<b>Objetivo</b>	Cura bioquímica e clínica.	Bloqueio do receptor e controle tensional.
<b>Sucesso Bioquímico</b>	> 90% (normalização da ARR).	Dependente da dose e adesão.
<b>Cura da Hipertensão</b>	~40-50% (Cura total); ~100% (melhoria).	Controle sustentado com medicação.

<b>Característica</b>	<b>Adrenalectomia (Cirurgia)</b>	<b>Terapia Médica (MRAs)</b>
<b>Vantagens</b>	Intervenção única; retira a fonte tóxica.	Não invasivo; baixo custo (espironolactona).
<b>Riscos / Efeitos</b>	Riscos cirúrgicos; insuficiência adrenal (rara).	Ginecomastia, hipercalemia, dor mamária.

## 17. RUMO A UMA NOVA SAÚDE PÚBLICA ENDÓCRINA

O hiperaldosteronismo primário deixou de ser uma alternativa diagnóstica para se tornar uma prioridade de saúde pública. A evidência acumulada nas últimas duas décadas obriga a uma reintrodução do HAP na prática clínica diária, desde a atenção primária até aos centros de especialidade. A alta prevalência desta síndrome, aliada ao seu potencial de cura e à gravidade dos danos multiorgânicos quando ignorada, exige a simplificação dos protocolos de rastreio e uma maior conscientização médica.

O futuro do manejo do HAP reside na integração da genética molecular com tecnologias de imagem funcional e novas terapias inibitórias. O HAP é atualmente um dos exemplos de como a medicina de precisão pode converter uma doença crônica descontrolada em uma condição tratável ou curável, garantindo longevidade e qualidade de vida aos acometidos.

## REFERÊNCIAS

1. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review. *Am J Hypertens*. 2024;37(1):1-15.
2. 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.
3. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: a need for a change? *J Hypertens*. 2017;35(10):1938-41.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Choi M, Scholl UI, Anyane-Yeboah P, et al. KCNJ5 mutations in adenomas and family-encoded aldosterone synthase deficiency. *Science.* 2011;332(6035):1292-5.
10. Scholl UI, Goh G, Stölting G, et al. Somatic and germline CACNA1D mutations cause distinct phenotypes in cortisol-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1050-4.
11. Azizan EA, Poulsen H, Tuluc P, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1055-60.
12. Nanba K, Omata K, Else T, et al. Infiltrating aldosterone-producing cell clusters: a potential source of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4312-20.
13. Nishimoto K, Seki T, Kuramoto T, et al. Case report: nodular distribution of aldosterone synthase in an adrenal gland from a patient with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1034-9.
14. Gomez-Sanchez CE, Kuppusamy M, Reincke M, Williams TA. Dissecting the Heterogeneity of Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2020;75(4):1042-50.
15. 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.
16. 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.
17. Monticone S, D'Fillipo G, Burrello J, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):41-50.
18. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in State-of-the-Art Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2018;71(3):522-30.

19. Reincke M, Fischer E, Gerum S, et al. Observational study of central nervous system symptoms in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3663-73.
20. Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, et al. Factors affecting the aldosterone/renin ratio. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):170-6.
21. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2002;40(6):897-902.
22. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone-renin ratio. *Hypertens Res.* 2002;25(4):515-22.
23. 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.
24. Schmiady H, Meyer-Bahlburg HF. Fludrocortisone suppression test in primary aldosteronism. *J Steroid Biochem.* 1976;7(11-12):1077-80.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it a success. *Radiographics.* 2005;25 Suppl 1:S143-58.
29. Williams TA, Reincke M. Management of primary aldosteronism: the role of adrenal venous sampling. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):208-16.
30. 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.
31. 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.
32. Wu VC, Huang KH, Lin YH, et al. Comparison of 11C-metomidate PET/CT and adrenal venous sampling for subtyping of primary aldosteronism. *J Nucl Med.* 2020;61(12):1816-22.

33. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):47-54.
34. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2013;62(1):62-9.
35. Meyer A, Brabant G, Behrend M. Long-term follow-up after adrenalectomy for primary aldosteronism. *World J Surg.* 2005;29(2):155-9.
36. Williams TA, Lenders JW, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and criteria for success (PASO study). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-99.
37. Jaeschke R, Guyatt G, Baron J, et al. Users' guides to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. *JAMA.* 1994;271(5):389-91.
38. Young WF Jr. Primary aldosteronism: renaissance of a common cause of secondary hypertension. *BMJ.* 2010;340:c10.
39. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: changing definitions and simplified screening. *Hosp Pract (1995).* 2001;36(5):25-30.
40. Weinberger MH, Fineberg NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. *Arch Intern Med.* 1993;153(18):2125-9.
41. 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.
42. Mulatero P, Monticone S, Rainey WE, et al. Role of KCNJ5 mutations in 167 patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertension.* 2012;59(2):235-40.
43. Taguchi R, Inagaki N, Tanabe A, et al. Clinical features of somatic mutations in aldosterone-producing adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):187-96.
44. Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, et al. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary aldosteronism. *Clin Chem.* 2016;62(3):511-21.
45. Satoh F, Morimoto R, Kaihotsu K, et al. Measurement of 18-oxocortisol and 18-hydroxycortisol in peripheral and adrenal venous blood of patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2015;65(5):1096-102.
46. Williams TA, Reincke M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19-R29.
47. Gordon RD. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet.* 1994;344(8917):240-3.

48. Calhoun DA. Aldosteronism and resistant hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:837817.
49. Umakoshi H, Tanabe A, Takeda Y, et al. Importance of resetting dry weight in hypertensive hemodialysis patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3655-62.
50. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
51. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(5):395-405.
52. Oliveras A, Armario P, Clara A, et al. Spironolactone versus placebo as add-on therapy in patients with resistant hypertension: the ASPIRANT study. *Hypertension*. 2012;60(5):1152-8.
53. Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2011;29(5):980-90.
54. Karashima S, Kometani M, Tsujiguchi H, et al. Prevalence of primary aldosteronism in a general community: the Shika study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2094-101.
55. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10-20.
56. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):876-92.
57. Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The expanding spectrum of primary aldosteronism: implications for diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev*. 2018;39(6):1057-88.
58. Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary Aldosteronism — A Multidimensional Spectrum. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):273-82.
59. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):776-83.
60. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS, et al. Racial Differences in the Prevalence of Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2020;75(5):1141-9.