

## O PRESENTE E O FUTURO

### COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES DO JACC

# Aldosteronismo primário



## Revisão do estado da arte do JACC

Gian Paolo Rossi, MD

### RESUMO

O aldosteronismo primário (AP) é uma causa comum, mas frequentemente negligenciada, de hipertensão arterial e eventos cardiovasculares além do esperado, especialmente fibrilação atrial. Visto que diagnóstico e tratamento oportunos podem proporcionar a cura do hiperaldosteronismo e da hipertensão, mesmo quando esta é resistente ao tratamento medicamentoso, justificam-se estratégias para o rastreamento precoce de pacientes com AP utilizando um algoritmo diagnóstico simplificado. Elas podem ser especialmente benéficas em alguns subgrupos de pacientes hipertensos, como aqueles com maior risco cardiovascular. Entretanto, a identificação dos casos de AP curáveis cirurgicamente e a obtenção de ótimos resultados requer a subtipagem por amostragem venosas adrenal, a qual, por ser tecnicamente desafiadora e realizada atualmente em centros terciários de referência, representa o gargalo nos testes para o AP. São discutidas medidas com o objetivo de aumentar o uso clínico de amostras venosas adrenais e desenvolver técnicas alternativas de subtipagem, juntamente com recomendações de tratamento medicamentoso, inclusive os novos medicamentos desenvolvidos na área, e de seguimento.

O aldosteronismo primário (AP) é uma forma curável comum de hipertensão arterial caracterizada por baixos níveis plasmáticos de renina e níveis plasmáticos elevados de aldosterona. Esses últimos níveis são inadequadamente elevados para o volume e o *status* da pressão arterial. Além disso, o AP tem várias consequências nocivas para o coração, a parede arterial e os rins, como apresentado na **Figura 1** (1). Apesar dessas consequências e de sua ocorrência comum, o AP raramente é diagnosticado, principalmente porque imita a hipertensão essencial (primária) (2-4). Considerando a importância do AP como causa de hipertensão e de eventos cardiovasculares, esta revisão fornece informações atualizadas sobre uma estratégia simplificada para a identificação, subtipagem e tratamento do AP.

Clinicamente, a classificação mais útil do AP é aquela apresentada na **Figura 2**, que faz distinção entre as formas corrigíveis e não corrigíveis cirurgicamente (5). A adrenalectomia, quando guiada pela amostragem venosa adrenal (AVA), quase invariavelmente cura o hi-

peraldosteronismo e resolve ou melhora a hipertensão arterial, com desfechos consideravelmente melhores quando o diagnóstico é realizado precocemente (6). Portanto, a identificação precoce do AP, seguida pelo diagnóstico dos seus subtipos, é de suma importância. Mesmo quando a cirurgia não é indicada após a subtipagem, o diagnóstico possibilita um tratamento medicamentoso direcionado e portanto a prevenção de eventos cardiovasculares (5-11).

### TAXA DE DETECÇÃO DE AP

O AP é atualmente subdetectado por vários motivos. Primeiramente, ainda há uma concepção errônea bastante popular de que o AP é “uma agulha em um palheiro” (12), embora evidências inequívocas demonstrem o contrário: o estudo PAPHY (*Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension*/Prevalência de Aldosteronismo Primário na Hipertensão), o primeiro grande levantamento prospectivo que utilizou uma metodologia rigorosa para diagnosticar AP e adenoma produtor de aldoste-



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

#### DESTAQUES

- AP é uma causa curável comum de hipertensão e implica em danos e eventos cardiovasculares que excedem o que é esperado com base na elevação da pressão arterial.
- Uma grande parcela de pacientes hipertensos, especialmente aqueles com hipertensão resistente a medicamentos e fibrilação atrial isolada, devem ser testados para AP.
- Estratégias simplificadas podem identificar os pacientes que podem ser curados a longo prazo com cirurgia.
- O teste para detecção de casos de AP deve ser realizado por meio da medição da razão aldosterona-renina.
- O seguimento é recomendado tanto em pacientes com AP tratados com cirurgia quanto naqueles tratados com medicamentos.

rona (APA), relatou uma taxa de 11,2% em pacientes hipertensos consecutivos diagnosticados recentemente (13), indicando que o AP foi a forma endócrina mais comum de hipertensão. Contudo, 10 anos depois, um levantamento retrospectivo de clínicos gerais em dois países europeus com um alto nível de atenção em saúde relatou que os médicos ainda consideravam o AP como muito raro e, portanto, rastreameram apenas de 1% a 2% dos seus pacientes hipertensos (14). Essa prática está em evidente desacordo com a alta prevalência (5,9%) de AP encontrada em pacientes hipertensos rastreados sistematicamente que foram atendidos na prática geral (15). Além disso, os centros que utilizaram sistematicamente a AVA para subtipar seus pacientes com AP observaram uma forma unilateral de AP em cerca de dois terços dos casos. Essa taxa foi duas vezes maior do que a observada em centros sem AVA (13), indicando não apenas que o AP curável cirurgicamente é comum, mas também que a AVA é fundamental para se identificar os casos que podem se beneficiar com a cirurgia (13). De modo geral, esses achados exigem ações para promover um conhecimento mais amplo sobre a alta prevalência de AP, juntamente com estratégias mais amplas e simplificadas para rastreá-lo e subtipá-lo (16).

Outro motivo para o AP ser subdiagnosticado é o fato de que, até hoje, apenas os hipertensos com hipopotassemia são rastreados para AP, embora pacientes com AP “imitando hipertensão essencial” e níveis normais de potássio tenham sido descritos por Jerome Conn mais de cinco décadas atrás (17). No estudo PAPY, na apresentação mais de metade dos pacientes com APA e 82% com uma forma bilateral de AP apresentavam níveis normais de potássio (13), indicando que um dos

clássicos sinais “de alerta” do AP está ausente na maioria dos casos. Assim, a hipopotassemia não é de forma alguma condição *sine qua non* para investigar o AP; ao seguir essa estratégia equivocada, muitos pacientes com AP e níveis normais de potássio nunca seriam rastreados e diagnosticados.

Um motivo adicional negligenciado para o AP ser subdetectado é o fato de que é investigado apenas quando a concentração plasmática de aldosterona (CPA) excede um determinado ponto de corte, geralmente estabelecido em 15 ng/dL (416 pmol/L). Essa prática contrasta com pelo menos três fatos:

1. A existência documentada de casos em que o único indício da doença são os baixos níveis plasmáticos de renina (18). Esses casos de AP com níveis normais de aldosterona são atualmente diagnosticados de forma errônea como hipertensão essencial (primária) com renina baixa.
2. A secreção pulsátil de aldosterona que, além disso, é influenciada pelo consumo de sal. Portanto, uma CPA elevada limítrofe denota AP se o consumo de Na<sup>+</sup> exceder 300 mEq/dia, mas é uma resposta fisiológica ao consumo baixo de sal quando o consumo de Na<sup>+</sup>, por exemplo, abaixo de 75 mEq/dia.
3. A sensibilidade amplamente variável do rim e da vascularidade à aldosterona entre etnias e indivíduos. Por exemplo, considera-se que os afro-americanos são notavelmente sensíveis à aldosterona, sugerindo que, em alguns grupos étnicos e/ou alguns indivíduos, o AP pode se manifestar apenas como elevações moderadas da CPA (19).

Portanto, conforme observado por Funder (20), ao se diagnosticar o AP, “os níveis plasmáticos de aldosterona não contam toda a história”, e diferentes relações aldosterona/renina (RAR) e pontos de corte para CPA podem ser necessários para realizar o diagnóstico em diferentes populações.

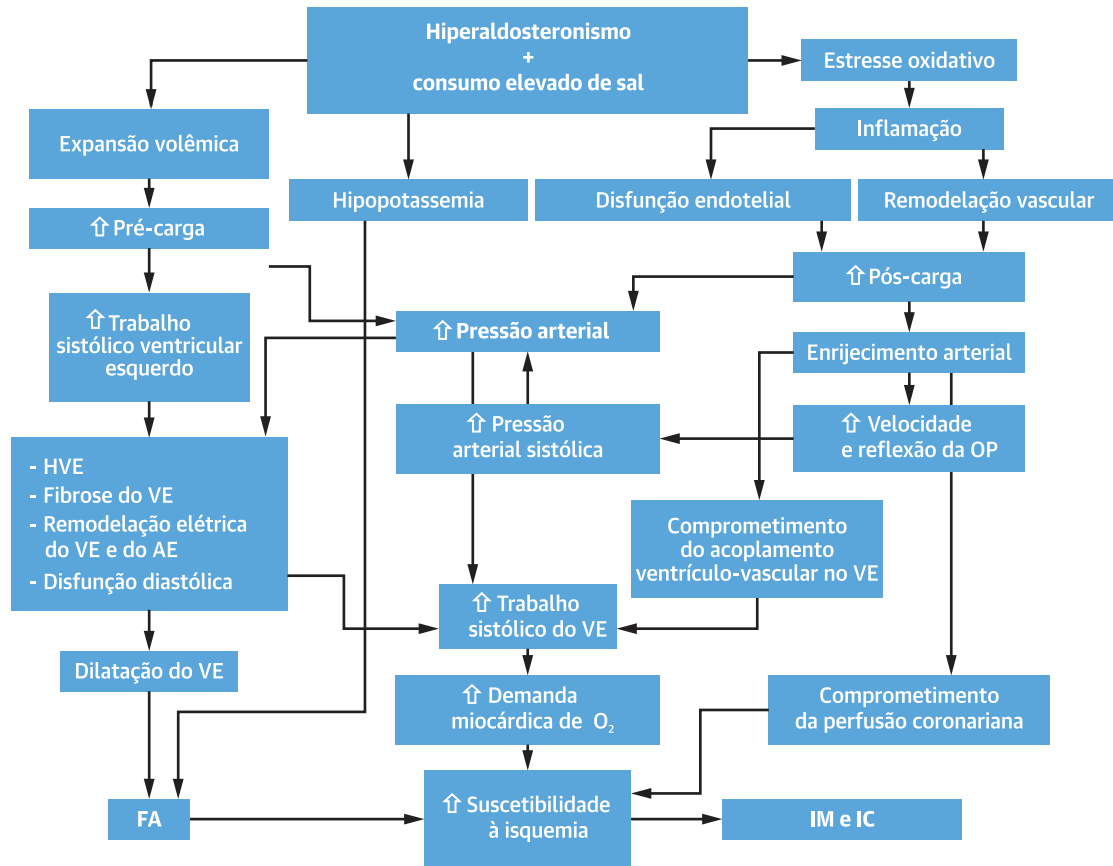
A conscientização sobre a alta prevalência de AP é uma informação fundamental que deve afetar a estratégia a ser empregada na investigação dos pacientes hipertensos, porque se sabe que o ganho incremental de quaisquer testes de rastreamento é maximizado quando a probabilidade prévia (pré-teste) de uma doença está entre 10% e 30% (21).

#### ESTRATÉGIA DE RASTREAMENTO

Desde que foram lançadas pela primeira vez em 2008, as diretrizes práticas da *Endocrine Society* recomendaram o rastreamento de pacientes hipertensos pertencentes a certas categorias (22). Essa estratégia baseia-se na consideração de que o rastreamento do AP

#### ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

- AOS** = apneia obstrutiva do sono
- AP** = aldosteronismo primário
- APA** = adenoma produtor de aldosterona
- APR** = atividade plasmática da renina
- CPA** = concentração plasmática de aldosterona
- CRD** = renina direta ativa
- HF** = hiperaldosteronismo familiar
- RAR** = relação aldosterona/renina

**FIGURA 1** Sequência de eventos que levam ao aumento do risco de FA, IM e IC no AP

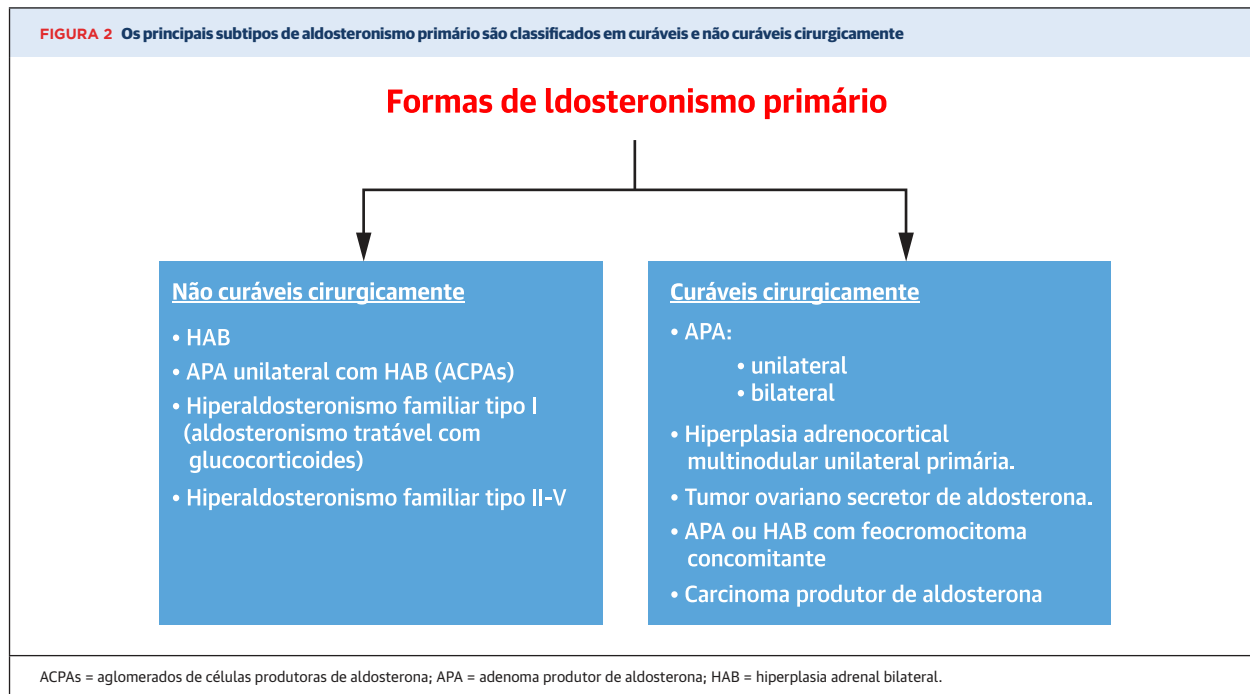
Hiperaldosteronismo na presença de consumo excessivo de sal causa expansão volêmica, supressão da renina, aumento da pré-carga e do trabalho sistólico, e hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) que, juntamente com o dano oxidativo ao DNA e a inflamação, levam a fibrose VE, disfunção diastólica, dilatação do átrio esquerdo e, por fim, fibrilação atrial (FA), facilitada pela hipotensão e pelo subsequente prolongamento do intervalo PQ no eletrocardiograma. A disfunção endotelial induzida pelo hiperaldosteronismo e a remodelação vascular aumentam a pós-carga e causam enrijecimento arterial, levando a um aumento da velocidade e da reflexão da onda de pulso. Essa reflexão, ao atingir a raiz aórtica na sístole e não na diástole, prejudica a perfusão coronariana. Além disso, a perda de recolhimento elástico da aorta durante a diástole afeta negativamente o acoplamento vascular do VE, contribuindo assim para o comprometimento do enchimento do VE. Essas alterações, no contexto de um ventrículo esquerdo mais rígido, podem explicar por que os pacientes com aldosteronismo primário (AP) que desenvolvem FA são mais propensos a desenvolver insuficiência cardíaca (IC) evidente. Além disso, juntamente com o aumento da demanda de O<sub>2</sub> devido ao aumento da carga de trabalho do VE, aumentam a suscetibilidade ao infarto do miocárdio (IM) e à IC em pacientes com AP.

é mais custo-efetivo quando realizado em coortes de pacientes com prevalência aumentada de AP. Em 2016, as categorias de pacientes a serem rastreados para AP foram ampliadas, reconhecendo a alta prevalência de AP e incluindo também pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) (23), pois o AP é comum em pacientes com AOS e, por outro lado, a AOS é comum em pacientes com AP. Estudos baseados em polissonografia relataram uma prevalência de AP de aproximadamente 79% (24,25), provavelmente porque, por meio da retenção de sódio e de fluidos, o hiperaldosteronismo causa edema dos tecidos moles das vias aéreas superiores. Por conseguinte, em pacientes com AOS, o tratamento do AP, seja com antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs) ou com adrenalectomia, reduziu

significativamente tanto o índice de apneia/hipopneia quanto a circunferência do pescoço (26). Além disso, um estudo relatou que pacientes com AOS apresentam um risco duas vezes maior de desenvolver AP (24), possivelmente devido ao aumento, induzido pela hipoxia, da endotelina-1 plasmática, a qual é um conhecido secretagogo potente de aldosterona (27) e cuja produção é aumentada pela hipoxia.

Na opinião do autor, essas categorias devem ser ampliadas ainda mais para incluir pacientes hipertensos com fibrilação atrial inexplicável, dado o acúmulo de evidências vinculando o AP ao surgimento dessa arritmia comum (28), incluindo os resultados do recente estudo prospectivo PAPPHY (*Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary aldosteronism in Hypertensive patients presenting*

**FIGURA 2** Os principais subtipos de aldosteronismo primário são classificados em curáveis e não curáveis cirurgicamente



with atrial flutter or fibrillation/Avaliação Prospectiva da Prevalência de Aldosteronismo Primário em Pacientes Hipertensos com Flutter Atrial ou Fibrilação Atrial) (29). Além disso, estudos observacionais publicados após as últimas diretrizes embasam o ponto de vista de que o AP segue uma história natural longa, começando com pressão arterial normal e supressão de renina, progredindo então para o fenótipo bioquímico manifesto de AP e, por fim, evoluindo para hipertensão estágio II a III e/ou resistente a medicamentos (30). Portanto, pode ser razoável propor o rastreamento de todos os novos pacientes hipertensivos, especialmente se eles têm alta chance de serem curados por adrenalectomia, por exemplo, mulheres jovens com hipertensão de curta duração (16).

Essa proposta teria que enfrentar dois fatos: a dificuldade financeira de muitos países e o gargalo nos exames diagnósticos representado pela AVA (veja a subseção Amostragem venosa adrenal). Entretanto, é apoiada pela viabilidade documentada da prevenção de complicações cardiovasculares com um diagnóstico precoce seguido de tratamento específico (6,31-35). De fato, mesmo quando a subtipagem é inviável, e portanto a cirurgia não é possível, o diagnóstico de AP abre o caminho para um tratamento direcionado e mais efetivo.

A detecção de casos de AP recomendada pelo autor compreende as categorias de pacientes listadas na Tabela 1, especialmente se os pacientes desejam obter a cura de longo prazo com adrenalectomia e/ou se estão em risco muito elevado de complicações devido a hipertensão estágio III e/ou resistente a medicamentos.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AP baseia-se na existência de níveis baixos ou indetectáveis de renina e na secreção elevada e inadequada de aldosterona. Portanto, introduziu-se a RAR como uma abordagem simplificada para a detecção de casos de AP (36). Essa abordagem bivariada “crua” apresenta limitações intrínsecas que devem ser reconhecidas (Tabela 2). Por exemplo, o mesmo valor de RAR pode ser gerado por diferentes concentrações plasmáticas de aldosterona (CPA) e valores de renina, com implicações fisiopatológicas e clínicas diferentes. Além disso, os métodos atualmente disponíveis para medição da renina, incluindo os ensaios da atividade plasmática da renina (APR) e da concentração de renina direta ativa (CRD) (37), tornam-se imprecisos no intervalo

**TABELA 1** Categorias de pacientes hipertensos que devem ser rastreados devido ao risco prévio aumentado de aldosteronismo primário

Hipertensão resistente a medicamentos segundo as definições atuais (49,52)
Hipertensão sistó-diastólica (PA >150/100 mmHg confirmada em repetidas medições)
Hipopotassemia espontânea ou induzida por diuréticos
Massa adrenal descoberta incidentalmente (incidentaloma)
Apneia obstrutiva do sono
Histórico familiar de AP e/ou hipertensão ou acidente vascular cerebral em idade jovem
Fibrilação atrial inexplicável
Evidência de danos orgânicos mediados pela hipertensão (HVE, disfunção diastólica, microalbuminúria, doença renal crônica) que excediam o esperado com base nos valores de pressão arterial
AP = aldosteronismo primário; HVE = hipertrofia ventricular esquerda; PA = pressão arterial. Modificado a partir das diretrizes práticas da <i>Endocrine Society</i> (23).

**TABELA 2 Sugestões para o uso correto da RAR como teste de rastreamento para AP**

Fatores que afetam a RAR	Sugestão/alerta
Níveis séricos de potássio	A hipopotassemia diminui a secreção de aldosterona. Para evitar valores de RAR falso-negativos, corrigir a hipopotassemia, se presente, antes de realizar o teste.
Concentração plasmática de aldosterona (CPA)	Fisiologicamente, um baixo consumo de sal e/ou agentes diuréticos podem elevar a CPA. Medição da excreção urinária de sódio em 24 horas para estimar o consumo de sal. Suspende agentes diuréticos pelo menos 4 semanas antes do teste, pois eles podem aumentar a renina e, se causarem hipopotassemia, a CPA pode ser ficticiamente baixa.
Renina	Determinar o nível mais baixo de renina a ser utilizado na RAR em 0,2 ng/mL/h para APR e em 2 mUI/L para CRD. Essa é uma prática comum e faz todo o sentido, embora não embasada em estudos específicos.
Posição do paciente na coleta da amostra sanguínea	Mantenha o paciente em posição supina ou sentado por 60 min antes da coleta da amostra. Dada a meia-vida da renina e da aldosterona plasmáticas (aproximadamente 15 min), esse período fará com que os valores dessas variáveis cheguem aos valores basais.
Manuseio das amostras sanguíneas	Estar ciente de que o manuseio e a armazenagem das amostras plasmáticas diferem entre ensaios de APR e CRD: para a CRD, o plasma pode ser manuseado em temperatura ambiente. Para a APR, os tubos de coleta de sangue devem ser colocados imediatamente em água salgada gelada para impedir a geração de angiotensina I e o consumo de angiotensinogênio.
Medicamentos	Doxazosina bloqueadora de receptor $\alpha_1$ e bloqueadores de canal de cálcio de longa ação são permitidos. ARMs também podem ser permitidos, se necessário, para controlar a PA e a hipopotassemia.
Cálculo da RAR	Utilizar o ARR-App para calcular a RAR na unidade de medida correta.
Precisão da RAR	Identificar o ponto de corte que proporcione a melhor combinação de sensibilidade e especificidade pelas curvas receptoras das características dos operadores e pela análise do índice de Youden. Estar ciente de que a análise discriminante logística multivariada pode proporcionar melhor precisão diagnóstica. Uma dessas estratégias é oferecida no ARR!-App.

APR = atividade plasmática da renina; CPA = concentração plasmática de aldosterona; CRD = concentração de renina direta ativa; RAR = relação aldosterona/renina; outras abreviaturas conforme a Tabela 1.

reduzido dos valores de renina. Além disso, um valor de renina suprimida pode aumentar a RAR mesmo quando a CPA é normal. Portanto, para evitar inflacionar o valor da RAR quando a renina é baixa, é prática comum ao calcular a RAR, embora não apoiada por estudos *ad hoc*, fixar o valor de renina em um mínimo (0,2 ng/mL/h para APR ou 2 mUI/L para CRD). Essa precaução é particularmente importante em subgrupos de pacientes que podem ter valores baixos de renina, tais como idosos e pessoas de origem africana (38).

Apesar das suas limitações, a RAR é popular, devido à sua simplicidade e sua reprodutibilidade no mesmo paciente quando repetida sob condições cuidadosamente padronizadas (39). Entretanto, o autor recomenda fortemente prestar atenção aos valores reais de CPA e renina que geraram a RAR, em vez de utilizá-la de forma puramente aritmética, como é infelizmente observado de forma comum na prática.

Igualmente importantes, os resultados da RAR não devem ser interpretados simplesmente como positivo ou negativo, porque se observou que um aumento considerável no valor da RAR permitiu um diagnóstico bioquímico objetivo de AP em um estudo muito grande (40) realizado de acordo com as recomendações do *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (Padrões para o Relato da Precisão Diagnóstica) (41). Portanto, visto que um aumento notável no valor da RAR indica fortemente que o paciente apresenta AP, na instituição do autor, quando a RAR está alta (isto é, >45 ng/mUI) ou repetidamente elevada, oferece-se a AVA, sem testes adicionais, aos pacientes que buscam atendimento cirúrgico, como ilustrado no algoritmo diagnóstico (Ilustração Central). Essa é uma simplificação importante dos exames que, sem comprometer a precisão

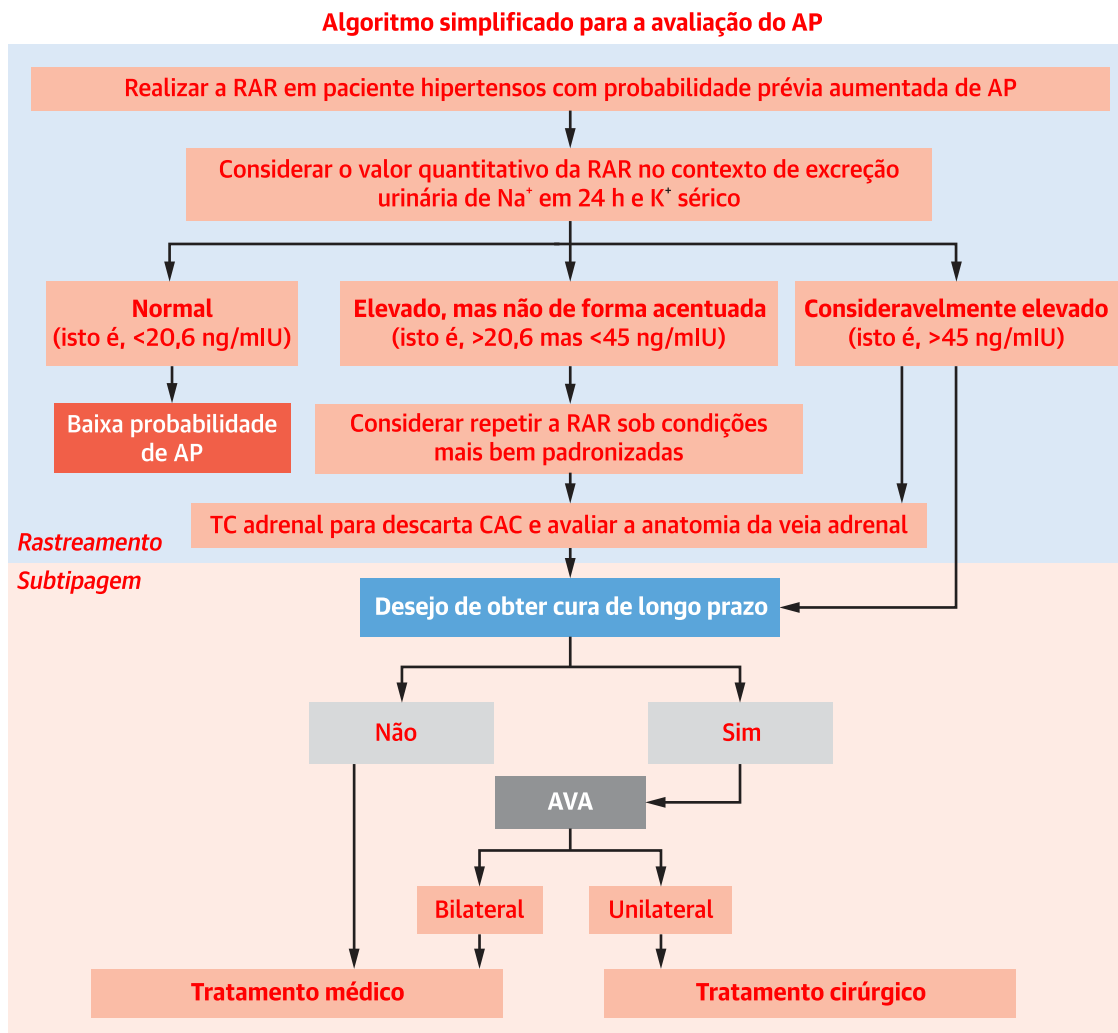
diagnóstica nem o desfecho clínico, pode economizar uma boa quantidade de tempo e dinheiro (40).

Em um estudo prospectivo de pacientes hipertensos referenciados que utilizou ensaio quimioluminescente automático para mensurar a CPA (em ng/dL) e CRD (em mUI/L), o ponto de corte ideal para RAR de 2,06 ng/dL/mUI/L (isto é, 20,6 em ng/mUI) apresentou uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 92% para a identificação de APA e uma alta precisão global estimada pela área sob a curva receptora das características dos operadores de 0,974 (IC 95%: 0,940 a 0,991) (42). Conforme indicado na Ilustração Central, quando o valor da RAR excede esse ponto de corte, mas não de forma muito acentuada, pode ser aconselhável repetir a RAR sob condições mais bem padronizadas, isto é, após um período de *wash-out* mais longo de medicamentos potencialmente interferentes, com a verificação de níveis normais de potássio e consumo normal de sódio (2,4 g), antes de encaminhar o paciente para AVA.

Quanto à renina, muitos centros, inclusive o do autor, substituíram o ensaio da APR pelo da CRD, porque este tem um desempenho razoavelmente bom em pacientes com AP; é mais barato, não radioativo, mais rápido e automatizado (poupando assim a força de trabalho); e possibilita o manuseio das amostras em temperatura ambiente (42).

Técnicas multivariadas e inteligência artificial, que consideram os valores absolutos das múltiplas variáveis em conjunto, são alternativas valiosas à RAR e podem alcançar a identificação precisa do APA (43,44). Sua vantagem adicional é fornecer uma estimativa da probabilidade de o paciente apresentar AP, o que possibilita que os clínicos decidam se procedem ou não com

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL Aldosteronismo primário: algoritmo para os testes iniciais**



Rossi, G.P. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2799-81.

O algoritmo inicia com o rastreamento clínico de pacientes com uma alta probabilidade pré-teste de aldosteronismo primário (AP) que devem ser submetidos a testes de rastreamento. Os testes devem ser altamente sensíveis de forma a não perder casos, mas, devido a isso, apresentam uma taxa de casos falso-positivos. O teste de rastreamento mais utilizado é a relação aldosterona/renina (RAR), que fornece informações quantitativas importantes: uma RAR elevada, por exemplo, superior a 45 ng/mIU, quando mensurada com base na concentração plasmática de aldosterona (ng/dL) e de renina ativa direta (mIU/L), permite que se proceda diretamente à subtipagem por amostragem venosa adrenal (AVA) (ver o texto). Naqueles com RAR elevada no início, por exemplo, entre 20,6 e 45 ng/mIU, o cálculo da RAR deve ser repetido sob condições padronizadas de forma mais cuidadosa. Se a elevação da RAR for confirmada, o paciente desejar receber atendimento cirúrgico, e for elegível para anestesia geral, pode-se proceder à subtipagem por AVA. Para pacientes com fenótipo manifesto de aldosteronismo primário, essa abordagem está alinhada ao que sugerem as diretrizes clínicas práticas da *Endocrine Society* (23). Entretanto, representa uma considerável simplificação em dois aspectos: 1) não prevê um teste de exclusão (confirmatório) em pacientes com resultados ambíguos para a RAR; e 2) chama a atenção para as informações quantitativas fornecidas pelo valor da RAR na tomada de decisão clínica em vez de simplesmente categorizar os resultados da RAR como positivos ou negativos. A não realização de testes confirmatórios é justificada pelo fato de que esses testes não foram validados segundo as recomendações STARD (40) em estudos publicados (54-59); além disso, na experiência do autor, descobriu-se que esses testes não eram confiáveis e eram enganosos na medida em que fazem com que se negue a cura cirúrgica para muitos pacientes com aldosteronismo primário unilateral causado por uma patologia relacionada à angiotensina II.

testes adicionais de forma individual. Um ARR-App, que pode se baixado gratuitamente (na Apple Store) para uso em *tablets* e celulares, utiliza uma abordagem assim (45) e pode contornar uma das queixas mais comuns: a dificuldade em calcular a RAR a partir dos valores de renina e CPA que são fornecidos em diferentes unidades de medida por diferentes laboratórios.

**CONDIÇÕES DE TESTAGEM**

Os valores de CPA e de renina e, portanto, a RAR, são influenciados por vários fatores (Tabela 3); isso significa que a preparação cuidadosa do paciente e a padronização das condições de testagem são etapas fundamentais na triagem para AP. Hipopotassemia im-

**TABELA 3** Medicamentos e condições que afetam a concentração plasmática de aldosterona, os níveis de renina e a RAR

Fator	CPA	Renina	RAR	Taxa de FPs	Taxa de FNs
<b>Medicamentos</b>					
Betabloqueadores	↓	↓↓	↑	↑↑	↓
Agonistas α-2 centrais	↓	↓↓	↑	↑	↓
AINEs	↓	↓↓	↑	↑	↓
Diuréticos perdedores de K+	↑	↑↑	↓	↓	↑
Diuréticos poupadores de K+	↑	↑↑	↓	↓	↑
Inibidores de ECA	↓	↑↑	↓	↓	↑
BRAs	↓	↑↑	↓	↓	↑
BCCs de longa ação	→↓	→	↓	→↓	→↑
<b>Status de potássio</b>					
Hipopotassemia	↓	→↑	↓	↓	↑
Carregamento de potássio	↑	→↑	↑	↑	↓
<b>Status de sódio</b>					
Depleção de sódio	↑	↑↑	↓	↓	↑
Carregamento de sódio	↓	↓↓	↑	↑	↓
<b>Outras condições</b>					
Envelhecimento	↓	↓	↑	↑	
Disfunção renal	→	↓	↑	↑	↓
Gravidez	↑	↑↑	↓	↓	↓
Renovascular	↑	↑↑	↓	↓	↑
Malignidade	↑	↑↑	↓	↓	↑

Betabloqueadores reduzem os níveis de renina mas afetam relativamente menos a CPA, elevando assim a RAR. Portanto, deve-se interromper a administração de betabloqueadores pelo menos 4 semanas antes do ensaio; caso contrário, há um aumento na taxa de falso-positivos (FPs). Medicamentos que aumentam a renina mais do que CPA, tais como diuréticos, devem ser suspensos (pelo menos 3-4 semanas antes) para reduzir a taxa de falso-negativos (FNs). Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) reduzem a secreção de aldosterona e, portanto, a RAR, aumentando consideravelmente a taxa de FNs. Assim, eles também devem ser suspensos pelo menos 3-4 semanas antes da realização da RAR.  
BCC = bloqueadores de canal de cálcio; FN = falso-negativo; FP = falso-positivo; RAR = razão aldosterona-renina.

portante, se presente, reduz a secreção de aldosterona e pode levar a resultados falso-negativos para RAR. Portanto, antes de mensurar a RAR (um procedimento mais oneroso), é importante corrigir a hipopotassemia, se presente. A instituição do autor testa os pacientes após estes permanecerem em repouso na posição supina ou sentados por 1 h, a fim de que os valores de renina e CPA voltem aos níveis basais, e também sistematicamente realiza o exame de urina de 24 h para mensurar a excreção urinária de potássio e de sódio; a primeira estratégia proporciona uma base para a titulação da suplementação de KCl, se necessário, e a segunda é crucial para avaliar o consumo de sal e assim realizar a correta interpretação dos valores hormonais.

A suspensão do tratamento hipertensivo não é recomendada nem necessária antes da medição da RAR. Entretanto, os agentes devem ser escolhidos da forma correta: na maioria dos casos, doxazosina e/ou bloqueadores de canal de cálcio de longa-ação têm efeitos insignificantes na RAR (21-23,37,38) e, portanto, podem ser utilizados para controlar a pressão arterial durante o rastreamento.

Em pacientes com hipertensão grave e/ou resistente a medicamentos e/ou evidência de danos em órgãos-alvo ou eventos cardiovasculares prévios, é necessário um

tratamento mais forte do que aquele envolvendo apenas esses agentes. Sob essas condições, o conhecimento dos efeitos dos agentes que interferem nos níveis de renina e aldosterona (Tabela 3) pode permitir um diagnóstico correto: por exemplo, uma CPA elevada (>15 ng/dL) em um paciente que está recebendo medicamentos que, espera-se, reduzam a aldosterona e/ou um valor baixo de renina com agentes que devem aumentá-la são fortes indícios de que o paciente pode apresentar AP.

Com base em relatos recentes (46,47) e em um estudo em andamento (48) que indicaram a viabilidade de mensurar a RAR em pacientes que recebiam ARMs, a sugestão do autor é utilizar esses agentes, que são os mais efetivos no controle da pressão arterial e da hipopotassemia, no rastreamento de pacientes com hipertensão resistente a medicamentos (49). Esta é uma apresentação comum do AP (Tabela 1), e evidências recentes indicaram que esses pacientes devem receber um ARM (49, 50-52).

## EXCLUSÃO DE AP

Um ponto de corte baixo de RAR durante o rastreamento maximiza a sensibilidade, mas gera resultados falso-positivos, os quais podem ser identificados com antecedência para excluí-los de AVAs inúteis. Para esse fim, foram propostos o teste de sobrecarga de sódio oral, o teste de infusão salina, o teste do captopril e o teste de sobrecarga de fludrocortisona com sal. Eles são geralmente referidos como testes “confirmatórios”, embora, na realidade, sirvam para descartar AP (isto é, funcionam como “testes de exclusão”). De fato, na taxa de prevalência de AP encontrada nos centros de hipertensão, seu valor preditivo negativo excede em muito o seu valor preditivo positivo (confirmatório) (53).

O objetivo desses testes é demonstrar que o hiperaldosteronismo é autônomo com relação ao sistema renina-angiotensina (54,55), o que infelizmente é uma premissa não comprovada, na medida em que se descobriu que a secreção de aldosterona é afetada pela angiotensina II em muitos pacientes com AP (55-60). Além disso, descobriu-se que o receptor de angiotensina tipo 1, que media o efeito secretagogo da angiotensina II na aldosterona, é expresso mesmo em pacientes com fenótipo mais manifesto de AP devido a um APA (61). Como discutido anteriormente de forma aprofundada, os estudos originais que propuseram a utilização desses testes não atendem aos critérios *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (41), e o único que satisfaz esses requisitos não foi capaz de validar a precisão da infusão salina e do teste do captopril na identificação do APA (53).

Sem dúvida, basear-se nesses testes aumenta os custos e a complexidade dos testes e pode levar à não

identificação de vários pacientes com APA curável que suprimem a CPA após a redução dos níveis de angiotensina II com infusão salina ou administração de captopril (53). Provavelmente com base nessas considerações, as últimas *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines* (Diretrizes Clínicas Práticas da *Endocrine Society*) sugerem que não sejam realizados os testes de exclusão em pacientes com um fenótipo manifesto de AP (23). Essa estratégia tornou-se baseada em evidências quando um estudo muito grande, que envolveu tanto uma coorte retrospectiva quanto uma prospectiva (de validação), demonstrou que o teste do captopril não proporcionou ganho diagnóstico em relação a uma RAR cuidadosamente realizada e interpretada (40).

Por esses motivos, na instituição do autor, se um paciente com AP estiver disposto a buscar a cura cirúrgica e apresenta RAR consideravelmente elevada, procedemos diretamente à AVA, como demonstrado no algoritmo diagnóstico simplificado (Ilustração Central).

## EXAMES DE IMAGEM

Um teste de imagem, preferencialmente tomografia computadorizada (TC), porque é menos propensa a artefatos de movimento, é recomendado para todos os pacientes com AP para descartar um carcinoma produtor de aldosterona (62) e para identificar a drenagem venosa adrenal, orientando assim o intervencionista que vai realizar a AVA (22). Entretanto, os exames de imagem isolados são insuficientes para encaminhar os pacientes para cirurgia, porque resultados concordantes entre a estratégia baseada na TC e na AVA com estimulação por cosintropina, utilizados como testes de referência, foram encontrados em apenas um terço dos casos. Além disso, a AVA demonstrou doença unilateral em 22% dos casos negativos segundo a TC, enquanto a TC detectou uma massa unilateral em 25% dos casos com doença bilateral ou contralateral na AVA (63). Portanto, ao se basear apenas na TC, adrenalectomia curativa teria sido negada a um quinto dos pacientes, e um pequeno número de outros pacientes teriam sido submetidos a adrenalectomia de forma desnecessária ou inadequada. Conclusões semelhantes são corroboradas por uma metanálise de 38 estudos abrangendo um total de 950 pacientes (64), uma grande experiência unicêntrica em pacientes com AP submetidos a adrenalectomia unilateral (65), e um estudo alemão recente (66). Discrepâncias entre os exames de imagem e a AVA interpretados com a AVA mais rigorosa, mas mesmo sob os limiares mais lenientes, foram relatadas em um estudo mais aprofundado realizado pelo grupo Calgary, embasando portanto a conclusão de que a utilização de exames de imagens isolados para a detecção do AP unilateral pode levar a resultados enganosos (67).

Em resumo: 1) a avaliação de microadenomas adrenais é a principal limitação dos exames de imagem adrenais; e 2) tanto a TC quanto a ressonância magnética têm pouca precisão na predição da doença unilateral.

## SUBTIPAGEM DO AP

**AMOSTRAGEM VENOSA ADRENAL.** Embora seja onerosa, tecnicamente exigente e apresente um risco de ruptura da veia adrenal de 0,7% (68), a AVA continua sendo o teste fundamental para identificar candidatos a adrenalectomia unilateral por vários motivos, conforme descrito em outro estudo (69). Como uma indicação para adrenalectomia, a AVA deve ser proposta apenas para pacientes que tenham evidências bioquímicas claras de AP, sejam candidatos razoáveis a anestesia geral e cirurgia, desejem obter a cura do AP a longo prazo com adrenalectomia e não tenham quaisquer formas de excesso de mineralocorticoides incuráveis cirurgicamente (Figura 2) (22,68). Um discussão mais aprofundada de quando e como realizar a AVA e como interpretar seus resultados é apresentada em outro estudo (70) e resumida no Apêndice On-line.

**ESTRATÉGIA ALTERNATIVA DE SUBTIPAGEM.** Dada a disponibilidade limitada da AVA e sua natureza invasiva, vários centros investigaram alternativas não invasivas, por exemplo, com a tentativa de identificar preditores de AP unilateral, embora com resultados inconsistentes (71-73). Tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*, PET) com o derivativo anestésico metomidato C11, que se liga à aldosterona sintase, parece ser uma abordagem promissora para a identificação do excesso na produção lateralizada de aldosterona (74). Entretanto, devido à baixa seletividade do metomidato C11 para CYP11B2 vs. CYP11B1, essa abordagem requer pré-tratamento com dexametasona para suprimir o impulso de ACTH. Além disso, a preparação do marcador de curta duração baseado no C11 requer a instalação de um ciclotron no centro, o que torna esse teste viável em poucos centros; isso explica o motivo pelo qual, 7 anos após o primeiro estudo de prova de conceito, havia apenas um relato anedótico e um pequeno estudo de pacientes selecionados (74-76). Portanto, ainda é preciso comprovar, de forma conclusiva, se essa técnica pode identificar a maioria dos APAs, que hoje em dia são bastante pequenas. Ainda há mais incertezas quanto ao uso de um ligante ao receptor de quimiocina tipo 4 que foi proposto para o exame de imagem molecular do APA com base em apenas um pequeno estudo (77). Estudos *in vitro* e com animais também demonstraram a alta seletividade de uma molécula para o exame F18-PET (CDP2230) para CYP11B2 vs. CYP11B1, com uma biodistribuição preferencial no córtex adrenal externo do



rato (78), mais ainda se esperam estudos comprovando que essas moléculas para o PET baseado no F18, ou semelhante, podem ser clinicamente úteis.

**MUTAÇÕES GÊNICAS E TESTES GENÉTICOS.** Em 2011, um sequenciamento do exoma levou à descoberta de somáticas no gene Kir3.4 que codifica o canal de potássio KCNJ5 em um subconjunto do APA (79) e em famílias muito raras com hiperplasia adrenal bilateral causadora de hipertensão resistente a medicamento que requeira adrenalectomia bilateral. Essas descobertas seminais evidenciaram a existência de mutações gênicas, exceto a bem conhecida forma remediável com glicocorticoide (80,81), e pavimentou o caminho para a descoberta de mutações em outros genes (82-84).

Uma nova classificação do hiperaldosteronismo familiar (HF) e testes genéticos foram desenvolvidos depois disso (85). Atualmente, testes genéticos para as formas familiares do AP (HF) são indicados em pacientes com AP diagnosticados em idade jovem (isto é, idade <30 anos), especialmente na presença de histórico familiar de AP e/ou acidente vascular cerebral em idade jovem (isto é, idade <40 anos) e/ou se o paciente é candidato à AVA, porque AP unilateral é excepcional nesses casos. Para uma descrição detalhada do HF, consulte uma revisão recente (85).

Descobriu-se que mutações somáticas no KCNJ5, no CACNA1D e nos genes ATP1A1, ATP2B3 e CTNNA1 ocorrem frequentemente em adenomas produtores de aldosterona (86), especialmente em pacientes asiáticos (87,88). Mutações somáticas no CACNA1D em pequenos aglomerados de células das células da zona glomerulosa pode desempenhar um papel importante na produção autônoma de aldosterona em pacientes com AP bilateral (89). Atualmente, o sequenciamento do DNA do APA em busca dessas mutações somáticas está restrito a fins de pesquisa; entretanto, visto que essas mutações estão associadas a um perfil periférico de esteroides específico, isso pode auxiliar na seleção de pacientes para AVA (90,91). Ainda mais importante, células geneticamente projetadas para abrigar o G151R e o L168R, as duas mutações mais comuns no KCNJ5 (92), e descobriu-se que células do APA com tais mutações imunomagneticamente separadas *ex vivo* de pacientes reduzem sua produção de aldosterona quando expostas *in vitro* a antibióticos macrolídeos (93). Essas descobertas seminais sugeriram a viabilidade de um tratamento médico do AP baseado na medicina de precisão (personalizada), uma hipótese que está sendo atualmente testada no Estudo MAPA (94).

## TRATAMENTO

A adrenalectomia laparoscópica unilateral requer uma hospitalização breve e pode ser realizada com risco

cirúrgico muito baixo em centros experientes (95,96). Quando guiado pela AVA, esse procedimento geralmente corrige as alterações bioquímicas do AP e, de modo geral, melhora ou cura a hipertensão arterial em mais de 80% dos pacientes; mesmo quando o tratamento anti-hipertensivo continua sendo necessário, o número e/ou a dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos pode ser consideravelmente reduzido. É importante ressaltar que, em nossas mãos, a adrenalectomia guiada por AVA geralmente resolve a hipertensão resistente, às vezes resultando na cura completa (97,98).

Relatou-se também que a adrenalectomia melhora vários índices de qualidade de vida (97-99). Portanto, embora a ablação radiológica intervencionista das glândulas adrenais, o que é viável sob anestesia local e sedação controlada, seja uma opção para pacientes não elegíveis para cirurgia devido a comorbidades, atualmente adrenalectomia laparoscópica unilateral é o melhor tratamento disponível para pacientes com AP unilateral que desejam alcançar a cura a longo prazo e são candidatos a anestesia geral.

A adrenalectomia parcial, que também pode ser assistida por robô (100), é uma nova opção para preservar a função adrenal remanescente e evitar insuficiência adrenal em pacientes já submetidos a adrenalectomia contralateral. Entretanto, deve ser guiada por AVA superseletiva (101), embora um ensaio clínico randomizado chinês realizado sem AVA superseletiva afirmar ter obtido resultados semelhantes para adrenalectomia retroperitoneal total e parcial (102).

Além disso, afirmou-se que a embolização arterial adrenal superseletiva com etanol de alta concentração reduz a pressão arterial em pequeno estudo não controlado (103). Em todos os casos, a apresentação de secreção lateralizada de aldosterona por AVA é um “imperativo” antes da realização da cirurgia.

Para se obter a cura e evitar danos cardiovasculares e eventos cardiorrenais, quanto antes for feito o diagnóstico e realizada a cirurgia, melhor será o desfecho. De modo geral, motivos comuns para não se obter a cura cirúrgica do AP são diagnóstico inadequado (isto é, adrenalectomia não guiada por AVA) e/ou, mais frequentemente, a concomitância de doença renal crônica e/ou hipertensão essencial (primária) (104). Esta última envolve até 30% dos pacientes com AP, os quais obviamente não se espera que sejam curados por adrenalectomia.

Foi desenvolvido um escore para prever a cura (105); na prática clínica, constatou-se que idade jovem, sexo feminino, histórico breve de hipertensão, exigência de um alto número de medicamentos anti-hipertensivos e ausência de remodelação vascular e/ou doença renal crônica são os preditores mais fortes de cura da hipertensão (104-107).

Os ARMs, isolados ou em combinação com outros agentes, são medicamentos essenciais para controlar hipopotassemia e valores elevados de hipertensão arterial em pacientes não elegíveis para cirurgia, inclusive aqueles com HF ou que não apresentam AP unilateral na AVA. Eles também são indicados na preparação para a adrenalectomia. Espironolactona, canrenona, canrenoato de potássio e eplerenona (que é mais seletiva, mas mais fraca e de ação mais breve do que os outros) são os medicamentos recomendados. A espironolactona deve ser titulada até a dose diária mais alta tolerável (começando por 12,5 mg e chegando a 400 mg, mas geralmente de 25 a 50 mg), possibilitando o controle da pressão arterial e dos níveis de potássio, visto que uma dosagem inadequada pode resultar em doença incontrolável e risco cardiovascular excessivo. Durante o tratamento com ARMs, os níveis de renina devem ser mensurados como uma forma de orientar a titulação crescente, porque a persistência de valores baixos pode ser indício de doses inadequadas (108,109).

Em pacientes com AP tratados com ARMs, a hipotensão é rara, por motivos óbvios. Entretanto, em homens, não é rara a ocorrência de ginecomastia e impotência, que são dose-dependentes. A utilização de doses reduzidas em combinação com agentes mais novos, tais como bloqueadores de canal de cálcio de longa ação [alguns dos quais também atuam como antagonistas do mineralocorticoide (110,111)], betabloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, pode evitar ou reduzir esses efeitos colaterais.

A eplerenona, ainda não aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA e pela *European Medicines Agency* para o tratamento do AP, é menos propensa a acarretar efeitos indesejados. Os inibidores do canal epitelial de sódio amilorida e triamtereno também são opções razoáveis para substituir o uso de ARMs para pacientes com efeitos colaterais. Novos ARMs potentes e específicos com um melhor perfil de segurança, tais como aparerenona, esaxerenona e finerenona, estão sendo desenvolvidos para o tratamento do aldosteronismo secundário no contexto da insuficiência cardíaca, mas podem em algum momento ter sua utilidade comprovada no AP (110,112).

Os inibidores da aldosterona sintase também são uma abordagem racional: um estudo piloto demonstrou que o LCI699 tem efeito redutor da pressão arterial em pacientes com AP, mas revelou que o CYP11B2 (aldosterona sintase) tem baixa especificidade com relação ao CYP11B1 (11-beta-hidroxilase), o que impediu o seu desenvolvimento mais aprofundado (113). Estão sendo desenvolvidos outros agentes mais seletivos do CYP11B2, que podem em algum momento fornecer um

tratamento efetivo para a grande variedade de AP com doença bilateral. Entretanto, embora a adrenalectomia demonstrou ser efetiva na redução da fibrilação atrial incidente (34,35) e na reversão dos danos aos órgãos-alvo (tais como rins e coração), ainda é necessário comprovar de forma conclusiva em ensaios clínicos randomizados se o tratamento médico de longo prazo pode ser igualmente efetivo.

## SEGUIMENTO

---

Aconselham-se consultar regulares de seguimento tanto em pacientes submetidos a adrenalectomia quanto naqueles que apresentam a forma bilateral do AP: nos primeiros, é necessária a reavaliação bioquímica periódica, porque a confirmação do diagnóstico de APA requer evidências de cura bioquímica do AP após a cirurgia de acordo com os “critérios dos cinco vértices” (114). Nesses pacientes, a persistência do AP indica doença bilateral; muito mais raramente, recorrência de carcinoma produtor de aldosterona (115); ou, mais comumente, remoção de adrenal não culpada se a cirurgia não foi guiada por AVA.

Um pequeno aumento na creatinina sérica geralmente acompanha a correção, induzida por adrenalectomia, da hiperfiltração (116) causada pelo hiperaldosteronismo (117); além disso, pode-se observar hiperaldosteronismo pós-operatório com hipopotassemia em alguns pacientes. Por esses motivos, são necessárias consultas de seguimento com novos testes bioquímicos, pelo menos nos primeiros 6 meses.

Nos pacientes com AP designados para o tratamento médico de longo prazo, o seguimento também é necessário a longo prazo, com o monitoramento meticuloso da renina plasmática (devido aos motivos discutidos no texto anterior), das concentrações de potássio sérico e da pressão arterial, além de avaliação de danos aos órgãos-alvo da hipertensão arterial. O desenvolvimento de resistência a tratamento anti-hipertensivo deve levar a uma nova investigação para detectar uma forma unilateral de AP por meio de AVA, o que é viável e pode resultar na cura de longo prazo. Infelizmente, a experiência do AVIS-2 (*Adrenal Vein Sampling International Study-2/Estudo Internacional sobre Amostras Venosas Adrenais*), o maior registro ao redor do mundo, demonstrou que tanto o seguimento bioquímico quanto o clínico não são investigados de forma consistente mesmo nos principais centros de referência (98).

## CONCLUSÕES

---

Deve-se suspeitar de AP em todos os pacientes hipertensos e pode ser identificado de forma custo-efetiva

(Ilustração Central). Quando se descobre uma causa unilateral de AP, hiperaldosteronismo e hipopotassemia são curáveis com adrenalectomia em quase todos os pacientes. A hipertensão também pode ser normalizada ou consideravelmente reduzida em uma considerável proporção de pacientes. O diagnóstico de AP é especialmente benéfico quando a hipertensão é grave e/ou resistente ao tratamento, porque a remoção de um APA pode levar ao controle dos valores pressóricos, permite a suspensão

ou uma redução importante no número e na dosagem dos medicamentos anti-hipertensivos e previne eventos cardiovasculares e do comprometimento renal.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Gian Paolo Rossi, Department of Medicine, DIMED, Hypertension Unit and Specialized Center, University Hospital, Via Giustiniani, 2, 35126 Padova, Italy. E-mail: gianpaolo.rossi@unipd.it. Twitter: @UniPadova.

## REFERÊNCIAS

1. G. Rossi, M. Boscaro, V. Ronconi, J.W. Funder. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab*, 16 (2005), pp. 104-107.
2. J.W. Conn, L.H. Louis. Primary aldosteronism, a new clinical entity. *Ann Intern Med*, 44 (1956), pp. 1-15.
3. G.P. Rossi, A.C. Pessina, A.M. Heagerty. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *J Hypertens*, 26 (2008), pp. 613-621.
4. G.P. Rossi. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 9 (2007), pp. 90-97.
5. G.P. Rossi. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Endocrinol Metab*, 20 (2006), pp. 385-400.
6. G.P. Rossi, M. Cesari, C. Cuspidi, et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*, 62 (2013), pp. 62-69.
7. N.M. Fritsch, E.L. Schiffrin, M.F. Neves, E.L. Schiffrin. Aldosterone: a risk factor for vascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 5 (2003), pp. 59-65.
8. N. Schupp, N. Queisser, M. Wolf, et al. Aldosterone causes DNA strand breaks and chromosomal damage in renal cells, which are prevented by mineralocorticoid receptor antagonists. *Horm Metab Res*, 42 (2010), pp. 458-465.
9. Rocha R, Jr. CTS, I. Kifor, et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology*, 141 (2000), pp. 3871-3878.
10. I.C. Gerling, Y. Sun, R.A. Ahokas, et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285 (2003), pp. H813-H821.
11. K.T. Weber, C.G. Brilla, S.E. Campbell, H.K. Reddy. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J Hypertens Suppl*, 10 (1992), pp. S87-S94.
12. G.P. Rossi. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on Fifth Avenue? *Curr Hypertens Rep*, 6 (2004), pp. 1-4.
13. G.P. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*, 48 (2006), pp. 2293-2300.
14. P. Mulatero, S. Monticone, J. Burrello, F. Veglio, T.A. Williams, J. Funder. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians. *J Hypertens*, 34 (2016), pp. 2253-2257.
15. S. Monticone, J. Burrello, D. Tizzani, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1811-1820.
16. G. Maiolino, L.A. Calò, G.P. Rossi. The time has come for systematic screening for primary aldosteronism in all hypertensives. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 1821-1823.
17. J. Conn, E. Cohen, D. Rovner, R. Nesbit. Normokalemic primary aldosteronism: a detectable cause of curable "essential" hypertension. *JAMA*, 193 (1965), pp. 200-206.
18. G.P. Rossi, F. Gioco, A. Fassina, C.E. Gomez-Sanchez. Normoaldosteronemic aldosterone-producing adenoma: Immunohistochemical characterization and diagnostic implications. *J Hypertens*, 33 (2015), pp. 2546-2549.
19. W. Tu, G.J. Eckert, T.S. Hannon, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system racial differences in sensitivity of blood pressure to aldosterone. *Hypertension*, 63 (2014), pp. 1212-1218.
20. J.W. Funder. Sensitivity to aldosterone. *Hypertension*, 63 (2014), pp. 1168-1170.
21. G.P. Rossi, T.M. Seccia, A.C. Pessina. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 44 (2007), pp. 1-85.
22. J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008), pp. 3266-3281.
23. J.W. Funder, R.M. Carey, F. Mantero, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016), pp. 1889-1916.
24. M. Karcz, J. Obarska, R. Bobrowski, et al. Frequency of primary aldosteronism in patients with obstructive sleep apnea OSA-PA study. *J Hypertens*, 35 e-Suppl 2 (2017), p. e39.
25. E. Florczak, A. Prejbsz, E. Szwencz-Pietrasz, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*, 27 (2013), pp. 678-685.
26. M.J. Wolley, E. Pimenta, D. Calhoun, R.D. Gordon, D. Cowley, M. Stowasser. Treatment of primary aldosteronism is associated with a reduction in the severity of obstructive sleep apnoea. *J Hum Hypertens*, 31 (2017), pp. 561-567.
27. A.S. Belloni, G.P. Rossi, P.G. Andreis, et al. Endothelin adrenocortical secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats. *Hypertension*, 27 (1996), pp. 1153-1159.
28. T.M. Seccia, B. Caroccia, G.K. Adler, G. Maiolino, M. Cesari, G.P. Rossi. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble. *Hypertension*, 69 (2017), pp. 545-550.
29. T.M. Seccia, C. Letizia, M.L. Muesan, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the PAPPY Study. *J Hypertens* (2019) In press.
30. R. Baudrand, F.J. Guarda, C. Fardella, et al. Primary aldosteronism continuum of renin-independent aldosteronism in normotension. *Hypertension*, 68 (2017), pp. 950-957.
31. G.P. Rossi, A. Sacchetto, E. Pavan, et al. Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation*, 95 (1997), pp. 1471-1478.
32. C. Catena, G. Colussi, E. Nadalini, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med*, 168 (2008), pp. 80-85.
33. V.C. Wu, S.M. Wang, C.H. Chang, et al. Long term outcome of aldosteronism after target treatments. *Sci Rep*, 6 (2016), pp. 1-12.
34. G.L. Hundemer, G.C. Curhan, N. Yozamp, M. Wang, A. Vaidya. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol*, 3 (2018), pp. 768-774.
35. G.P. Rossi, G. Maiolino, A. Flego, et al. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 585-591.
36. K. Hiramatsu, T. Yamada, Y. Yukimura, et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*, 141 (1981), pp. 1589-1593.
37. G.P. Rossi, M. Barisa, A. Belfiore, et al. The aldosterone-renin ratio based on the plasma renin activity and the direct renin assay for diagnosing aldosterone-producing adenoma. *J Hypertens*, 28 (2010), pp. 1892-1899.
38. G.P. Rossi. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*, 7 (2011), pp. 485-495.
39. G.P. Rossi, T.M. Seccia, G. Palumbo, et al. Within-patient reproducibility of the

- aldosterone:renin ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*, 55 (2010), pp. 83-89.
40. G. Maiolino, G. Rossitto, V. Bisogni, et al. Quantitative value of aldosterone-renin ratio for detection of aldosterone-producing adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) study. *J Am Heart Assoc*, 6 (2017), Article e005574.
41. P.M. Bossuyt, J.B. Reitsma, D.E. Bruns, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*, 351 (2015), p. h5527.
42. G.P. Rossi, G. Ceolotto, G. Rossitto, et al. Prospective validation of an automated chemiluminescence-based assay of renin and aldosterone for the work-up of arterial hypertension. *Clin Chem Lab Med*, 54 (2016).
43. G.P. Rossi, E. Rossi, E. Pavan, et al. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49 (1998), pp. 713-723.
44. N. Lazzarini, L. Nanni, C. Fantozzi, et al. Heterogeneous machine learning system for improving the diagnosis of primary aldosteronism. *Pattern Recognit Lett*, 65 (2015), pp. 124-130.
45. G.P. Rossi, V. Bisogni. A useful tool to improve the case detection rate of primary aldosteronism: the aldosterone-renin ratio (ARR). *App J Hypertens*, 34 (2016), pp. 1019-1021.
46. A.T. Nanba, T. Wannachalee, J.J. Shields, et al. Adrenal vein sampling lateralization despite mineralocorticoid receptor antagonists exposure in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (2019), pp. 48 7-492.
47. M. Haase, A. Riestler, P. Kröpil, et al. Outcome of adrenal vein sampling performed during concurrent mineralocorticoid receptor antagonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 4397-4402.
48. G. Rossitto, M. Cesari, G. Ceolotto, et al. Effects of mineralocorticoid and AT-1 receptor antagonism on the aldosterone-renin ratio (ARR) in primary aldosteronism patients (EMIRA Study): rationale and design. *J Hum Hypertens*, 33 (2018), pp. 167-171.
49. R.M. Carey, D.A. Calhoun, G.L. Bakris, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 72 (2018), pp. e53-e90.
50. B. Williams, T.M. MacDonald, S. Morant, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386 (2015), pp. 2059-2068.
51. Bazoukis G TC. TC. Effect of MRAs on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens*, 36 (2018), pp. 987-994.
52. B. Williams, G. Mancina, W. Spiering, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3021-3104.
53. G.P. Rossi, A. Belfiore, G. Bernini, et al. Comparison of the captopril and the saline infusion test for excluding aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 50 (2007), pp. 424-431.
54. D.H. Streeten, N. Tomycz, G.H. Anderson. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med*, 67 (1979), pp. 403-413.
55. O.B. Holland, H. Brown, L. Kuhnert, C. Fairchild, M. Risk, C.E. Gomez-Sanchez. Further evaluation of saline infusion for the diagnosis of primary aldosteronism. *Hypertension*, 6 (1984), pp. 717-723.
56. R.G. Fontes, C.E. Kater, E.G. Biglieri, I. Irony. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 4 (1991), pp. 786-791.
57. I. Irony, C.E. Kater, E.G. Biglieri, C.H. Shackleton. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens*, 3 (1990), pp. 576-582.
58. R.D. Gordon, S.M. Hamlet, T.J. Tunny, C.E. Gomez-Sanchez, L.S. Jayasinghe. Distinguishing aldosterone-producing adenoma from other forms of hyperaldosteronism and lateralizing the tumor pre-operatively. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 13 (1986), pp. 325-328.
59. J.L. Phillips, M.M. Walther, J.C. Pezullo, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 4526-4533.
60. G.P. Rossi, T.M. Seccia, A.C. Pessina. Adrenal gland: a diagnostic algorithm—the holy grail of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*, 7 (2011), pp. 697-699.
61. P. Vanderrielle, B. Caroccia, T.M. Seccia, et al. The angiotensin type 2 receptor in the human adrenocortical zona glomerulosa and in aldosterone-producing adenoma: low expression and no functional role. *Clin Sci*, 132 (2018), pp. 627-640.
62. T.M. Seccia, A. Fassina, G.G. Nussdorfer, A.C. Pessina, G.P. Rossi. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocr Relat Cancer*, 12 (2005), pp. 149-159.
63. W.F. Young, A.W. Stanson, G.B. Thompson, C.S. Grant, D.R. Farley, J.A. van Heerden. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery*, 136 (2004), pp. 1227-1235.
64. M.J.E. Kempers, J.W.M. Lenders, L. van Outheusden, G.J. van der Wilt, et al. Diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*, 151 (2017), pp. 329-338.
65. V. Lim, Q. Guo, C.S. Grant, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 2712-2719.
66. R. Ladurner, S. Sommerer, S. Buechner, et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest* (2017), pp. 372-377.
67. D. Sam, G.A. Kline, B. So, A.A. Leung. Discordance between imaging and adrenal vein sampling in primary aldosteronism irrespective of interpretation criteria. *J Clin Endocrinol Metab*, 104 (2019), pp. 1900-1906.
68. G.P. Rossi, M. Barisa, B. Allolio, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 1606-1614.
69. G.P. Rossi, P. Mulatero, F. Satoh. 10 good reasons why adrenal vein sampling is the preferred method for referring primary aldosteronism patients for adrenalectomy. *J Hypertens*, 37 (2019), pp. 603-611.
70. G.P. Rossi. Update in adrenal venous sampling for primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 25 (2018), pp. 160-171.
71. E.M. Kupers, L. Amar, A. Raynaud, P.F. Plouin, O. Steichen. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 3530-3537.
72. W.C.C. Sze, L.M. Soh, J.H. Lau, et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism—comparison of a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 81 (2014), pp. 25-30.
73. A. Aronova, T.J. Ili, R. Zarnegar. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol*, 6 (2014), pp. 227-233.
74. T.J. Burton, I.S. Mackenzie, K. Balan, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET) -CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 100-109.
75. J. Ouyang, R. Hardy, M. Brown, T. Helliwell, M. Gurnell, D.J. Cuthbertson. C-metomidate PET-CT scanning can identify aldosterone-producing adenomas after unsuccessful lateralisation with CT/ MRI and adrenal venous sampling. 31 (2017), pp. 483-484.
76. M.B. Joyce, A.S. Powlson, D. Browne, et al. 11C-metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 90 (2019), pp. 670-679.
77. B. Heinze, C.T. Fuss, P. Mulatero, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for molecular imaging of aldosterone-producing adenoma. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 317-325.
78. T. Abe, M. Naruse, W.F. Young, et al. A novel CYP11B2-specific imaging agent for detection of unilateral subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (2016), pp. 1008-1015.
79. M. Choi, U.I. Scholl, P. Yue, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*, 331 (2011), pp. 768-772.
80. W.R. Litchfield, R.G. Dluhy, R.P. Lifton, G.M. Rich. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Compr Ther*, 21 (1995), pp. 553-558.
81. G.M. Rich, S. Ulick, S. Cook, J.Z. Wang, R.P. Lifton, R.G. Dluhy. Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. *Ann Intern Med*, 116 (1992), pp. 813-820.
82. E.N. Reimer, G. Walenda, E. Seidel, U.I. Scholl. CACNA1H(M1549V) mutant calcium channel causes autonomous aldosterone production in HAC15 Cells and is inhibited by mibefradil. *Endocrinology*, 157 (2016), pp. 3016-3022.
83. U.I. Scholl, G. Stöltzing, J. Schewe, et al. CLCN2 chloride channel mutations in familial hyperaldosteronism type II. *Nat Genet*, 50 (2018), pp. 349-354.
84. F. Beuschlein, S. Boulkroun, A. Osswald, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary

- hypertension. *Nat Genet*, 45 (2013), pp. 440-444 444e1-2.
- 85.** L. Lenzini, S. Prisco, B. Carocchia, G.P. Rossi. Saga of familial hyperaldosteronism: yet a new channel. *Hypertension*, 71 (2018), pp. 1010-1014.
- 86.** E.T.A. Prada, I. Castellano, E. Sušnik, et al. Comparative genomics and transcriptome profiling in primary aldosteronism. *Int J Mol Sci*, 19 (2018), p. E1124.
- 87.** S. Boulkroun, F. Beuschlein, G.P. Rossi, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension*, 59 (2012), pp. 592-598.
- 88.** L. Lenzini, G. Rossitto, G. Maiolino, C. Letizia, J.W. Funder, G.P. Rossi. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (2015), pp. E1089-E1095.
- 89.** K. Omata, F. Satoh, R. Morimoto, et al. Cellular and genetic causes of idiopathic hyperaldosteronism. *Hypertension*, 72 (2018), pp. 874-880.
- 90.** L.S. Meyer, X. Wang, E. Sušnik, et al. Immunohistopathology and steroid profiles associated with biochemical outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *Hypertension*, 72 (2018), pp. 650-657.
- 91.** T.A. Williams, M. Peitzsch, A.S. Dietz, et al. Genotype-specific steroid profiles associated with aldosterone-producing adenomas. *Hypertension*, 67 (2016), pp. 139-145.
- 92.** U.I. Scholl, L. Abriola, C. Zhang, et al. Macrolides selectively inhibit mutant KCNJ5 potassium channels that cause aldosterone-producing adenoma. *J Clin Invest*, 127 (2017), pp. 2739-2750.
- 93.** B. Carocchia, S. Prisco, T.M. Seccia, M. Piazza, G. Maiolino, G.P. Rossi. Macrolides blunt aldosterone biosynthesis: a proof-of-concept study in KCNJ5 mutated adenoma cells ex vivo. *Hypertension*, 70 (2017), pp. 1238-1242.
- 94.** G. Maiolino, G. Ceolotto, M. Battistel, et al. Macrolides for KCNJ5-mutated aldosterone-producing adenoma (MAPA): design of a study for personalized diagnosis of primary aldosteronism. *Blood Press*, 27 (2018), pp. 200-205.
- 95.** M. Iacobone, F. Mantero, S.M. Basso, F. Lumachi, G. Favia. Results and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy for ACTH-independent hypercortisolism in a series of fifty patients. *J Endocrinol Invest*, 28 (2005), pp. 327-332.
- 96.** S.D. Taluti, D.B. Mcaneny, C. Mcmanus, et al. Clinical outcomes after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism. *JAMA Surg*, 154 (2019), Article e185842.
- 97.** M. Citton, G. Viel, F. Torresan, G.P. Rossi, M. Iacobone. Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism. *BMC Surg*, 18 (2019), pp. 4-10.
- 98.** G.P. Rossi, G. Rossitto, L. Amar, et al. The clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension*, 74 (2019), pp. 800-808.
- 99.** N. Sukor, C. Kogovsek, R.D. Gordon, D. Robson, M. Stowasser. Improved quality of life, blood pressure, and biochemical status following laparoscopic adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 1360-1364.
- 100.** L. Brunaud, A. Germain, R. Zarnegar, T. Cuny, A. Ayav, L. Bresler. Robot-assisted adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*, 21 (2011), pp. 248-254.
- 101.** K. Makita, K. Nishimoto, K. Kiriya, K. Kitamoto, et al. A novel method: super-selective adrenal venous sampling. *J Vis Exp*, 2 (2017), pp. 1-11.
- 102.** B. Fu, X. Zhang, G. Wang, et al. Long-term results of a prospective, randomized trial comparing retroperitoneoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol*, 185 (2011), pp. 1578-1582.
- 103.** H. Hokotate, H. Inoue, Y. Baba, S. Tsuchimochi, M. Nakajo. Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases. *Radiology*, 227 (2003), pp. 401-406.
- 104.** C.A. Proye, E.A. Mulliez, B.M. Carnaille, et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery*, 124 (1998), pp. 1128-1133.
- 105.** R. Zarnegar, W.F. Young, J. Lee, et al. The aldosteronoma resolution score. *Ann Surg*, 247 (2008), pp. 511-518.
- 106.** G.P. Rossi, M. Bolognesi, D. Rizzoni, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension*, 51 (2008), pp. 1366-1371.
- 107.** T. Obara, Y. Ito, T. Okamoto, et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. *Surgery*, 112 (1992), pp. 987-993.
- 108.** P.O. Lim, R.T. Jung, T.M. MacDonald. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol*, 48 (1999), pp. 756-760.
- 109.** G.L. Hundemer, R. Baudrand, J.M. Brown, G. Curhan, G.H. Williams, A. Vaidya. Renin phenotypes characterize vascular disease, autonomous aldosteronism, and mineralocorticoid receptor activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 102 (2017), pp. 1835-1843.
- 110.** I. Capelli, L. Gasperoni, M. Ruggeri, et al. New mineralocorticoid receptor antagonists: update on their use in chronic kidney disease and heart failure. *J Nephrol* (2019 Apr 15) [E-pub ahead of print].
- 111.** J.D. Dietz, S. Du, C.W. Bolten, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension*, 51 (2008), pp. 742-748.
- 112.** P. Bramlage, S.L. Swift, M. Thoenes, J. Minguet, C. Ferrero, R.E. Schminder. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 28-37.
- 113.** L. Amar, M. Azizi, J. Menard, S. Peyrard, C. Watson, P.F. Plouin. Aldosterone synthase inhibition with LCI699. *Hypertension*, 56 (2010), pp. 831-838.
- 114.** T.M. Seccia, B. Carocchia, E.P. Gomez-Sanchez, P.E. Venderriele, C.E. Gomez-Sanchez, G.P. Rossi. Review of markers of zona glomerulosa and aldosterone-producing adenoma cells. *Hypertension*, 70 (2017), pp. 867-874.
- 115.** G.P. Rossi, R. Vendraminelli, M. Cesari, A.C. Pessina. A thoracic mass with hypertension and hypokalaemia. *Lancet*, 356 (2000), p. 1570.
- 116.** Y. Iwakura, R. Morimoto, M. Kudo, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 99 (2014), pp. 1593-1598.
- 117.** J.E. Hall, Granger JP Jr. MJS, A.J. Premen. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension*, 6 (1984), pp. 1183-1192.

---

**PALAVRAS-CHAVE** amostragem adrenal venosa, diagnóstico, hipertensão endócrina, subtipos de hiperaldosteronismo, aldosteronismo primário

---

**APÊNDICE** Para conferir o material suplementar, acesse a versão *online* deste artigo.