

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA NA SUSPEITA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DE CAUSA SECUNDÁRIA NOS CUIDADOS DE SAÚDE PRIMÁRIOS - HIPERTENSÃO DE CAUSA ENDÓCRINA

DIAGNOSTIC APPROACH TO ARTERIAL HYPERTENSION OF SUSPECTED SECONDARY CAUSE IN PRIMARY HEALTH CARE - HYPERTENSION OF ENDOCRINE CAUSE

Ana Carreira^{1*}, António Mateus-Pinheiro^{2,3,*}, Rita Silva^{4*}, Miguel Melo¹, Vítor Coutinho-Teixeira⁵, Rogério Ferreira^{2,3,}

¹ Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

² Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

⁴ Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ Unidade de Saúde Familiar Fafe Sentinela, ACeS do Alto Ave, Portugal

* Os autores contribuíram de igual forma para o trabalho.

□ Autores correspondentes: apinheiro@chuc.min-saude.pt e rogerioferreira@chuc.min-saude.pt

<https://doi.org/10.58043/rphrc.123>

Resumo

Palavras-Chave:
hipertensão arterial secundária, hiperaldosteronismo primário, cuidados de saúde primários; rastreio

As doenças endócrinas são causas frequentes de hipertensão arterial (HTA) secundária, sendo o hiperaldosteronismo primário a etiologia endócrina mais comum. Ao contrário das restantes causas endócrinas, o hiperaldosteronismo primário não tem fenótipo clínico característico, sendo frequentemente diagnosticado erradamente como HTA essencial. No entanto, associa-se a uma morbi-mortalidade muito superior à da HTA essencial, com potencial de melhoria significativa ou cura com terapêutica dirigida. Por esse motivo, o seu rastreio é atualmente recomendado na maioria dos doentes com HTA e características sugestivas de causa secundária, começando ao nível dos cuidados de saúde primários. No entanto, esta patologia continua a ser rastreada apenas numa minoria dos doentes com HTA. Assim, torna-se essencial sublinhar a importância do teste de rastreio e simplificar a sua abordagem na prática clínica. Nesse intuito, propomos um algoritmo simplificado, para promover o diagnóstico e tratamento desta patologia em Portugal, de forma a diminuir o seu impacto negativo nos doentes e nos custos em saúde.

Abstract

Endocrine diseases are frequent causes of secondary hypertension, and primary hyperaldosteronism is the most common endocrine cause of hypertension. Unlike other endocrine diseases, primary hyperaldosteronism has no typical phenotypic characteristics, and is often misdiagnosed as essential hypertension. It is, however, associated with much higher morbidity and mortality than essential hypertension. Targeted therapy for hyperaldosteronism allows for the cure or significant improvement of hypertension; therefore, its screening is currently recommended in most patients with suspicion of secondary hypertension, starting at the primary health care level. However, primary hyperaldosteronism continues to be screened in only a minority of patients with hypertension. Thus, it is essential to underline the importance of screening and to simplify its approach in clinical practice. To this end, we propose a simplified algorithm to increase the diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Portugal, and to reduce its negative impact on patients and health costs.

1. Âmbito e Definições

A HTA secundária corresponde a cerca de 5-10% dos casos de HTA¹. O atraso ou ausência do seu diagnóstico é uma das principais causas de HTA não controlada em doentes medicados com vários anti-hipertensores². O surgimento de HTA de grau 2 ou 3 em idade jovem (<40 anos), o agravamento súbito de HTA previamente controlada ou o diagnóstico de HTA resistente são fatores

sugestivos de HTA secundária (a abordagem inicial HTA de presumível causa secundária encontra-se detalhada na **Parte 1** desta série de artigos).

Patologias do foro endócrino são responsáveis por 5-10% dos casos de HTA¹. O hiperaldosteronismo primário é a etiologia mais comum entre as causas endócrinas, mas várias outras patologias podem desencadear HTA, como os tumores produtores de catecolaminas



(feocromocitoma/paraganglioma), hipercortisolismo (síndrome de Cushing), acromegalia, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo primário, entre outras. À exceção do hiperaldosteronismo primário, que frequentemente se manifesta por HTA isolada, a maioria das restantes apresenta características clínicas e/ou bioquímicas sugestivas, que devem motivar a sua investigação (**Figura 1**). Pela sua maior prevalência e desafio diagnóstico optou-se por aqui abordar, em maior detalhe, o Hiperaldosteronismo Primário. As principais características das restantes patologias encontram-se sumariadas na **Tabela 1**.

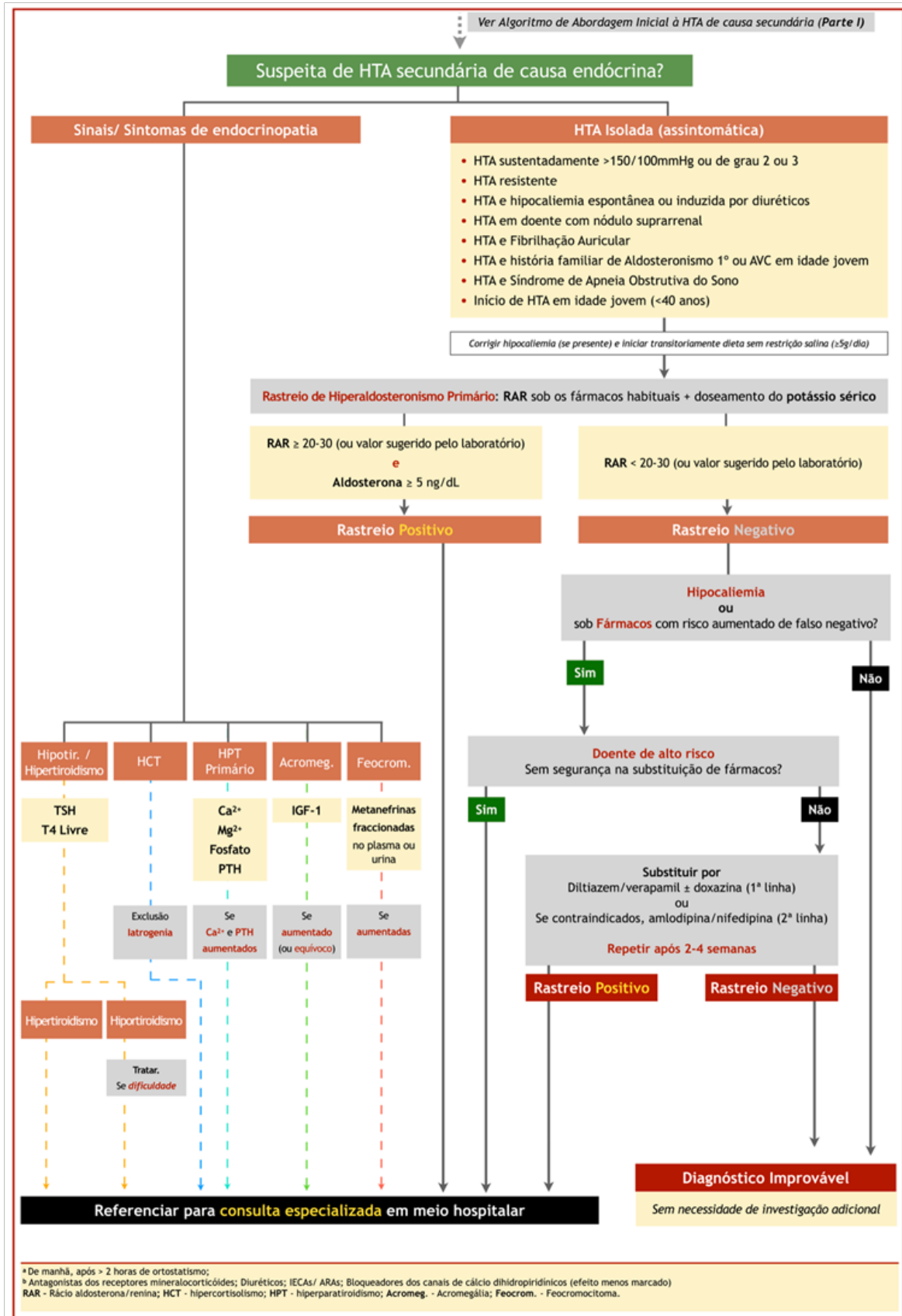
2. Hiperaldosteronismo primário

Prevalência, etiologia e manifestações clínicas

O Hiperaldosteronismo Primário é uma causa tratável de HTA, causada por secreção excessiva de aldosterona de forma independente do sistema renina-angiotensina. Apesar de anteriormente ser considerado raro, atualmente reconhece-se que não só é frequente, como corresponde a uma das causas mais comuns de HTA secundária, com prevalência estimada em 5-10% de todos os casos de HTA e que aumenta com a severidade da HTA: 3,9% na HTA de grau 1; 9,7% de grau 2 e 11,8% de grau 3, atingindo

Tabela 1. Achados clínicos e analíticos sugestivos de HTA de causa secundária endócrina.

Doença	Características Clínicas	Alterações Analíticas
Hiperaldosteronismo Primário	<ul style="list-style-type: none"> Habitualmente sem características clínicas próprias que acompanhem a HTA 	<ul style="list-style-type: none"> Hipocaliemia ou caliemia no limite inferior do normal não explicável por outras causas ou induzida por diuréticos (> 50% dos doentes têm, no entanto, caliemia normal).
Feocromocitoma/Paraganglioma	<ul style="list-style-type: none"> Labilidade nos valores de PA, com subidas paroxísticas; Triade - cefaleia ("pulsátil"), palpitações e hipersudorese. Ansiedade; náuseas e vômitos 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento das metanefrinas livres plasmáticas ou fracionadas na urina.
Hipercortisolismo	<ul style="list-style-type: none"> Face em lua cheia, plétora facial, hirsutismo, acne, obesidade centrípeta, estrias violáceas; Alteração do humor, irregularidades menstruais; Hematomas fáceis, fraqueza muscular proximal; 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do cortisol livre urinário e/ou do cortisol salivar noturno em 2 medições e/ou 1 teste de supressão noturna com Dexametasona (1mg) positivo.
Acromegalia	<ul style="list-style-type: none"> Edema de tecidos moles com alargamento das extremidades; Macroglossia, rouquidão. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do IGF1
Hiper- / Hipotireoidismo	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas típicos de hipo- ou hipertireoidismo. 	<ul style="list-style-type: none"> Alterações correspondentes no doseamento TSH e T4 livre.
Hiperparatireoidismo Primário	<ul style="list-style-type: none"> Dores osteoarticulares, dor abdominal, cólica renal, fadiga. 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento do cálcio sérico e PTH.





valores de 20% na HTA resistente^{2,3}. A maioria (60-66%) dos casos tem como etiologia a hiperplasia bilateral das suprarrenais, preconizando-se terapêutica médica, mas 30-35% têm origem num adenoma da suprarrenal produtor de aldosterona, com possibilidade de terapêutica cirúrgica curativa¹. Apesar da apresentação clássica do hiperaldosteronismo primário ser HTA de difícil controlo e hipocaliemia, a evidência atual reflete que apenas uma minoria dos doentes apresenta hipocaliemia e que os valores de pressão arterial se inserem num espetro que pode ter início em valores normais (fase subclínica) e progredir até HTA severa²⁻⁵. Adicionalmente, os casos de hiperplasia bilateral das suprarrenais têm geralmente fenótipos mais ligeiros, com menor prevalência de hipocaliemia e menor severidade da HTA⁷.

Comparando com o mesmo grau de HTA essencial, a HTA por hiperaldosteronismo primário associa-se a maior morbimortalidade cardiovascular⁷⁻⁹. Isto é explicado pelo excesso de aldosterona, que promove a hipertrofia, *remodelling* e fibrose das células de órgãos-alvo, associando-se a risco acrescido de complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e renais, independentes do aumento da pressão arterial^{2,9}. Por este motivo, o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário é essencial para o tratamento eficaz da HTA, mas também para a redução do risco cardiovascular independente da HTA. A terapêutica dirigida com cirurgia e/ou fármacos antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides, permite a cura da HTA em cerca de 37% dos casos, a redução da dose e/ou número de fármacos anti-hipertensores na maioria dos restantes e a redução da hipertrofia ventricular esquerda, de eventos cardiovasculares e de mortalidade². Há também evidência de que a maior duração da HTA, potenciada pelo atraso no diagnóstico, está associada a pior resposta ao tratamento específico do hiperaldosteronismo primário. Não obstante, esta patologia permanece largamente subdiagnosticada, em virtude de uma prevalência de rastreio inferior à recomendada^{2, 3, 7-9}. Apesar de os doentes com indicação para rastreio de hiperaldosteronismo primário corresponderem a cerca de 50% de todos os doentes com HTA, um estudo de revisão recente afirma que menos de 1% de todos os doentes com hiperaldosteronismo primário são rastreados e tratados ao longo da sua vida⁹. Um estudo multicêntrico

português, sugeriu que em Portugal esta patologia continua subdiagnosticada e com atraso diagnóstico significativo, o que se traduziu numa prevalência de doença cardiovascular estabelecida de 20% no momento do diagnóstico⁶. Adicionalmente, revelou também uma prevalência superior de diagnósticos de adenoma *vs.* hiperplasia das suprarrenais, contrariamente ao verificado na literatura, o que traduz provavelmente uma maior omissão diagnóstica desta última entidade, em parte pelo seu fenótipo mais ligeiro⁶. Torna-se, então, essencial difundir o conhecimento acerca da prevalência e implicações desta patologia e promover estratégias simplificadas para o seu rastreio ao nível dos cuidados de saúde primários numa fase mais precoce da doença, idealmente ainda sem lesão de órgão-alvo.

Rastreio de Hiperaldosteronismo Primário

O rastreio de Hiperaldosteronismo Primário é recomendado, de acordo com as *guidelines* da *Endocrine Society*⁸ e da *European Society of Hypertension*², nos doentes com:

- i. **HTA de grau 2 ou 3** (portanto, com valores de pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 100 mmHg);
- ii. HTA com **valores sustentadamente >150/100mmHg**;
- iii. **HTA resistente**;
- iv. HTA e **hipocaliemia** espontânea ou induzida por diuréticos;
- v. HTA em doente com **nódulo na suprarrenal**;
- vi. HTA e **Fibrilhação Auricular** (não explicada por doença cardíaca estrutural ou outras causas);
- vii. HTA e **história familiar** de Hiperaldosteronismo Primário ou AVC em idade jovem (familiar em 1º grau);
- viii. HTA e **Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono** – recomendação questionada recentemente, face à evidência do estudo *HYPNOS*, em que a prevalência de hiperaldosteronismo primário não foi significativamente diferente nestes doentes²;
- ix. Início de **HTA em idade jovem** (<40 anos) – listada como recomendação provável (pela ausência de dados a confirmar o seu benefício), podendo inclusivamente requerer valores de corte inferiores;

A *Italian Society of Arterial Hypertension* advoga adicionalmente o rastreio de indivíduos com HTA e lesão de órgão-alvo mediada pela HTA (doença renal, albuminúria, retinopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica, entre outras) mais severa do que o esperado para o nível e duração da HTA². Outros autores vão mais longe e recomendam inclusivamente que todos os doentes com HTA devem ser rastreados para hiperaldosteronismo primário pelo menos uma vez na vida¹⁰; no entanto, estudos de custo/benefício neste âmbito são necessários para validar essa recomendação². Um rastreio sistemático em doentes com HTA antes do início de medicação anti-hipertensiva teria a vantagem de evitar o efeito de confundimento destes fármacos no teste de rastreio e de permitir um tratamento dirigido precoce².

Quando considerar um teste de rastreio positivo

O teste de rastreio preconizado, pela sua elevada sensibilidade, é o rácio (RAR) entre a concentração de aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática ou entre a concentração de aldosterona e a concentração de renina plasmática (**Tabela 2**). No entanto, a heterogeneidade das técnicas laboratoriais e respetivos valores de *cut-off* constitui uma limitação importante. Globalmente é considerado um teste de rastreio positivo a partir de valores de RAR ≥ 20 -30, sendo o *cut-off* mais comumente adotado ≥ 30 (se aldosterona plasmática em ng/dL e ARP em ng/mL/h)^{2,7}. No entanto, na prática, o valor de *cut-off* a utilizar deve ser o determinado pelo laboratório, em virtude dos métodos utilizados para a medição da aldosterona e da renina.

Alguns autores sugerem também a imposição de uma concentração plasmática mínima de aldosterona (≥ 15 ng/dL) para considerar o rastreio positivo, de modo a evitar falsos positivos em doentes com atividade da renina muito baixa, apesar de aldosterona reduzida ou normal². No entanto esta abordagem não é unânime, pois apesar de aumentar a especificidade, reduz a sensibilidade do rastreio, especialmente em doentes com hiperplasia bilateral das suprarrenais^{2,7}. Efetivamente, foram descritos vários casos de hiperaldosteronismo primário com valores de aldosterona normais e a aldosterona apresenta secreção variável, pulsátil,

influenciada pelo conteúdo de sódio da dieta³. Assim, níveis elevados de aldosterona não são uma condição obrigatória para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário³. Atualmente vários autores consideram o teste de rastreio como positivo desde que o valor de aldosterona seja superior ao *cut-off* para exclusão de hiperaldosteronismo primário na prova confirmatória (≥ 5 ng/dL, no caso da prova de infusão salina), como compromisso para reduzir os resultados falsos positivos, com uma menor probabilidade de omitir o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário^{2,7,8,11}.

Para facilitar o cálculo do RAR, a Sociedade Italiana de Hipertensão Arterial desenvolveu uma *app* para *smartphones* (“ARR”) na qual é possível introduzir os valores laboratoriais obtidos nas diferentes unidades e obter o valor do RAR e respetiva interpretação⁵.

A outra limitação deste teste de rastreio prende-se com o facto de ser influenciado por várias condições que interferem na concentração de renina e aldosterona e que frequentemente dificultam a sua interpretação (**Tabela 3**). Pela influência do ritmo circadiano e da postura, o teste deve ser realizado de manhã, após mais de 2 horas do levante da cama. Para evitar falsos negativos relacionados com os valores de sódio e potássio, os pacientes são aconselhados a fazer uma dieta sem restrição de sal (consumo não inferior a 5g/dia) e, se apresentarem hipocaliemia, esta deve ser obrigatoriamente corrigida previamente ao teste⁸. O doseamento do potássio sérico deve ser sempre realizado em simultâneo com o doseamento da aldosterona e renina, para posterior interpretação do RAR. A maioria dos fármacos anti-hipertensores interfere significativamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona, à exceção dos bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem), alguns vasodilatadores (hidralazina, urapidil) e bloqueadores dos recetores α -1 adrenérgicos (doxazosina, prazosina), que têm uma interferência nula ou mínima. No entanto, em doentes com hiperaldosteronismo primário a interferência de alguns destes fármacos, como os IECA/ARA, no eixo renina-angiotensina é inferior, sendo frequentemente possível realizar o diagnóstico sem a sua suspensão¹¹. Adicionalmente, importa reforçar que, em doentes de alto risco (HTA grave ou de difícil controlo, insuficiência cardíaca, história de enfarte agudo do miocárdio,



Tabela 2. Rácio Aldosterona Plasmática : actividade da Renina Plasmática (RAR)

Fórmula mais comumente utilizada

$$\text{RAR} = \frac{\text{Aldosterona (ng/dL)}}{\text{Actividade da Renina Plasmática (ng/mL/h)}}$$

Conversão de unidades frequentemente utilizadas

i. Aldosterona⁽¹²⁾

$$\text{Aldosterona (ng/dL)} = \frac{\text{Aldosterona (pg/mL)}}{10} = 27,7 \text{ pmol/L}$$

ii. Actividade da Renina Plasmática (ARP) e Concentração da Renina Plasmática⁽¹³⁾ (CRP)^a

A. Doseamento por imunoenaios de quimioluminescência (CLIA) automáticos (mais utilizados)⁽¹⁴⁾

$$\text{ARP (ng/mL/h)} = \frac{\text{CRP (}\mu\text{UI/mL)}}{12}$$

B. Doseamento por métodos imunométricos [Bio-Rad Renin II RIA] (menos utilizados atualmente)⁽¹⁴⁾

$$\text{ARP (ng/mL/h)} = \frac{\text{CRP (}\mu\text{UI/mL)}}{8,2}$$

Ferramentas para cálculo automático do RAR

App "ARR (Aldosterone-Renin Ratio)"

Disponível gratuitamente para dispositivos Android ou iOS

^a pela variação nos resultados entre diferentes métodos de medição da ARP, o fator de conversão das duas medidas deve ser específico do método laboratorial em questão.

Nota: Os fatores de conversão entre ARP e CRP apresentam uma correlação muito fraca quando $\text{ARP} < 1 \text{ ng/mL/h}$, sendo desencorajada a sua aplicação nesses casos (2, 7). Adicionalmente, os métodos de medição de ARP e CRP têm precisão reduzida para valores de renina muito reduzidos, sendo prática comum a utilização de um limiar inferior de deteção de $0,2 \text{ ng/mL/h}$ para a ARP e 2 UI/L ($= 2 \mu\text{UI/ml}$) para a CRP, no cálculo do RAR, para evitar resultados falsos positivos. (13)

Tabela 3. Condições que interferem no resultado do RAR.

Falso Negativo	Falso Positivo
<p>Alterações do sódio e potássio</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipocaliemia;• Baixo teor de sódio na dieta.	<p>Alterações do sódio e potássio</p> <ul style="list-style-type: none">• Excesso de potássio na dieta (<i>interferência reduzida</i>);• Excesso de sódio na dieta.
<p>Fármacos</p> <p>Anti-hipertensores</p> <ul style="list-style-type: none">• Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides• Outros diuréticos (amilorido, tiazidas ou <i>tiazida-like</i>, diuréticos da ansa)• IECA/ARA• Bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos <p>Outros:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inibidores seletivos da recaptção da serotonina	<p>Fármacos</p> <p>Anti-hipertensores</p> <ul style="list-style-type: none">• Bloqueadores-β• Agonistas α-2 centrais (clonidina e α-metildopa)• Inibidores da renina (aliscireno) <p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none">• AINEs• Esteróides• Anticontraçetivos orais
<p>Outras condições clínicas</p> <ul style="list-style-type: none">• Gravidez• HTA renovascular• HTA maligna	<p>Outras condições clínicas</p> <ul style="list-style-type: none">• Fase lútea do ciclo menstrual• Idade avançada• Doença Renal Crónica

doença renal crónica moderada a grave, *etc.*) a suspensão da medicação em vigor está contraindicada, devendo o teste ser realizado e interpretado em conformidade com a medicação habitual^{3, 8, 9}.

Dos fármacos utilizados para a terapêutica da HTA, a grande maioria associa-se a resultados falsos negativos no RAR, pelo aumento marcado na renina. Apenas os bloqueadores- β , os agonistas adrenérgicos α -2 centrais (clonidina e α -metildopa) e os inibidores da renina dão tendência a resultados falsos positivos, por redução da

renina. Assim, uma atividade da renina frenada ou um RAR aumentado sob medicação anti-hipertensora que não inclua esses três grupos de fármacos, é um resultado altamente sugestivo de hiperaldosteronismo primário⁹. No entanto, nesse cenário, se o RAR estiver normal, não exclui a presença de doença, razão pela qual, se for seguro (como na maioria das HTA ligeiras), deve ser repetido com a substituição prévia da medicação por fármacos com menor influência no RAR. Se isso não for possível (doente de alto risco), após um resultado negativo sem



suspensão de fármacos, uma opção viável é a referência para consulta hospitalar.

Se for seguro, os fármacos com interferência mais significativa no RAR, que são os antagonistas dos recetores de mineralocorticoides (espironolactona, epleronona), devem ser suspensos com 4 semanas de antecedência. No entanto, verificou-se que, mesmo sob estes fármacos, se necessários para o controlo da HTA ou hipocaliemia graves, o teste pode ser realizado, considerando-se um resultado positivo se a aldosterona estiver elevada e a renina suprimida. Isto pode ocorrer quando estes fármacos são administrados em doses subterapêuticas, o que é comum na prática clínica^{3, 11, 15}. Outros diuréticos devem também ser suspensos durante 4 semanas, mas, para os restantes fármacos (IECA, ARA, bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos e

bloqueadores- β) basta uma suspensão de 2 semanas^{2, 7, 9}. Acresce que, desses fármacos, os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (amlodipina, nifedipina, *etc.*), têm um efeito menos marcado no RAR, ainda que não negligenciável^{2, 7}.

Assim, consideramos que é **lícito realizar um rastreio inicial nos cuidados de saúde primários sem suspensão de fármacos**. Caso o resultado do RAR seja negativo, se for possível, com segurança, a suspensão dos fármacos com impacto no RAR, sugere-se a sua substituição por:

- Bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos (**Diltiazem** ou **Verapamil**):
 - Dose máxima 480mg/dia;
 - Diltiazem de libertação prolongada: iniciar com a dose de 90 ou 180mg (dependendo do grau de

Box 1.

Pontos Chave - Parte III

- i. Entre as doenças endócrinas, o hiperaldosteronismo primário (HP) é causa mais comum de HTA secundária;
- ii. A terapêutica dirigida (cirúrgica e/ou médica), permite a cura da HTA em mais de 1/3 dos casos, a redução da dose e/ou número de fármacos anti-hipertensores na maioria dos restantes e de eventos cardiovasculares e de mortalidade
- iii. Menos de 1% de todos os doentes com HP são rastreados e tratados. O teste de rastreio preconizado, acessível no âmbito dos CSP, é o rácio (RAR) entre a concentração de aldosterona plasmática e a atividade da renina plasmática ou entre a concentração de aldosterona e a concentração de renina plasmática
- iv. HTA de grau 2 ou 3 e/ou HTA na presença de hipocaliemia, nódulo na suprarrenal, Fibrilhação Auricular (na ausência de doença cardíaca estrutural), e história familiar de HP ou AVC em idade jovem, SAOS ou idade jovem (<40 anos) devem motivar rastreio de HP;
- v. O RAR é influenciado por várias condições que interferem na concentração de renina e aldosterona e que dificultam a sua interpretação. O teste deve ser realizado de manhã, após mais de 2 horas do levante da cama, os doentes aconselhados a fazer uma dieta sem restrição de sal e, na presença de hipocaliemia, esta deve ser obrigatoriamente corrigida antes;
- vi. Se for seguro, os fármacos com interferência mais significativa no RAR, nomeadamente os antagonistas dos recetores de mineralocorticoides (espironolactona, epleronona), devem ser suspensos 4 semanas antes;
- vii. Consideramos lícito realizar um rastreio inicial nos CSP sem suspensão de fármacos. Caso o resultado do RAR seja negativo e na ausência de segurança para suspensão de fármacos, recomenda-se referência para consulta hospitalar especializada em hipertensão arterial.

HTA), 1 vez por dia (ou, se necessário, 2 vezes por dia);

- Verapamil de liberação prolongada: iniciar com dose de 90 ou 120 mg, 2 vezes por dia;
- Contraindicações/advertências: BAV de 2º ou 3º grau, bradicardia (contraindicados para frequências cardíacas <60bpm), Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção reduzida.

● +/- **Doxazosina:**

- Dose máxima de 8mg/dia: iniciar na dose de 4mg, 1 vez por dia.
- Contraindicações/advertências: hipotensão ortostática.

Se contraindicações/advertências para a utilização de bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, pode optar-se, como segunda linha, pela substituição por bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, como a amlodipina ou a nifedipina.

Bibliografia

1. Thomas RM, Ruel E, Shantavasinkul PC, Corsino L. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. *World J Hypertens.* 2015;5(2):14-27.
2. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, Amar L, Prejbisz A, Zennaro MC, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1919-28.
3. Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;5:100029.
4. Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension.* 2017;69(5):950-6.
5. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez

MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):630-41.

6. Fernandes V, Silva T, Martins D, Gonçalves D, Almeida R, Monteiro A, et al. Hiperaldosteronismo primário: resultados do primeiro estudo multicêntrico português realizado pelo Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2016.

7. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.

8. Williams TA, Reincke M. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19-r29.



9. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):876-92.
10. Young WF, Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med.* 2019;285(2):126-48.
11. Jędrusik P, Symonides B, Lewandowski J, Gaciong Z. The Effect of Antihypertensive Medications on Testing for Primary Aldosteronism. *Front Pharmacol.* 2021;12:684111.
12. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, Lenders JWM, Reincke M, Satoh F, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(10):1929-36.
13. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AH, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for plasma Renin and prorenin: information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem.* 2009;55(5):867-77.
14. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
15. Alnazer RM, Veldhuizen GP, Kroon AA, de Leeuw PW. The effect of medication on the aldosterone-to-renin ratio. A critical review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(2):208-14.