

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Cristiane Camargos Almeida
Dayse Vieira Pinheiro
Érica Violeta Vilarino
Jaqueline Márcia Pires Rodrigues
Mariana de Souza Furtado**

**OS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO
HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO – REVISÃO DE
LITERATURA**

IPATINGA

2015

Cristiane Camargos Almeida
Dayse Vieira Pinheiro
Érica Violeta Vilarino
Jaqueline Márcia Pires Rodrigues
Mariana de Souza Furtado

**OS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL
DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO –
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina.

Orientadora: Profa. Mariana de Souza Furtado

IPATINGA
2015

OS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO – REVISÃO DE LITERATURA

**Cristiane Camargos Almeida¹, Dayse Vieira Pinheiro¹, Érica Violeta Vilarino¹,
Jaqueline Márcia Pires Rodrigues¹ & Mariana de Souza Furtado²**

1. Acadêmicas do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

RESUMO: O Hiperaldosteronismo primário caracteriza-se pela secreção inapropriadamente elevada de aldosterona, com conseqüente supressão da renina plasmática por meio de feedback negativo. O excesso de aldosterona eleva a morbimortalidade por ocasionar e agravar a hipertensão arterial e suas complicações. Sua prevalência é bastante variável de acordo com a literatura e gira em torno de 3% a 20% dos casos de pacientes hipertensos. O objetivo do trabalho é descrever os principais obstáculos encontrados durante o processo de diagnóstico laboratorial, uma vez que muitos fatores podem interferir na precisão dos resultados. Trata-se de uma revisão bibliográfica. O levantamento bibliográfico foi realizado através de banco de dados como Scielo, PubMed e Lilacs sendo selecionados periódicos dos últimos quinze anos. São identificadas diversas dificuldades no diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo, dentre elas, a complexidade na coleta e armazenamento do material a ser analisado e variáveis que interferem nos valores dos exames, gerando resultados falsamente positivos ou negativos, tanto nos testes de rastreio, quanto nos confirmatórios. Visto que trata-se de uma patologia potencialmente curável, torna-se necessário o conhecimento e controle dos fatores modificáveis e análise criteriosa dos fatores não modificáveis que podem postergar o correto diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo primário. Aldosterona. Hipertensão arterial persistente. Desafios no diagnóstico do hiperaldosteronismo primário.

Introdução

O sistema renina-angiotensina-aldosterona tem como principal função reabsorver sódio e secretar potássio e hidrogênio, atuando diretamente na expansão do volume

intravascular e conseqüentemente da pressão arterial (TORPY; STRATAKIS; CHROUSOS, 2000; HARVEY, 2014).

O Hiperaldosteronismo primário (HP) caracteriza-se pela secreção exacerbada de aldosterona com conseqüente supressão da renina plasmática por meio de feedback negativo (MIZZACI et al., 2011; HARVEY, 2014). Trata-se da forma mais comum de hipertensão arterial secundária na qual a produção inadequada de aldosterona ocorre de maneira parcialmente autônoma do sistema renina-angiotensina (MULATERO et al., 2004; FUNDER et al., 2008; SBC; SBH; SBN, 2010). Dentre as principais causas de HP estão a hiperplasia bilateral das adrenais e o adenoma unilateral produtor de aldosterona, as quais devem ser diferenciadas uma vez que o tratamento é específico (SBC; SBH; SBN, 2010; HARVEY, 2014).

Sua prevalência é bastante variável de acordo com a literatura e gira em torno de 3% a 20% dos casos de hipertensão segundo Namba et al. (2013), 31% de acordo com Piaditis et al. (2014) e Zennaro, Rickard e Boulkroun (2013) afirmam que ocorre em 10% de todos os hipertensos e em 20% dos pacientes com hipertensão resistente. O rastreio deve ser realizado em todos os hipertensos com hipocalemia espontânea ou induzida por diuréticos, pacientes com hipertensão refratária ao tratamento, hipertensos graus II e III, hipertensão coexistente com incidentaloma adrenal, menores de 40 anos que sofreram acidente vascular cerebral (AVC) ou qualquer paciente em que o médico considere hipertensão secundária. O diagnóstico se dá em três etapas: rastreio, testes confirmatórios e determinação etiológica (KATER, 2002; GORDON, 2004; SATOH et al., 2011; CAREY, 2012; GLINICKI et al., 2014).

O excesso de aldosterona eleva a morbimortalidade por ocasionar e agravar a hipertensão arterial e suas complicações. Segundo Francis e Tang (2005), pacientes hipertensos com HP apresentam significativamente mais AVC, infarto agudo do miocárdio não-fatal e fibrilação atrial, quando comparados a hipertensos sem a patologia. Sendo o HP uma entidade potencialmente curável, faz-se necessário um completo conhecimento clínico, bem como a sua forma de screening, diagnóstico e tratamento (GADDAM, et al., 2009; CAREY, 2012).

O objetivo do presente trabalho é descrever as principais dificuldades encontradas durante o processo de diagnóstico laboratorial, uma vez que existem inúmeras variáveis que podem interferir na acurácia dos exames.

Métodos

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica. O levantamento bibliográfico foi realizado através de bancos de dados como Scielo, PubMed e Lilacs, utilizando as seguintes palavras-chave: “Aldosteronismo primário”, “Hipertensão secundária”, “Diagnóstico laboratorial do hiperaldosteronismo primário”, “Primary aldosteronism”, “Secondary hypertension”, “Diagnosis of primary aldosteronism”. Os critérios de inclusão foram a concordância dos dados apresentados com as demais literaturas, a relação com o tema proposto, a atualização dos dados e o impacto do periódico utilizado no meio científico, dando-se preferência a artigos publicados em periódicos com qualis A1, A2, B1 e B2, sendo que 90% das referências indexadas no portal CAPES e 75% de todas as referências preenchem tal critério. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 15 anos, dando preferência aos periódicos publicados nos últimos cinco anos.

Desenvolvimento

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um importante regulador do volume intravascular e da pressão arterial. Fisiologicamente, a renina é secretada pelas células do aparelho justaglomerular localizadas nos rins, em resposta à redução da perfusão renal. A renina age clivando o angiotensinogênio em angiotensina I, que posteriormente é convertido em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina presentes em células endoteliais. A angiotensina II e o potássio são os principais estimuladores a longo prazo da liberação de aldosterona. Essa, por sua vez, age no túbulo contorcido distal e tubo coletor promovendo a reabsorção de sódio e secreção do potássio e hidrogênio. Como resultado, tem-se uma expansão do volume intravascular,

que por meio do feedback negativo suprime a secreção da renina (HERNÁNDEZ; CHEN-KU, 2006; HARVEY, 2014).

O rastreio de pacientes suspeitos de HP pode ser realizado por meio da quantificação da aldosterona plasmática e urinária, atividade da renina plasmática (ARP) e relação aldosterona/ARP (RAR), sendo esse o mais amplamente aceito e adequado (GLINICKI et al., 2014; HARVEY, 2014). Algumas dificuldades encontradas em relação aos testes diagnósticos disponíveis referem-se a sua complexidade, demora e custo relativamente alto, o que impede que seja aplicado a todos os pacientes hipertensos (PIADITIS et al., 2014).

A presença de hipocalemia ou suspeita clínica, sugere fortemente o diagnóstico de HP, entretanto, não deve ser usado como exame isolado de screening. Apesar de a dosagem ser simples, custo eficiente e quando positiva bastante específica, devido ao baixo número de casos de HP hipocalêmico (9 a 37%), sua importância tem sido atenuada pela baixa sensibilidade (FREITASKATER, 2002; YOUNG, 2002; MOURA, 2003; CARVALHO, A.; CARVALHO, R., 2008).

A dosagem de aldosterona sérica é essencial no screening dos pacientes suspeitos, entretanto, por apresentar baixa sensibilidade, não deve ser utilizada isoladamente. Níveis de aldosterona acima de 15 ng/dL são considerados como provável HP pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (2010). Giacchetti et al. (2008) consideram valores de 12-15 ng/dL. O resultado pode variar com a dieta, hidratação, postura, medicamentos, gênero, fase do ciclo menstrual e o valor de referência entre os laboratórios (KATER, 2002; AHMED et al., 2011). Nishikawa et al. (2011) recomendam que a coleta de sangue seja realizada pela manhã, já que a concentração de aldosterona plasmática diminui no período da tarde. Além da aldosterona sérica, existe a possibilidade de dosagem da aldosterona na urina de 24 horas. Segundo WU et al. (2013) essa análise seria mais fidedigna em relação à sérica, pois exclui variações da produção de aldosterona de acordo com o ciclo circadiano, porém, a dificuldade na realização da coleta de uma amostra adequada dificulta seu uso rotineiro.

A renina pode ser dosada de forma direta ou através da sua atividade no plasma, e ambas estarão suprimidas no HP. Tradicionalmente, é usada a dosagem da atividade de renina plasmática (ARP) para se obter a relação aldosterona/ARP (RAR). Em geral,

os fatores de interferência são os mesmos para a aldosterona, ARP e concentração direta de renina (CDR), exceto para algumas condições clínicas, como a gestação ou administração de estrogênio, que reduzem a CDR e aumentam a ARP, devido ao aumento da produção de angiotensinogênio. A insuficiência hepática eleva a CDR e diminui a ARP devido a um baixo nível de angiotensinogênio. Além disso, o período pré-ovulatório pode levar a uma relação aldosterona/CDR falso positiva, o que não se aplica quando utilizada a ARP (GLINICK et al., 2014). Glinick et al. (2014) concluíram que a CDR pode ser uma alternativa a ARP uma vez que ela oferece vantagens no que diz respeito ao processamento da amostra. A Diretriz Americana de Hiperaldosteronismo (2008) indica o uso da ARP, entretanto, a experiência da prática clínica em ambulatório nos mostra que a maioria dos laboratórios não realiza essa medição, provavelmente por ser mais cara e complexa.

O teste de triagem mais confiável disponível atualmente é a relação aldosterona/ARP por apresentar alta sensibilidade quando comparada a dosagem de aldosterona e/ou potássio isolados e maior especificidade, do que a medição de renina. Entretanto, quase metade dos pacientes terá os níveis de aldosterona suprimidos após testes confirmatórios, excluindo HP (CALHOUN et al., 2004; DOUMA et al., 2008; FUNDER et al., 2008; SATOH et al., 2011).

A coleta do material para análise deve ser realizada no início da manhã, o paciente deve permanecer deambulando nas duas horas anteriores à realização do exame. Deve-se ter especial atenção para evitar garroteamento demorado que leva a hemólise durante o procedimento. Na preparação para o teste da RAR, o potássio sérico deve ser dosado e corrigido para um valor mínimo de 3,7 mEq/L quando apresentar níveis baixos, porque leva a supressão da liberação da aldosterona. Cuidados com a dieta devem ser orientados, não se restringindo o uso de sódio na alimentação (FUNDER et al., 2008; GADDAN et al., 2009; CAREY, 2012; HARVEY, 2014).

Durante a interpretação do resultado da RAR alguns fatores deverão ser considerados, como pacientes acima de 65 anos que poderão apresentá-la naturalmente elevada devido a reduções proporcionalmente maiores de renina em relação a aldosterona. Também deve ser considerada a possibilidade de insuficiência

renal (níveis de potássio e creatinina elevados) podendo levar a resultado falsamente positivo (FUNDER et al., 2008). O gênero e o uso hormonal também são fatores que devem ser observados durante a análise do resultado, já que, de acordo com Ahmed et al. (2011), mulheres apresentam maiores níveis de aldosterona em relação a atividade de renina plasmática comparado a homens, além das flutuações de estrogênio e progesterona durante as diferentes fases do ciclo menstrual, afetando significativamente a RAR.

Especial atenção deve ser dada à medicação utilizada pelo paciente, a fim de se evitar resultados errôneos. Inicialmente, devem ser suspensos, durante pelo menos quatro semanas, medicamentos que mais interferem na RAR, como a espironolactona, espirorenona, triamtereno, amilorida, diuréticos espoliadores de potássio e derivados da alcaçuz. Se, apesar disso, não se estabelecer um diagnóstico conclusivo, outras drogas que menos interferem na relação como, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), clonidina, metildopa, bloqueadores do canal de cálcio diidropiridínicos e antiinflamatórios não esteroidais devem ser interrompidos no mínimo duas semanas antes de um novo teste. O controle da hipertensão durante o procedimento, pode ser obtido com o uso de bloqueadores alfa 1 adrenérgicos, verapamil ou hidralazina (DOUMA et al., 2008; FUNDER et al., 2008; GADDAN et al., 2009; NISHIKAWA et al., 2011; SATOH et al., 2011; CAREY, 2012; HARVEY, 2014).

A ARR apresenta uma necessidade peculiar para seu cálculo. ARP deve ser corrigida para um mínimo de 0,5 mg/mL, quando extremamente suprimida, evitando assim uma relação falsamente positiva (GADDAM et al., 2009). Quando a aldosterona for ≤ 15 ng/dL o diagnóstico deve ser excluído, não sendo necessário a realização do cálculo da relação (REHAN et al., 2015). De acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, a RAR ≥ 30 , associado a aldosterona > 15 ng/dL sugere provável HP. Quanto maiores os valores da RAR, mais provável é o diagnóstico, assim, Aronova, Fahey e Zarnegar (2014), não recomendam o uso de testes confirmatórios em pacientes com RAR alta, por afirmar que, em 30 a 50% deles, os resultados serão falso-negativos. Entretanto, a maioria dos autores recomenda testes confirmatórios para todos os pacientes (PIMENTA; CALHOUN; OPARIL, 2007).

A confirmação diagnóstica baseia-se na tentativa de supressão da produção de aldosterona através da expansão de volume intravascular ou bloqueio farmacológico (GADDAM et al., 2009; HARVEY, 2014). Os exames utilizados atualmente são sobrecarga salina oral ou endovenosa, teste de supressão de fludrocortisona e teste do captopril. A escolha entre eles deve ser determinada pelo custo, adesão do paciente e experiência do laboratório (NISHIKAWA et al., 2011; SATOH et al., 2011).

A sobrecarga salina oral é realizada com suplementação da ingesta de 12 gramas de sal diários durante três dias. É necessário que a excreção de sódio urinário seja maior que 200 mmol/dia e que ao quarto dia, 12 a 14 mg/dia de aldosterona esteja presente na urina de 24 horas para firmar o diagnóstico de HP. O teste é considerado prático, seguro e bem tolerado, porém, apesar de ser incomum uma elevação grave da pressão arterial, essa deve ser monitorada e caso haja alteração o teste deve ser interrompido. Também pode ser realizada a infusão endovenosa de solução salina a 0,9% em um volume de 2 litros em 4 horas. Para sua realização, é necessário repouso na posição supina 1 hora antes e durante toda a infusão. Deve ser realizado no período da manhã, a partir das 8 horas, para evitar interferências pelo ciclo circadiano, resultando em falso-negativo. O teste é considerado positivo caso haja níveis plasmáticos de aldosterona superiores a 10 ng/dL (FUNDER et al., 2008; NISHIKAWA et al., 2011; CAREY, 2012).

O uso de sal complementar em ambos os testes, deve ser criterioso em pacientes portadores de doença renal crônica e em idosos, sendo contraindicado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, arritmia, hipocalcemia grave e hipertensão grave não controlada (FUNDER et al., 2008; GADDAM et al., 2009).

No teste de supressão de fludrocortisona é administrado ao paciente 0,1 mg de fludrocortisona por via oral a cada 6 horas durante quatro dias, juntamente com cloreto de sódio e potássio, para manter normocalcemia. No quarto dia é dosado aldosterona no plasma na posição vertical, ARP e cortisol plasmático às 7 horas e às 10 horas da manhã. Valores de aldosterona superiores a 6 ng/dL, associado a ARP menor que 1 ng/ml/h e se os níveis de cortisol não forem maior às 10 horas comparado às 7 horas confirmam o diagnóstico (MULATERO et al., 2004; FUNDER et al., 2008; CAREY, 2012). Seu uso é limitado por se tratar de exame complexo, que necessita de

internação. Apesar das dificuldades, Funder et al. (2008) afirmam que se trata do teste mais sensível para confirmação da patologia.

O teste de captopril tenta suprimir a produção de aldosterona inibindo a conversão de angiotensina I em angiotensina II. É realizado administrando 25 a 50 mg de captopril e medindo os níveis plasmáticos de aldosterona, ARP e cortisol no tempo 0, 1 ou 2 horas. O teste é considerado positivo, quando a aldosterona permanecer elevada (>15 ng/dL) e a ARP continuar suprimida. O paciente deve ser orientado a interromper o uso de IECA quatro semanas antes de sua realização. Está associado a um importante número de falso-negativos, entretanto é uma alternativa aceitável quando a sobrecarga de sal é contraindicada (MULATERO et al., 2004; FUNDER et al., 2008; GADDAM et al., 2009; CAREY, 2012; HARVEY, 2014).

Depois de confirmado o diagnóstico, é necessário a determinação etiológica. Os subtipos mais prevalentes são o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia idiopática das adrenais (HIA), e devem ser diferenciados entre si, já que o tratamento é adrenalectomia laparoscópica unilateral ou terapia médica com antagonista mineralocorticoide (espironolactona) respectivamente. Inicialmente, o paciente deverá realizar tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), com o objetivo de excluir a presença de carcinoma adrenal (PUTTINI; MENDELSSONH; WATANABE, 2003; DANILOVIC, et al., 2007; GIACCHETTI et al., 2008).

A amostragem venosa de adrenal é o padrão-ouro para essa diferenciação, e deve ser realizada nos pacientes que possuem indicação cirúrgica. A finalidade é determinar se a hipersecreção de aldosterona é uni ou bilateral e qual a glândula acometida no caso de unilateralidade, uma vez que a TC não é capaz de fazer essa distinção com segurança. Para obtenção de amostra venosa adrenal é realizado cateterização percutânea das veias femorais. Trata-se de uma coleta bastante difícil, devido ao pequeno calibre da veia adrenal direita, sendo diretamente dependente da experiência do profissional que realiza o procedimento. Durante a cateterização, são infundidos no paciente 50 µg de cortrosina por hora e realizado dosagem de cortisol e aldosterona nas duas amostras obtidas, com o objetivo de certificar que foram colhidas amostras de ambas as veias suprarrenais e evitar possíveis interferências do hormônio

adrenocorticotrófico (ACTH) na secreção de aldosterona. Confirma-se unilateralidade quando houver concentração de aldosterona dez vezes maior em uma glândula quando comparada à outra (YOUNG, 2002; DANILOVIC et al., 2007; CAPELETTI et al., 2009; GADDAM et al., 2009; NISHIKAWA et al., 2011; CAREY, 2012; HARVEY, 2014; JIANG et al., 2015; FITZGERALD, 2015).

Conclusão

O hiperaldosteronismo primário é uma afecção comum em pacientes hipertensos e está associada a um aumento na morbidade. Dessa forma, por se tratar de uma patologia potencialmente curável, é necessário que o profissional de saúde esteja familiarizado com suas formas de apresentação e métodos disponíveis para seu rastreio e confirmação. O diagnóstico laboratorial é complexo e envolve várias etapas, sendo fundamental segui-las cuidadosamente para obtenção de um resultado confiável, a fim de ser evitada iatrogenia ou a ausência do tratamento, quando indicado.

Visto que inúmeros fatores interferem na acurácia dos exames, torna-se necessário que todos os envolvidos no processo de diagnóstico estejam atentos ao controle dos fatores modificáveis. Além disso, as variáveis não modificáveis devem ser conhecidas e consideradas para uma análise criteriosa dos resultados.

Referências

AHMED, A. H. et al. Are Women More at Risk of False-Positive Primary Aldosteronism Screening and Unnecessary Suppression Testing than Men? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n.2, p. E340–E346, 2011.

ARONOVA, A.; FAHEY III, T.; ZARNEGAR, R. Management of hipertension in primary aldosteronism. *World Journal of Cardiology*, v. 6, n. 5, p. 227-233. May. 2014.

CALHOUN, D. A. et al. Aldosterone Excretion Among Subjects With Resistant Hypertension and Symptoms of Sleep Apnea. *Journal of the American College of Chest Physicians*, v, 125, n. 1, p. 112-117, jan. 2004.

CAPELETTI, J.T. et al. Hiperaldosteronismo primário: diagnóstico e complicações clínicas. *Revista brasileira de hipertensão*, v.16, n.1, p. 65-68, 2009.

CAREY, R.M. Primary Aldosteronism. *Journal of Surgical Oncology*, v.106, p.575–579, 2012.

CARVALHO, A.; CARVALHO, R. Hiperaldosteronismo primário – novas perspectivas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v.2, 2008.

DANILOVIC, D. L. S. et al. Hiperaldosteronismo Primário Causado por Aldosteronoma: Problemas no Diagnóstico Etiológico. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 51, n. 3, p. 478- 487, 2007.

DOUMA, S. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*, v. 371, p. 1921-1926, jun. 2008.

FITZGERALD, P. A. Distúrbios endócrinos. In: PAPADAKIS, M. A.; McPHEE, S. J.; RABOW, M. W. *Current Medicina: Diagnóstico e tratamento*. 53 ed. Porto Alegre: AMGH, 2015, cap. 26, p. 977-1068.

FRANCIS, G. S.; TANG, W. H. W. Should we consider aldosterona as the primary screening target for prevent cardiovascular events. *Journal of the American College of Endocrinology*, v. 45, n. 8, p. 1249-1250, jan. 2005.

FREITAS, R. M. C.; MOURA, A, S. Periodic Paralysis: An Uncommon Complication of Primary Aldosteronism. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 47, n. 6, p. 744-747, dez. 2003.

FUNDER, J. W. et al. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 9, p. 3266-3281, set. 2008.

GADDAM, K.K. et al. Aldosterone and Cardiovascular Disease. *Current Problems in Cardiology*, v.34, p.51-84, 2009.

GORDON, R. D. Primary Aldosteronism – Actual Epidemics or False Alarm? *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, V. 48, n. 5, out. 2004.

GIACCHETTI, G. et al. Primary aldosteronism, a major form of low renin hypertension: from screening to diagnosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 19, n. 3, p. 104-108, mar. 2008.

GLINICKI, P. et al. The ratios of aldosterone/plasma renin activity (ARR) versus aldosterone/direct renin concentration (ADRR). *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, p.1-8, 2014.

HARVEY, A.M. Hyperaldosteronism: Diagnosis, Lateralization, and Treatment. *Surgical Clinics of North America*, v.94, p.643-656, 2014.

HERNÁNDEZ, K. G.; CHEN-KU, C. H. Hiperaldosteronismo primário, uma nueva perspectiva. *Acta Médica Costarricense*, v. 49, n. 1, p. 13-20, 2007.

JIANG, Y. et al. Diagnostic Value of ACTH Stimulation Test in Determining the Subtypes of Primary Aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, p. 1-9, fev. 2015.

KATER, C.E. Hiperaldosteronismo Primário. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 46, n. 1, p. 106-115, fev. 2002.

MIZZACI, C.C. et al. Hiperaldosteronismo primário: somente o tratamento clínico é suficiente? *Revista brasileira de hipertensão*, v.18, n.1, p. 36-40, 2011.

MULATERO, P. et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.89, n. 3, p.1045-1050, 2004.

NANBA, K. et al. Histopathological Diagnosis of Primary Aldosteronism Using CYP11B2 Immunohistochemistry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.98, n.4, p.1567-1574, abr. 2013.

NISHIKAWA, T. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism -The Japan Endocrine Society 2009. *Endocrine Journal*, v.58, n.9, p.711-721, jul.2011.

PIADITIS, G. et al. A review of the prevalence of primary aldosteronism in pre-hypertension and hypertension. *European Journal of Endocrinology*, p. 1-34, dez. 2014.

PIMENTA, E.; CALHOUN, D. A.; OPARIL, S. Mecanismos e Tratamento da Hipertensão Arterial Refratária. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. V. 88, n.6, p.683-692, 2007.

PUTTNI, S. M. B.; MENDELSONH, P.; WATANABE, L. M. Síndrome de Conn causada por adenoma adrenal – Tratamento por videolaparoscopia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 30, n. 6, p. 483-485, nov. /dez. 2003.

REHAN, M. et al. Laboratory challenges in primary aldosteronism screening and diagnosis. *Clinical Biochemistry*, 2015.

SATOH, F. et al. Primary aldosteronism - A Japanese perspective. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v.12, p.11-14, 2011.

SBC; SBH; SBN. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.95, n.1, p.1-51, 2010.

THE ENDOCRINE SOCIETY. Case detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 9, p. 3266–3281, set. 2008.

TORPY, D. J.; STRATAKIS, C. A.; CHROUSOS, G. P. Familial hyperaldosteronism. *Braslian Journal of Medical and Biological Research*, v. 33, n. 10, p. 1149-1155, abr. 2000.

WU, C. et al. Comparison of 24-h Urinary Aldosterone Level and Random Urinary Aldosterone-to-creatinine Ratio in the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *PLoS ONE* v. 8, n. 6, jun. 2013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0067417>>. Acesso em: 15 jun. 2015.

YOUNG, W.F. Primary Aldosteronism: management issues. *New York Academy of sciences*, New York v. 970, p. 61-76, 2002.

ZENNARO, M. C.; RICKARD, A. J.; BOULKROUN S. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*, v.169, p. R15-R25, 2013. Disponível em: <<http://www.eje-online.org/content/169/1/R15.full.pdf+html>>. Acesso em: 15 jun. 2015.

CHALLENGES IN THE LABORATORY DIAGNOSIS OF PRIMARY ALDOSTERONISM - LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The primary hyperaldosteronism characterized by excessive aldosterone secretion with consequent suppression of plasma renin by means of negative feedback. Excess aldosterone increases the morbidity and mortality by cause and aggravate high blood pressure and its complications. Its prevalence varies greatly according to the literature and is around 3% to 20% of hypertension cases. The objective is to describe the main difficulties encountered during the laboratory diagnosis process, since there are many variables that can interfere with the accuracy of tests. This is a literature review. The literature review was conducted through databases like SciELO, PubMed and Lilacs and were selected periodic of last fifteen years. Several difficulties in laboratory diagnosis of hyperaldosteronism are identified, among them the difficulty of collecting and testing variables that affect the results values, generating false positive or negative results in both screening tests, and in the confirmatory tests. Since many factors influence the accuracy of the tests, it is necessary to know and control of modifiable factors and careful analysis of non-modifiable factors that may delay the correct diagnosis and treatment.

Key words: Primary aldosteronism. Aldosterone. Persistent high blood pressure. Challenges in the diagnosis of primary aldosteronism.