

Hiperaldosteronismo primário – novas perspectivas

Carvalho A, Carvalho R

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Correspondência:

Dr. André Carvalho › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital de Santo António › Largo Abel Salazar 4099-001 Porto

Email: carvalho.andrec@gmail.com › Telemóvel: +351-918873428

RESUMO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a forma secundária de hipertensão arterial mais frequente. A prevalência real é desconhecida, mas em estudos recentes cerca de 10% dos hipertensos apresentam esta forma potencialmente curável de hipertensão arterial.

Este artigo visa rever de uma forma breve os aspectos históricos, bioquímicos, patológicos e clínicos do HAP, assim como os dilemas que se colocam no seu rastreio e diagnóstico diferencial. Para tal foram avaliados os artigos indexados na MEDLINE e PubMed publicados entre Janeiro de 1970 a Julho de 2008 com os seguintes termos *Primary Aldosteronism, Aldosteronism, Conn's Syndrome, Screening, Diagnosis, Treatment, Plasma Aldosterone-to-Renin Ratio, Direct Renin Concentration ou Renin Activity*. Apesar das inúmeras publicações sobre este assunto só muito recentemente foi tentado um consenso internacional sobre o seu rastreio, diagnóstico e diferenciação. No entanto, algumas das questões clínicas mais polémicas não foram completamente esclarecidas, nomeadamente aquelas que se levantam quando pretendemos definir qual o valor de corte para os testes de rastreio, a prova de confirmação mais indicada para cada doente e a forma mais simples e menos invasiva de distinguir os vários subtipos de HAP. De uma maneira geral um rastreio positivo obtido através da relação aldosterona-renina deve ser confirmado com uma prova de sobrecarga salina. Na continuação deve ser obtida uma imagem das supra-renais através duma tomografia axial computadorizada (TAC) seguida, ou não, do cateterismo das veias supra-renais, conforme exista demonstração de unilateralidade e vontade expressa do doente em ser submetido a uma cirurgia. O tratamento de eleição para qualquer forma unilateral de HAP é a adrenalectomia laparoscópica, a qual permite cura clínica em mais de metade dos doentes. Todos os restantes devem ser tratados com doses eficazes e toleráveis de antagonistas da aldosterona (espironolactona ou eplenerona) de modo a obterem um melhor controlo tensional e redução do número de eventos cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperaldosteronismo primário; Prevalência; Rastreio; Diagnóstico; Relação de concentração da aldosterona plasmática e actividade plasmática da renina; Concentração de renina directa; Tratamento.

SUMMARY

Primary hyperaldosteronism (PA) is the most common cause of secondary arterial hypertension. The real prevalence is unknown, but in recent studies about 10% of the patients present this potentially curable form of hypertension. This article aims to review the historical aspects, biochemical, pathological and clinical features of PA.

All abstracts and papers indexed in Medline and Pubmed between January 1970 and July 2008 with the terms Primary Aldosteronism, Aldosteronism, Conn's Syndrome, Screening, Diagnosis, Treatment, Plasma Aldosterone-to-Renin Ratio, Direct Renin Concentration or Renin Activity have been evaluated. Recently an international consensus was published on its tracing, diagnosis and unbundling but crucial

points were not resolved, like the cut-point value for the screening test, the best confirmation test for each case and the less invasive way to differentiate PA sub-types.

On a straightforward approach, the PA diagnosis should be always confirmed with a saline test, after a positive screening test using the plasma aldosterone-to-renin ratio. The following step should be an adrenal CT scan searching for the potential unilateral adrenal lesion followed by adrenal vein catheterization only if there is the possibility to perform a curative surgery.

All the unilateral subtypes of PA should be subjected to laparoscopic adrenalectomy in order to accomplish a clinical cure. Half of these patients will not achieve complete remission, which together with those with bilateral subtypes, should be treated with aldosterone antagonists for hypertension and cardiovascular risk control.

KEY-WORDS

Primary aldosteronism; Prevalence; Screening; Diagnosis; Plasma aldosterone-to-renin ratio; Direct renin concentration and treatment.

INTRODUÇÃO

A história do hiperaldosteronismo primário (HAP) tem o seu início há pouco mais de 50 anos. Ao contrário das outras síndromas hiperprodutoras de esteróides da supra-renal, a descrição clínica desta entidade foi inicialmente ultrapassada pelos achados laboratoriais e pelo acaso. Após a identificação bioquímica da aldosterona pelo grupo de *Silvia Simpson*¹ e depois das primeiras descrições clínicas de tumores da supra-renal associados à hipertensão arterial (HTA) maligna pelo pouco reconhecido médico polaco *Michal Litynski*², *Jerome Conn* apresenta o seu caso *índex na Central Society for Clinical Research* em Chicago em 1954³. A doente descrita tinha 34 anos e apresentava um quadro de hipocaliémia sintomática (com fraqueza muscular, espasticidade e paralisia) associado a alcalose metabólica e a vários anos de HTA de difícil controlo. *Conn* suspeitou que na origem desta síndrome estaria a presença de um tumor oculto da supra-renal produtor de um novo tipo de esteróide-retentor de sódio (a aldosterona). A confirmação do tumor unilateral na supra-renal (tumor de *Conn*) durante acto cirúrgico permitiu a primeira descrição da síndrome com o mesmo nome e que representa o conjunto de hipocaliémia, HTA e adenoma produtor de aldosterona, possibilitando, ao mesmo tempo o primeiro caso bem sucedido de HTA curável.

No final da década de 1960 durante uma cirurgia dirigida a um “tumor de *Conn*” foi com surpresa que se verificou a inexistência de qualquer tumefacção e se constatou ao invés

a presença de uma hiperplasia bilateral das supra-renais⁴. Esta nova forma de HAP era clinicamente indistinguível do adenoma produtor de aldosterona (APA) e passou a ser denominada desde então de hiperplasia bilateral idiopática (do inglês *idiopathic hyperaldosteronism* – IHA) denotando o desconhecimento fiso-patológico que caracteriza esta entidade. Durante o período compreendido entre 1970 e 1990 era considerado um achado raro, mas actualmente é reconhecido como o mais frequente subtipo de HAP⁵.

Nas décadas que se seguiram foram identificados outros subtipos de HAP (tabela 1). A hiperplasia primária da supra-renal (HPS) é uma forma rara de hiperplasia unilateral ou primária da supra-renal caracterizada por áreas de hiperplasia, micro ou macronodular da zona glomerulosa. Dois outros tipos encontrados foram apresentações familiares de HAP. O HAP familiar tipo I, ou HAP glucocorticóide-sensível, é uma condição genética transmitida de forma autossómica dominante identificada pela primeira vez pelo grupo de *Laidlaw* em 1966⁶.

TABELA 1 – Subtipos de hiperaldosteronismo primário

Adenoma produtor de aldosterona (APA) – 35% dos casos
Hiperplasia bilateral idiopática (IHA) – 60% dos casos
Hiperplasia unilateral idiopática ou Hiperplasia primária da supra-renal (HPS) – 2% dos casos
Carcinoma da supra-renal produtor de aldosterona – <1% dos casos
Hiperaldosteronismo primário familiar – <1% dos casos
1. Glucocorticóide-sensível (tipo I)
2. Não glucocorticóide-sensível (tipo II)

Adaptado de *Young W.F.*¹⁰

Caracteriza-se pela produção anômala de aldosterona e de esteróides “híbridos” sob controlo da ACTH devido à formação de um gene “híbrido” entre os genes da 11 β -hidroxilase e da aldosterona sintetase⁷. O HAP familiar tipo II é uma entidade de reconhecimento mais recente, com padrão de transmissão autossómico dominante, mas que ao contrário do anterior não é suprimível pelos glucocorticóides, nem está associado à presença de genes “híbridos”⁸.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica do HAP é habitualmente pouco expressiva limitando-se muitas vezes à presença de uma HTA resistente aos anti-hipertensores habituais associada a distúrbios electrolíticos discretos.

A hipersecreção autónoma de aldosterona é responsável pelo quadro de retenção inapropriada de sódio e de excreção aumentada de potássio e hidrogénio, traduzido clinicamente pelo conjunto característico de hipertensão arterial com hipocaliémia e alcalose metabólica. A hipervolemia resultante da retenção de sódio leva à frenalção fisiológica dos níveis de renina e, posteriormente, ao “escape mineralocorticóide” do túbulo renal, que cria assim um limite máximo na capacidade de retenção de sódio e água, impedindo a perpetuação deste ciclo vicioso.

O HAP, e em especial o APA, é diagnosticado com maior frequência no sexo feminino entre os 30 e 50 anos de idade⁹. As características clínicas classicamente apresentadas resultam do processo patofisiológico subjacente e que se traduz por uma HTA com renina suprimida aliada a distúrbios electrolíticos (hipocaliémia, hipercaliúria, hipernatrémia e alcalose metabólica). A HTA é tipicamente refractária aos anti-hipertensores mais comuns (diuréticos e iECAs) e não se associa à presença de edemas periféricos¹⁰. A hipocaliémia é conhecida como o “marcador clássico” do HAP apesar de surgir em menos de um terço dos doentes e acompanha-se por sintomas inespecíficos como fraqueza ou dor muscular, polidipsia, poliúria, noctúria e parestesias¹¹. A ligação com a diabetes *mellitus* tipo 2 e outros estados de insulino-resistência como a síndrome metabólica são por vezes descritos¹².

As complicações associadas ao HAP refletem as características fisiopatológicas atrás descritas e acarretam nestes doentes uma taxa de morbidade e mortalidade cumulativa mais elevada do que aquela que seria de esperar pelo estágio de HTA apresentado^{13,14}. Estudos recentes descreveram um estado pró-inflamatório e pró-fibrótico associado a níveis elevados de aldosterona¹⁵. Supõe-se que será este efeito sobre a vasculatura renal e coronária que levará à fibrose e ao *remodelling* do tecido cardíaco também presente no HAP, justificando assim em parte o “excesso” de eventos cardiovasculares verificado nesta síndrome^{16,17}.

PREVALÊNCIA

Cinco a 10% dos doentes diagnosticados com HTA apresentam algum tipo de HTA secundária, sendo o HAP a causa endócrina mais frequente neste grupo¹⁸. A primeira estimativa de prevalência desta patologia foi proposta pelo próprio *Conn* e o valor de 20% então apresentado reflectia, provavelmente, o viés de selecção típico de centros especializados ao qual pertencia¹⁹. Rapidamente outros autores contestaram estes resultados e apresentaram valores de prevalência de HAP mais “realistas” de cerca de 0,5%²⁰.

No início dos anos 1990 era consensual que o tumor de *Conn* (APA) não existia em mais de 1% dos hipertensos e que a IHA era apenas uma forma mais rara de HAP. No entanto, e de acordo com estudos iniciais do grupo de *Richard Gordon* em Brisbane (Austrália) e posteriormente apoiados por resultados de outros centros asiáticos e europeus, surgiu uma verdadeira “explosão” de diagnósticos de HAP nas séries publicadas de doentes com HTA secundária²¹. A razão desta epidemia parecia estar relacionada com a introdução de novos métodos de rastreio mais reprodutíveis e abrangentes, que permitiam desta forma identificar o verdadeiro iceberg de doentes com disfunção primária do eixo renina-aldosterona.

Trabalhos retrospectivos recentes utilizando estes novos métodos de rastreio e diagnóstico em populações hipertensas diversas, estimam que a prevalência real desta patologia varie entre os 3,2 e 32% (ver tabela 2). Em 2006 foi publicado um importante estudo prospectivo

TABELA 2 – Prevalência de hiperaldosteronismo primário em doentes hipertensos segundo diversos autores

Autores	País	Doentes rastreados	Prevalência (%)	Ano
Danielson et al. ⁷⁰	Noruega	1000	0,1	1981
Sinclair et al. ⁷¹	Reino Unido	3783	0,2	1987
Gordon et al. ⁷²	Austrália	199	8,5	1994
Abdelhamid et al. ⁷³	Alemanha	3900	6,6	1996
Lim et al. ⁷⁴	Reino Unido	465	9,2	2000
Loh et al. ⁷⁵	Singapura	350	4,6	2000
Rayner et al. ⁷⁶	África do Sul	216	32	2000
Schwartz et al. ⁷⁷	EUA	117	12,0	2002
Rossi et al. ⁷⁸	Itália	1046	6,3	2002
Williams et al. ⁷⁹	EUA	346	3,2	2006
Douma et al. ⁸⁰	Grécia	1616	11,3	2008

realizado em Itália (o estudo PAPY) com 1125 hipertensos sujeitos a critérios de inclusão e de diagnóstico consideravelmente restritos, e foi possível determinar uma prevalência de HAP de cerca de 11%, dos quais 61% com o diagnóstico do subtipo de HAP idiopático (IHA)²².

COMO DIAGNOSTICAR?

PRIMEIRO VEIO O RASTREIO – A RELAÇÃO ALDOSTERONA-RENINA PLASMÁTICA

O diagnóstico de HAP apesar de exigente e muitas vezes confuso é, hoje em dia, bem mais simples do que no passado. Como em todos os rastreios é fundamental efectuar uma selecção criteriosa da população a estudar, assim como aplicar um método ou teste de rastreio que se julgue suficientemente sensível para o efeito sem que haja uma redução exagerada da especificidade do mesmo.

A hipocaliémia não é específica do HAP e está presente em menos de 37% destes doentes. É mais frequente nos APAs do que nos outros subtipos e está quase sempre associada a uma apresentação clínica mais tardia¹¹. A determinação de níveis elevados de potássio na urina de 24 h pode ajudar a identificar melhor estes doentes, mas não é actualmente muito utilizada pela maioria dos centros de referência no estudo da HTA.

A determinação isolada de aldosterona plasmática não permite distinguir entre causas primárias e secundárias de hiperaldosteronismo. Da mesma forma também os valores isolados

da actividade da renina plasmática não têm qualquer papel diagnóstico uma vez que estes não são distintos daqueles encontrados na HTA simples de renina baixa.

Um método de rastreio diferente e mais sensível foi introduzido há cerca de 30 anos por *Dunn e Hiramatsu*^{23,24}.

De forma a aproveitar a relação inversa entre a aldosterona e a renina plasmática nos doentes com HAP, foi proposto utilizar como rastreio a relação numérica entre a concentração da aldosterona plasmática e o valor da actividade da renina plasmática (RAR) obtidos durante o período da manhã em doentes sentados e em dieta sem restrição de sódio²⁵. Ao contrário da medição independente de cada um destes factores, a RAR parece ser mais “resistente” às variações introduzidas pelo ciclo circadiano, ingestão de sal, postura do doente durante a colheita e às alterações criadas pelo uso de fármacos que têm efeito no sistema renina-angiotensina (SRA)²⁶.

No entanto existem várias limitações na utilização da RAR como método de rastreio de HAP²⁷. Primeiro, esta relação não é nem um teste consensual nem padronizado, existindo actualmente diferentes protocolos sobre a postura, dieta e anti-hipertensores “permitidos”. Em segundo lugar, a RAR é bastante mais dependente do valor da renina (presente no denominador) do que propriamente da aldosterona (presente em numerador), o que leva à inclusão frequente de falsos positivos provenientes de outras causas de HTA de renina baixa (ver tabela 3)²⁸. Por fim, não existe igualmente uma uniformidade nos métodos e nos ensaios laboratoriais utilizados, nem sequer nas unidades para as quais se propõem os diversos valores de corte publicados (ver tabela 4).

Recentemente alguns autores propuseram a manutenção da terapêutica anti-hipertensora durante a determinação da RAR, desde que salvaguardados alguns dos pressupostos básicos

como a postura do doente na altura da colheita e a suspensão atempada da espironolactona e de outros fármacos com potencial de induzir resultados falsamente negativos (ver tabela 3).

TABELA 3 – Factores modificadores da relação da concentração plasmática de aldosterona – actividade plasmática da renina (RAR) capazes de induzir resultados falsos positivos ou negativos

Falsos positivos		
	aldosterona	renina
Beta-bloqueadores	↓	↓↓
AINEs	↓	↓↓
Alfa 2-agonistas	↓	↓↓
Hipercaliémia	↑	→↓
Sobrecarga de sódio	↓	↓↓
Idade avançada	↓	↓↓
Insuficiência renal crónica	→	↓
Anti-conceptivos orais	→	↓↓ *
Origem africana	→↓	↓↓
Alçaçuz (liquorice)	↑	↓
Falsos negativos		
	aldosterona	renina
Diuréticos	→↑	↑↑
Espironolactona	→↑	↑↑
Bloqueadores dos canais de cálcio – DHP	→↓	↑
iECAs	↓	↑↑
ARAs	↓	↑↑
Hipocaliémia	↓	→↑
Restrição salina	↑	↑↑
Gravidez	↑	↑↑
HTA renovascular	↑	↑↑

* se usado um ensaio de renina activa directa; DHP – dihidropiridínicos. Adaptado de Stowasser e Funder et al^{25,39}

Alguma desta medicação pode mesmo auxiliar na sensibilidade ou especificidade do rastreio. Por exemplo se obtivermos um rastreio positivo num doente medicado com iECA ou ARA2 este resultado é altamente sugestivo de HAP, uma vez que estes dois grupos farmacológicos são potencialmente indutores de falsos negativos na interpretação da RAR e como tal raramente produzem relações “positivas” em doentes sem HAP.

Na tentativa de reduzir o número elevado de falsos positivos vários autores publicaram várias propostas. Uma das mais consensuais pressupõe o uso simultâneo de um valor mínimo de corte para a concentração de aldosterona plasmática (usualmente igual ou superior a 15 ng/dL)²⁹. Outros autores propuseram métodos distintos que vão desde o uso da relação [Aldosterona]²/Renina, com ponto de corte nos 72.000 (pg/mL)² por ng/mL por h, até à utilização de modelos multivariáveis de análise de risco^{29,30}.

O protocolo mais comum para a determinação da RAR começa pela colheita de sangue periférico para determinação de aldosterona e renina plasmática realizada de manhã (2 a 3 h após o acordar) num doente em dieta sem restrição salina, com hipocaliémia corrigida, sem estímulo postural e no qual foram suspensos, com pelo menos 6 semanas de antecedência, todos os fármacos antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona ou amiloride em doses altas). Se a determinação da actividade da renina plasmática for inferior ao limite do ensaio, deve ser assumido um valor mínimo de 0,2 ng/mL/h para que assim seja evitado o sobre-inflacionamento da RAR. Finalmente, o

TABELA 4 – Comparação entre os valores de corte para a relação concentração plasmática da aldosterona – actividade plasmática da renina (RAR) e a concentração plasmática da renina directa (RARd) conforme ensaio e unidades utilizadas

		Actividade plasmática da renina (mU/L)			Concentração da renina directa (ng/dL)		
		(ng/mL/h)	(pmol/L/ min)	Ensaio 1*	Ensaio 2#	Ensaio 1*	Ensaio 2#
Concentração plasmática de aldosterona	(ng/dL)	30	2,5	3,7	2,5	57	39
		40	3,1	4,9	3,3	77	52
	(pmol/L)	750	60	91	62	1440	400
		1000	80	122	83	1920	533

*Quando a CRD for obtida pelo imunoensaio de quimioluminescência do Nichols Institute Diagnostics ou pelo rádio-imunoensaio da Bio-Rad Renin II.

#Quando a CRD for obtida pelo imunoensaio de quimioluminescência automatizado da DiaSorin.

Para converter concentração plasmática da renina activa de pg/mL para pmol/L (unidades SI) multiplicar por 0,0237.

Para converter concentração plasmática da aldosterona de ng/dL para pmol/L multiplicar por 27,74.

Para converter actividade plasmática da renina de ng/mL/h para ng/L/s multiplicar por 0,2778.

Para converter concentração plasmática da renina directa de ng/dL para mU/L multiplicar por 6,4.

Adaptado de Funder et al²⁵

resultado do quociente deve ser comparado com os valores considerados normais para a população estudada e considerado como positivo se este for superior ao valor de corte escolhido. Os valores de corte publicados para a RAR variam entre os 20 e 100 (quando a aldosterona plasmática está expressa em ng/dL e a actividade da renina plasmática em ng/mL/h) e reflectem sempre um compromisso assumido entre a sensibilidade desejada e a especificidade resultante (o que permite a variação dos níveis de sensibilidade e especificidade do teste que variam entre os 64-100% e os 87-100%, respectivamente)³¹. Os pontos de corte para a RAR mais usados na literatura são apresentados na tabela 5, onde estão igualmente descritas as conversões para as unidades de medida mais comuns para a concentração de aldosterona e actividade de renina plasmática, assim como as correcções propostas para os ensaios laboratoriais de CRD mais utilizados.

TABELA 5 – Valores de corte para a relação entre concentração plasmática da aldosterona – actividade plasmática da renina (RAR) propostos na literatura

Autores	RAR [(ng/dL)/(ng/mL/h)]	Ano de publicação
Hiramatsu et al. ²⁴	40	1981
Hamlet et al. ⁸¹	25	1985
Young et al. ⁸²	20	1994
Brown et al. ⁸³	72	1996
Rossi et al. ³⁰	36	1998
Lim et al. ⁸⁴	27	1999
Fardella et al. ⁸⁵	50	2000
Gallay et al. ⁸⁶	100	2001
Rayner et al. ⁸⁷	32,5	2002
Stowasser et al. ³⁹	30	2003
Nishizaka et al. ⁸⁸	16,3	2005
Bernini et al. ⁸⁹	69	2008

A CONCENTRAÇÃO DE RENINA ACTIVA DIRECTA (CRD)

A determinação da actividade da renina plasmática é uma técnica geralmente morosa com uma elevada variabilidade entre laboratórios e importantes requisitos pré e pós-analíticos. Para estas dificuldades fossem ultrapassadas foi introduzido em 1987 um rádio-imunoensaio capaz de detectar directamente a renina activa plasmática (renina directa – CRD)^{32,33}. Alguns destes “kits” simplificados e automatizados fo-

ram posteriormente introduzidos na prática clínica de tal forma que actualmente são vários os autores que propõem valores de corte corrigidos para a RAR obtida através deste tipo de ensaio (ver tabela 4)^{34,35}. Neste método não é necessária a refrigeração imediata da amostra após a colheita (pois não existe qualquer reacção enzimática a suspender), mas existe o perigo de crio-activarmos a pró-renina em renina ao armazenarmos o plasma com uma congelação não suficientemente rápida, aumentando assim de forma artificial a concentração final de renina activa³⁶.

QUEM DEVEMOS RASTREAR?

Dada a elevada taxa de prevalência do HAP e o excesso de eventos cardiovasculares verificado, alguns autores propõem que o seu rastreio seja realizado a todo e qualquer doente hipertenso. Esta atitude não é obviamente consensual uma vez que implicaria rastrear mais de 30% da população geral com graves implicações sobre o uso dos recursos já limitados de qualquer sistema de saúde. Uma abordagem mais prática tem em conta uma melhor relação custo-benefício deste rastreio quando realizado a doentes hipertensos que apresentam maior probabilidade pré-teste, nomeadamente aqueles que se acompanham com hipocaliémia espontânea ou induzida por diuréticos; HTA resistente em tratamento triplo; diagnóstico de HTA durante a infância ou juventude e/ou evidência de atingimento de órgão alvo com menos de 50 anos de idade; incidentaloma da supra-renal; evidência de danos em órgão alvo desproporcionais à gravidade da HTA e possivelmente naqueles com diabetes *mellitus* ou síndrome metabólica^{37,38}.

SÓ DEPOIS A CONFIRMAÇÃO – AS PROVAS DE EXCLUSÃO

Sabemos agora que um rastreio positivo, não serve por si só de diagnóstico de HAP. O papel desta relação com elevado valor preditivo negativo é de não permitir falhas na detecção de HAP em qualquer dos casos rastreados. Consequentemente o passo diagnóstico seguinte deve passar pela exclusão de todos os falsos positivos que um rastreio positivo possa ter incluído. Actualmente existem ao nosso dispôr diversas

provas de exclusão de HAP, todas elas com o propósito de demonstrar a produção inapropriadamente elevada, e não fisiologicamente suprimível, da aldosterona. Estas provas devem ser idealmente solicitadas após comprovação de 2 ou 3 rastreios positivos e sempre após normalização da eventual hipocaliémia^{37,39}. A escolha entre as diferentes provas funcionais deve ser feita tendo em conta as características da mesma e a experiência do centro onde se pratica. Da mesma forma também os valores de corte escolhidos deverão ser adaptados à população, experiência e metodologia laboratorial de cada instituição.

PROVAS DE SUPRESSÃO SALINA

Os estudos que comparam o poder diagnóstico das diferentes provas propostas para a demonstração da autonomia do hiperaldosteronismo com sobrecarga salina são escassos. As provas de supressão mais utilizadas são actualmente a prova da sobrecarga salina oral com cloreto de sódio, a prova da sobrecarga salina endovenosa com soro fisiológico e a prova de sobrecarga salina associada à fludrocortisona (considerado por muitos como o *gold-standard*). Todas elas implicam a suspensão, quando possível, de toda a medicação interferente e a suplementação oral de potássio dado o risco acrescido de agravamento da hipocaliémia¹⁰. Estas provas estão formalmente contra-indicadas nos doentes com evidência de HTA severa mal controlada e/ou insuficiência cardíaca.

A prova de **sobrecarga salina associado à fludrocortisona** consiste na determinação da concentração de aldosterona plasmática antes e depois da administração oral de 0,1 mg de acetato de fludrocortisona cada 6 horas durante 4 dias e de 1,75 g de NaCl (30 mmol – de libertação lenta) cada 8 horas. A supressão incompleta dos níveis de aldosterona, isto é um valor superior a 6 ng/dL ao 4º dia, sugere a presença de HAP³⁹. Apesar de ser uma prova altamente específica é geralmente evitada dada a necessidade de internamento hospitalar durante os 4 dias de estudo.

A prova de **sobrecarga salina oral** é a prova proposta pela Clínica Mayo nos E.U.A. e utiliza um protocolo mais simples de sobrecarga salina através do consumo de uma dieta de elevado teor de sal durante 3 dias (pelo menos 12,8

g/dia) prescrita de forma a obter natriúrias superiores a 200 mEq/dia. A supressão incompleta dos valores de aldosterona urinária para níveis que sejam superiores a 12 µg/dia ao 3º dia é indicadora de HAP (sensibilidade e especificidade de 96% e 93%, respectivamente)⁴⁰. Apesar de se tratar de uma prova relativamente simples esta tem o inconveniente de ser mais dependente da aderência e colaboração do doente do que as restantes provas aqui descritas.

A prova de **sobrecarga salina endovenosa** é a preferida pela maioria dos clínicos dada a sua simplicidade e baixo custo. Baseia-se na determinação de aldosterona plasmática antes e depois da infusão de soro fisiológico a 500 mL/h durante 4 h num doente que está reclinado ou em decúbito. A obtenção de aldosterona não completamente suprimida no final da prova, com valores superiores a 5 ng/dL, sugere a presença de HAP (sensibilidade e especificidade de 100% e 97%, respectivamente)⁴¹.

PROVA DO CAPTOPRIL

Trata-se de uma prova ainda válida pela sua simplicidade e quase ausência de contra-indicações. Consiste na determinação da resposta da aldosterona à administração de 50 mg de captopril oral ao doente que se encontra em posição erecta ou sentada há pelo menos uma hora. A supressão incompleta da aldosterona para valores que se apresentem superiores a 15 ng/dL, ou então com reduções inferiores a 30% do valor inicial, 90 ou 120 minutos após a toma do captopril é indicadora de HAP. Devemos ter sempre o cuidado de aconselhar uma ingestão de sal superior a 6 g por dia durante os dias que antecedem a prova de forma a não baixar a especificidade já por si algo limitada (cerca de 80%)⁴².

OUTRAS PROVAS

Prova Terapêutica com Espironolactona

Esta prova baseia-se nos trabalhos de Spark e colegas onde se demonstrava que a diminuição de pelo menos 20 mmHg na tensão arterial diastólica após 5 semanas de terapêutica com espironolactona (em doses máximas até 100 mg 4 vezes ao dia) era uma característica típica de qualquer tipo de HAP⁴³. Apesar de não ser muito utilizada como uma prova confirmatória, este

tipo de resposta tensional possui um elevado valor prognóstico.

Prova do Losartan

Esta outra prova utiliza os mesmos princípios da prova do captopril e consiste na determinação da concentração plasmática de aldosterona antes e 4 horas após a administração oral de 50 mg de losartan. Uma redução inferior a 40% do valor inicial de aldosterona confirma a ausência de supressão completa da aldosterona e sugere a presença de HAP⁴⁴.

Metabolitos urinários da aldosterona

Uma forma de ultrapassar o problema das colheitas séricas seriadas de aldosterona e da sua excreção urinária é tentar obter a concentração do seu principal metabolito na urina (a tetra-hidro-aldosterona). A presença de um valor elevado deste metabolito na urina de 24 horas apresenta uma sensibilidade e especificidade de 96% e 95%, respectivamente, para o diagnóstico de HAP⁴⁵.

LOCALIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS SUBTIPOS

Após a confirmação do diagnóstico de HAP, o desafio que se segue é distinguir o subtipo em causa. Na maioria das vezes esta tarefa limita-se a diferenciar as formas unilaterais ou bilaterais desta síndrome, o que por si só já é muitas vezes suficiente para permitir uma abordagem terapêutica com sucesso. De uma forma simplista os doentes com APA são geralmente mais jovens, apresentam uma HTA mais grave e níveis mais extremos de hipocaliémia e de aldosterona plasmática do que aqueles que apresentam o subtipo IHA. Os doentes que evidenciam estas características devem ser considerados como de “alta probabilidade” para APA, independentemente do estudo imagiológico realizado, dado que mesmo naqueles em que a TAC das supra-renais é descrita como “normal” existe uma causa unilateral de HAP em 41% dos casos⁴⁶.

Um estudo recente do grupo de *Mulatero* em Turim veio confirmar uma ideia já recorrente nas revisões mais actuais sobre esta entidade. Isto é que, no momento actual, não existe um substituto clínico ou imagiológico para o catesterismo das veias supra-renais na tarefa ingrata

de diferenciação dos subtipos uni ou bilaterais de HAP⁴⁷. Dadas as contingências inerentes a esta técnica imagiológica devemos ter sempre presente que outros exames complementares ou provas funcionais mais simples podem ser importantes no diagnóstico diferencial destes doentes. É importante reter que a utilização deste tipo de estudos diferenciais poderá apenas beneficiar aqueles indivíduos que estejam dispostos a ser submetidos a cirurgia e que, ao mesmo tempo, não apresentem qualquer contra-indicação para uma adrenalectomia. Apenas estes terão de facto algum benefício na obtenção de um diagnóstico diferencial entre formas uni e bilaterais de HAP devendo todos os outros ser poupados a este tipo de estudo especializado.

TAC E RMN DA SUPRA-RENAL

O primeiro passo após a confirmação de HAP deverá ser um exame imagiológico dirigido às glândulas supra-renais. A eficácia no diagnóstico da tomografia computadorizada (TAC) é actualmente equiparável à da ressonância magnética nuclear (RMN) com uma sensibilidade para a detecção de adenomas da supra-renal que varia entre os 40 e 80%^{48,49}. Esta eficácia está geralmente limitada pela elevada prevalência de incidentalomas da supra-renal na população em geral (2-10%) e pela dimensão infra-centimétrica da maioria dos adenomas (muitas vezes inferiores a 5 mm de diâmetro)^{50,51}.

Quando um clínico se depara com um doente de menos de 40 anos de idade com HAP confirmada e cujo exame imagiológico demonstra um nódulo da supra-renal único, unilateral e hipodenso com um diâmetro entre 1 e 2 cm, o mais provável é que, sem margens de dúvida, se trate de um APA. No entanto na maioria dos casos de HAP a apresentação não é assim tão simples. Com frequência ambas as supra-renais aparecem como anatomicamente “normais” na TAC (ou então com algumas porções hiperplásicas) e outras vezes sugerem a presença bilateral de micro ou macronódulos. Nesta fase quaisquer dos estudos mais simples de imagem são claramente insuficientes para distinguir os diferentes subtipos de HAP.

Vários estudos têm sido publicados confirmando a falibilidade da orientação terapêutica baseada unicamente em modalidades não

invasivas de imagem da supra-renal. Numa série recente estimava-se que cerca de um quarto dos doentes com HAP avaliados por TAC iriam ser sujeitos a adrenalectomias unilaterais inapropriadas ou mesmo desnecessárias, e que outros 25% teriam sido excluídos de uma adrenalectomia potencialmente curativa, se apenas se tivesse tido em conta as informações provenientes deste tipo de imagem para a decisão cirúrgica⁴⁶.

PROVA DE DEAMBULAÇÃO

Por tradição era aceite que os adenomas produtores de aldosterona (APA) apresentavam uma secreção circadiana e que, ao contrário das hiperplasias da supra-renal, eles eram insensíveis à postura erecta e à infusão de angiotensina. Baseado nestas premissas *Ganguly* propôs em 1973 que uma prova de deambulação de 2 a 4 h de duração realizada pela manhã era suficiente para distinguir estes dois subtipos de HAP⁵². A premissa aceite era que na presença de APA existiria uma ausência de estimulação da aldosterona (assumida como um aumento inferior a 30%), ou que então se verificasse uma queda paradoxal da sua concentração final. Para confirmar a validade desta prova era igualmente necessário que se verificasse, em simultâneo, uma queda fisiológica do cortisol entre o início e fim do teste de forma a comprovar a presença do ciclo circadiano fisiológico do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal.

Porém a especificidade desta prova na identificação de APAs é baixa (apenas 85%) com uma sensibilidade ainda mais baixa (pouco acima de 25%)^{53,54}. Esta limitação importante na identificação dos APAs pode ser explicada pela presença de adenomas da supra-renal sensíveis à angiotensina e hiperplasias (IHA) com ciclos circadianos “normais” na produção de aldosterona. Apesar destas restrições a prova de deambulação mantém uma importante relevância clínica, em especial quando existem lesões unilaterais da supra-renal ou quando os outros exames auxiliares, nomeadamente o cateterismo das supra-renais, são inconclusivos e/ou impossíveis de realizar.

CINTIGRAFIA DAS SUPRA-RENAIS

Na década de 70 do século XX foram intro-

duzidos diferentes estudos funcionais da supra-renal fazendo uso de marcadores radioactivos. Estes agentes, nomeadamente o 6 β -[¹³¹I]-iodometil-19-norcolesterol (NP-59), possuíam a vantagem de poder correlacionar a anatomia desta glândula com a sua função. Um dos protocolos então introduzidos, e ainda agora utilizado, passa pela frenagem da captação fisiológica do colesterol pelas supra-renais com a administração oral de 1 mg de dexametasona de 6/6h desde uma semana antes à injeção de NP-59 e até à obtenção do último cintilograma. Por rotina são captadas imagens ao 4º dia após NP-59 e depois diariamente, podendo chegar até ao 10º dia, se necessário. Uma captação nas supra-renais registada nos primeiros 5 dias após a administração de NP-59 sugere a presença de uma lesão funcionante responsável pelo HAP (APA ou IHA, consoante o padrão se apresentar uni ou bilateral). Para melhorar a capacidade discriminativa deste tipo de estudo deverão ser idealmente suspensos com 4 a 6 semanas de antecedência todos os fármacos que possam interferir com a captação de colesterol pela supra-renal (ver tabela 6)⁵⁵.

TABELA 6 – Fármacos que podem alterar a captação do NP-59 e que devem idealmente ser suspensos 4 a 6 semanas antes da captação da imagem

<i>Fármacos interferentes</i>
Diuréticos (sobretudo a espironolactona)
Glucocorticóides
Antimicóticos (em especial o cetoconazol)
Estatinas
Anti-conceptivos orais
Beta-bloqueadores
<i>Adaptado de Mazza et al⁵⁵</i>

A sensibilidade desta técnica está directamente dependente do volume da lesão em causa, de tal forma que na presença de adenomas da supra-renal com diâmetro inferior a 1,5 cm se torna muito difícil obter captações com tradução cintilográfica. Por esta razão não está recomendada a sua realização no estudo funcional de lesões da supra-renal que apresentem diâmetros inferiores a 1,5 cm, isto apesar de alguns autores europeus terem obtido valores de sensibilidade superiores a 85% e especificidade de quase 100% para lesões da supra-renal com diâmetros pouco maiores que 1,0 cm^{56,57}. Outra

limitação frequente na utilização clínica desta técnica prende-se com a dificuldade na obtenção deste traçador para a realização de estudos de cintigrafia das supra-renais.

CATETERISMO DAS VEIAS SUPRA-RENALIS

O cateterismo das veias supra-renais (CVS) é actualmente considerado o *gold-standard* para o diagnóstico das formas unilaterais de HAP. O baixo valor preditivo apresentado pelas outras modalidades diagnósticas levou à recomendação, já este ano, pela *Task Force* criada sob o patrocínio da *Endocrine Society*, de que todos os doentes com HAP confirmado e possíveis candidatos a cirurgia devam ser submetidos a CVS²⁵. Trata-se de um procedimento invasivo, caro e com taxas de insucesso na cateterização da veia supra-renal direita (particularmente difícil) de 10 a 30%, que deve ser idealmente realizado num centro com experiência neste tipo de técnica (com um mínimo de 10 CVS por ano)⁵⁵.

Neste momento são usados dois protocolos distintos. No primeiro realiza-se o CVS durante a manhã num doente que permanece deitado toda noite, e no qual se procede às colheitas sequenciais, sem estimulação, de aldosterona e cortisol nas veias supra-renais e na veia periférica. No segundo protocolo a metodologia é idêntica à excepção do uso de uma estimulação adrenal obtida com uma perfusão contínua de 50 µg/h de ACTH iniciada 30 minutos antes e mantida durante todo o procedimento. Com esta perfusão contínua tenta-se minimizar os potenciais efeitos do *stress* na secreção da aldosterona quando sujeitos a colheitas seriadas e não simultâneas. Para evitar os possíveis erros de diluição nas colheitas das veias supra-renais deve ser sempre determinada uma relação entre a concentração plasmática de aldosterona e cortisol de cada amostra. A obtenção desta relação “corrigida” de aldosterona colhida no cateter da supra-renal que seja superior a 3 vezes o valor obtido periféricamente permite confirmar o sucesso na cateterização das supra-renais (superior a 10 vezes se for utilizado o protocolo com estimulação)¹⁰. A determinação de um gradiente superior a 4, no protocolo com estímulo, ou superior a 2, no protocolo mais simples, entre os valores “corrigidos” de aldos-

terona provenientes das duas veias supra-renais permite inferir a unilateralidade do HAP³⁹. Estes valores de corte apresentam uma sensibilidade para detecção de lesões unilaterais entre 98% e 100%⁵⁸. Alguns autores defendem ainda que a obtenção de valores unilaterais de aldosterona não “corrigida” e estimulada pela ACTH, que sejam superiores a 1340 ng/dL são altamente preditivos de APA (com uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100%)⁵⁸.

As complicações associadas a esta técnica de diagnóstico são raras (menos de 2,5%). Entre as mais frequentes encontram-se a hemorragia do local da punção inguinal, a hemorragia da supra-renal e a dissecação das veias supra-renais⁴⁶.

18-HIDROXICORTICOSTERONA

A 18-hidroxicorticosterona (18-OHB) é um dos precursores da aldosterona e resulta da 18-hidroxição do cortisol. Assume-se que os doentes com APA apresentam habitualmente valores plasmáticos mais elevados de 18-OHB quando comparados com as outras formas de HPA, nomeadamente a IHA. Um valor de corte de 100 ng/dL obtido durante a manhã permite distinguir IHA de APA em pelo menos 80% dos casos⁵⁹.

DESPISTE DE CAUSAS FAMILIARES

Todos os doentes com HPA diagnosticado antes dos 20 anos de idade, história familiar de HPA ou evidência de doença cerebro-vascular ligada à HTA numa idade jovem, devem ser submetidos a estudo de causas genéticas de HAP²⁵. A primeira causa monogénica de HAP a ser identificada foi o subtipo familiar tipo I. O seu diagnóstico definitivo é genético e dada a sua raridade (está presente em menos de 1% das séries de HAP) não está aconselhado o seu despiste por rotina⁶⁰. As suas manifestações clínicas são altamente variáveis e apresentam de forma característica uma secreção de aldosterona que é suprimível pelos glucocorticóides (daí a sua outra designação de HAP suprimível pelos glucocorticóides). A realização de uma prova de supressão pela dexametasona pode ser sugestiva desta patologia (em especial se obtivermos um valor de aldosterona da manhã inferior a 4 ng/dL no 4º dia de supressão com

2 mg/dia de dexametasona) e obviar assim o estudo genético.

Um segundo subtipo familiar é o denominado subtipo familiar tipo II. Esta é uma entidade de reconhecimento relativamente recente e sem base molecular totalmente esclarecida. É mais frequente do que o subtipo familiar tipo I (cerca de 7% dos HAP) e ao invés deste não apresenta a distintiva supressão pela dexametasona⁶¹.

De notar que outras síndromes familiares como o MEN tipo I podem também estar associados a adenomas produtores de aldosterona⁶².

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

O principal objectivo no tratamento do hiperaldosteronismo primário é a prevenção da morbidade e mortalidade associada a esta entidade. Neste sentido devemos tentar sempre normalizar os níveis de aldosterona plasmática ou, em alternativa, tentar bloquear o seu efeito periférico. Desta forma estaremos não só a normalizar os valores da tensão arterial, mas igualmente a reduzir a taxa de complicações cardiovasculares dependentes da acção directa da aldosterona.

ABORDAGEM CIRÚRGICA

Nos doentes com um qualquer subtipo unilateral de HAP (APA, HPS e carcinoma da supra-renal produtor de aldosterona) a opção terapêutica passa, sempre que possível, pela adrenalectomia unilateral. A abordagem laparoscópica é actualmente a preferida dada a sua reduzida taxa de complicações pós-operatórias e ao menor tempo de internamento⁶³. Após a remoção cirúrgica da lesão devem ser suspensos todos os fármacos antagonistas da aldosterona, assim como os suplementos de potássio. A cura bioquímica deverá ser determinada ao 2º ou 3º dia de pós-operatório através da determinação de uma nova RAR¹⁰. É de esperar que todos os doentes apresentem melhoria dos valores tensionais e da hipocaliémia, mas somente 50 a 60% destes apresentarão de facto uma cura definitiva³⁹. Os factores preditivos para esta resposta clínica são a duração da HTA (em especial se for inferior a 5 anos), o valor da RAR e da aldosterona pré-operatória, assim como a presença de uma resposta tensional positiva à

espironolactona²⁵. Cerca de 5% dos doentes irão desenvolver hipercaliémia e hipoaldosteronismo durante o pós-operatório como consequência da supressão prolongada do SRA¹⁰. Para evitar estas complicações deve ser aconselhada uma dieta rica em sódio durante os primeiros meses após a cirurgia.

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA

Nos doentes com subtipos bilaterais de HAP e naqueles em que a cirurgia é indesejável, ou mesmo contra-indicada, a possibilidade de uma cura clínica é virtualmente impossível. O fármaco de eleição para o tratamento farmacológico do HAP durante as últimas 4 décadas tem sido a espironolactona. Muitas vezes doses baixas, entre 12,5 e 25 mg duas vezes por dia, são suficientes para controlar a HTA na IHA, com um efeito máximo atingido após várias semanas ou meses de tratamento³⁹. Dado o risco associado de agravamento da função renal e da indução de hipercaliémia, os níveis de potássio e de creatinina devem ser monitorizados durante as primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. A monoterapia com este fármaco consegue controlar os valores tensionais em cerca de 50% dos doentes, isto com doses médias inferiores a 100 mg/dia⁶⁴. A incidência de efeitos laterais ligados ao efeito anti-androgénico da espironolactona está dependente da dose diária. A ginecomastia ocorre em apenas 7% dos homens tratados com doses inferiores a 50 mg/dia e em 52% daqueles com doses superiores a 150 mg/dia⁶⁵. A incidência de outros efeitos como a redução da libido e os distúrbios menstruais é desconhecida. Dada a teratogenicidade deste fármaco, deverá ser sempre proposto um método contraceptivo eficaz a todas as mulheres com idade fértil. A utilização de diuréticos tiazídicos ou amiloride em baixa dose em associação pode ajudar na resposta tensional e assim evitar o uso de doses elevadas de espironolactona.

A eplenerona é um antagonista selectivo da aldosterona que está liberto da maioria dos efeitos laterais presentes na espironolactona. Apesar de não ter sido ainda utilizado em estudos comparativos de doentes com HPA, ela foi já aprovada no tratamento da HTA essencial e na insuficiência cardíaca pós-enfarte, apresentando sempre um óptimo perfil de segurança^{66,67}. A dose deve ser inicialmente de 25 mg duas

vezes por dia e pode ser aumentada até um máximo de 100 mg/dia. Dado o elevado custo a sua utilização deve estar reservada para os doentes que sob espironolactona apresentem efeitos laterais intoleráveis.

O uso de outros anti-hipertensores é frequente nos doentes com HAP não sujeitos a cirurgia. A razão para a existência de uma HTA resistente é muitas vezes motivada pela manutenção de um estado de hipervolemia facilmente controlado com o uso de uma associação de diurético tiazídico em doses baixas com um poupador de potássio.

Nos casos de HPA familiar tipo I o controlo da HTA é obtido com a administração ao deitar da mínima dose de dexametasona oral (de 0,125 mg a 0,25 mg) necessária para suprimir o pico de ACTH da manhã²⁵.

CONCLUSÕES

A prevalência da HTA estimada para Portugal é de cerca de 42% e constitui provavelmente o factor de risco mais importante para a incidência elevada da doença cardio e cerebrovascular no país^{68,69}. Dado este panorama é de esperar que, mesmo por estimativas baixas, o HAP esteja presente em cerca de 160.000 portugueses. Este tipo de HTA secundária é uma entidade clínica e patologicamente diversa cujo risco acrescido de morbilidade e mortalidade justificam uma postura clínica de rastreio e diagnóstico mais agressiva.

A forma mais simples de o fazer é realizar os rastreios em ambulatório utilizando a RAR em doentes que não suspenderam a medicação anti-hipertensora, à excepção dos diuréticos e da espironolactona. Apesar de ser recente, o cálculo desta relação utilizando a concentração de renina é cada vez mais recomendado internacionalmente. A confirmação do diagnóstico de HAP pode ser obtida através de várias provas. A mais simples de todas é a prova de sobrecarga salina endovenosa, razão pela qual é a preferida por muitos clínicos. Seguidamente, e apenas naqueles doentes que não tenham quaisquer contra-indicações e estejam dispostos a ser submetidos a cirurgia, deve ser tentado um estudo para diferenciação do subtipo de HAP. Todos os que demonstrarem uma forma

forma unilateral de HAP têm possibilidade de cura devem ser propostos para adrenalectomia laparoscópica. Naqueles em que não é possível realizar a adrenalectomia, ou que apresentem formas bilaterais de HAP, a opção terapêutica mais correcta passa pelo uso de antagonistas dos receptores mineralocorticóides (espironolactona e eplerenona). Ambos os fármacos permitem um melhor controlo tensional e redução do número de eventos cardiovasculares, pelo que a escolha entre estes dois deve ser feita com base no custo e perfil de tolerância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson SA, Tait JF, Bush IE. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. *Lancet* 1952; 2: 226-228.
2. Kucharz EJ. [Michal Litynski – a forgotten author of the first description on primary hyperaldosteronism]. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 57-58.
3. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3-17.
4. Davis WW, Newsome HH Jr., Wright LD Jr., Hammond WG, Easton J, Bartter FC. Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity. *Am J Med* 1967; 42: 642-647.
5. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22: 863-869.
6. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-1119.
7. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265.
8. Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 319-322.
9. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-1834.
10. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 607-618.

11. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-1050.
12. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-459.
13. Nishimura M, Uzu T, Fujii T, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266.
14. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-1248.
15. Rocha R, Rudolph AE, Frierdich GE, Nachowiak DA, Kecek BK, Blomme EA, McMahan EG, Delyani JA. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1802-1810.
16. Rocha R, Stier CT Jr., Kifor I, Ochoa-Maya MR, Rennke HG, Williams GH, Adler GK. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878.
17. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 88-90.
18. Wofford MR, King DS, Wyatt SB, Jones DW. Secondary Hypertension: Detection and Management for the Primary Care Provider. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000; 2: 124-131.
19. Conn JW. The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. *Harvey Lect* 1966; 62: 257-291.
20. Kaplan NM. Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 1967; 66: 1079-1090.
21. Gordon RD, Ziesak MD, Tunny TJ, Stowasser M, Klemm SA. Evidence that primary aldosteronism may not be uncommon: 12% incidence among antihypertensive drug trial volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 296-298.
22. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293-2300.
23. Dunn PJ, Espiner EA. Outpatient screening tests for primary aldosteronism. *Aust N Z J Med* 1976; 6: 131-135.
24. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589-1593.
25. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr., Montori VM. Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008.
26. Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2489-2494.
27. Plouin PF, Jeunemaitre X. Would wider screening for primary aldosteronism give any health benefits? *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2004; 151: 305-308.
28. Hood S, Cannon J, Foo R, Brown M. Prevalence of primary hyperaldosteronism assessed by aldosterone/renin ratio and spironolactone testing. *Clin Med* 2005; 5: 55-60.
29. Seiler L, Rump LC, Schulte-Monting J, Slawik M, Borm K, Pavenstadt H, Beuschlein F, Reincke M. Diagnosis of primary aldosteronism: value of different screening parameters and influence of antihypertensive medication. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2004; 150: 329-337.
30. Rossi GP, Rossi E, Pavan E, Rosati N, Zecchel R, Semplicini A, Perazzoli F, Pessina AC. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 713-723.
31. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619-632, xi.
32. Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, Sechi LA. Cardiovascular outcomes

- in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80-85.
33. Dessi-Fulgheri P, Cocco F, Glorioso N, Bandiera F, Madeddu P, Rappelli A. Immunoradiometric assay of active renin in human plasma: comparison with plasma renin activity. *Clinical and Experimental Hypertension* 1987; 9: 1383-1390.
 34. Ferrari P, Shaw SG, Nicod J, Saner E, Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to-renin ratio for primary aldosteronism. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 377-381.
 35. Unger N, Lopez Schmidt I, Pitt C, Walz MK, Philipp T, Mann K, Petersenn S. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity for the diagnosis of primary hyperaldosteronism in patients with an adrenal mass. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2004; 150: 517-523.
 36. Schirpenbach C, Reincke M. Screening for primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 369-384.
 37. Rossi GP, Pessina AC, Heagerty AM. Primary aldosteronism: an update on screening, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2008; 26: 613-621.
 38. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster K, Chapman A. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30: 1699-1703.
 39. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 591-605.
 40. Young WF Jr. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 801-827.
 41. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, Rudiger F, Nickel C, Beuschlein F, Reincke M. Confirmatory testing in normokalaemic primary aldosteronism: the value of the saline infusion test and urinary aldosterone metabolites. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2006; 154: 865-873.
 42. Lyons DF, Kem DC, Brown RD, Hanson CS, Carollo ML. Single dose captopril as a diagnostic test for primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 892-896.
 43. Spark RF, Melby JC. Aldosteronism in hypertension. The spironolactone response test. *Ann Intern Med* 1968; 69: 685-691.
 44. Mantero F, Bedendo O, Opocher G. Does dynamic testing have a place in the modern assessment of endocrine hypertension? *Journal of Endocrinological Investigation* 2003; 26 92-98.
 45. Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G, Haack D, Lewicka S, Fiegel P, Krumme B. Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: a comparative study. *Am J Hypertens* 2003; 16: 522-530.
 46. Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136: 1227-1235.
 47. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366-1371.
 48. Lingam RK, Sohaib SA, Rockall AG, Isidori AM, Chew S, Monson JP, Grossman A, Besser GM, Reznick RH. Diagnostic performance of CT versus MR in detecting aldosterone-producing adenoma in primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *Eur Radiol* 2004; 14: 1787-1792.
 49. Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1066-1071.
 50. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
 51. Lingam RK, Sohaib SA, Vlahos I, Rockall AG, Isidori AM, Monson JP, Grossman A, Reznick RH. CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 843-849.
 52. Ganguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA, Melada GA. Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 401-404.
 53. Young WF Jr., Klee GG. Primary aldosteronism. Diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 367-395.
 54. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from

- an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526-4533.
55. Mazza A, Zamboni S, Armigliato M, Zennaro R, Cuppini S, Rempelou P, Rubello D, Pessina AC. Endocrine arterial hypertension: diagnostic approach in clinical practice. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 127-146.
 56. Mansoor GA, Malchoff CD, Arici MH, Karimeddini MK, Whalen GF. Unilateral adrenal hyperplasia causing primary aldosteronism: limitations of I-131 norcholesterol scanning. *Am J Hypertens* 2002; 15: 459-464.
 57. Lumachi F, Marzola MC, Zucchetta P, Tregnaghi A, Cecchin D, Favia G, Bui F. Non-invasive adrenal imaging in primary aldosteronism. Sensitivity and positive predictive value of radiocholesterol scintigraphy, CT scan and MRI. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 683-688.
 58. Satoh F, Abe T, Tanemoto M, Nakamura M, Abe M, Uruno A, Morimoto R, Sato A, Takase K, Ishidoya S, Arai Y, Suzuki T, Sasano H, Ishibashi T, Ito S. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling. *Hypertens Res* 2007; 30: 1083-1095.
 59. Kater CE, Biglieri EG, Brust N, Chang B, Hirai J, Irony I. Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. *Endocr Rev* 1989; 10: 149-164.
 60. McMahon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 2004; 12: 44-48.
 61. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 310-317.
 62. Gordon RD, Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ. Primary aldosteronism - some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids* 1995; 60: 35-41.
 63. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* 2004; 91: 1259-1274.
 64. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 756-760.
 65. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C, Charru A, DeVries C, Plouin PF, Corvol P, Menard J. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820-825.
 66. Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 709-716.
 67. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
 68. De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal. The PAP study. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 21-39.
 69. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
 70. Danielson M, Dammstrom B. The prevalence of secondary and curable hypertension. *Acta Med Scand* 1981; 209: 451-455.
 71. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289-1293.
 72. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315-318.
 73. Abdelhamid S, Muller-Lobeck H, Pahl S, Remberger K, Bonhof JA, Walb D, Rockel A. Prevalence of adrenal and extra-adrenal Conn syndrome in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1190-1195.
 74. Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311-315.
 75. Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF Jr. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854-2859.
 76. Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000; 90: 394-400.
 77. Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Kisa-beth RM, Turner ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1919-1923.
 78. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin

- ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 896-902.
79. Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, Conlin PR. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 129-136.
 80. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-1926.
 81. Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD. Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985; 12: 249-252.
 82. Young WF Jr., Hogan MJ. Renin-Independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 97-106.
 83. Brown MA, Cramp HA, Zammit VC, Whitworth JA. Primary hyperaldosteronism: a missed diagnosis in 'essential hypertensives'? *Aust N Z J Med* 1996; 26: 533-538.
 84. Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet* 1999; 353: 40.
 85. Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-1867.
 86. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699-705.
 87. Rayner BL. Screening and diagnosis of primary aldosteronism. *Cardiovasc J S Afr* 2002; 13: 166-170.
 88. Nishizaka MK, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnostic and therapeutic considerations. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 412-417.
 89. Bernini G, Moretti A, Orlandini C, Berti P, Miccoli P, Bardini M, Taurino C, Bernini M, Salvetti A. Plasma and urine aldosterone to plasma renin activity ratio in the diagnosis of primary aldosteronism. *Journal of hypertension* 2008; 26: 981-988.

Tirotoxicose e amiodarona

Souto SB¹, Carvalho-Braga D^{1,2}, Matos MJ^{1,2}, Freitas P^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Selma Souto · Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE · Alameda Prof. Hernâni Monteiro · 4200-319 Porto
E-mail: selmasouto@yahoo.com

RESUMO

A amiodarona é um antiarrítmico de classe III, importante no tratamento das taquiarritmias e extremamente rico em iodo. No entanto, os seus efeitos secundários na glândula tiroidea e em outros órgãos podem contrabalançar os efeitos benéficos a nível cardíaco. Causa frequentemente alterações na função tiroidea, habitualmente aumento da tiroxina (T4) e da T3 reversa e diminuição da triiodotironina (T3) sérica. Em alguns doentes tratados com amiodarona ocorre disfunção tiroidea, tanto tirotoxicose como hipotiroidismo. A tirotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) é uma condição clínica rodeada de inúmeras dificuldades e incertezas no diagnóstico e na abordagem terapêutica. Pode estar relacionada com a síntese e libertação excessiva de hormonas tiróideas (TIA tipo 1) ou com um fenómeno de tiroidite destrutiva (TIA tipo 2), mas podem existir formas mistas (TIA tipo 3). Na TIA tipo 1, o tratamento médico consiste na administração de tionamidas e perclorato de potássio, enquanto que no tipo 2 os glucocorticóides constituem a opção terapêutica. Nas formas mistas o tratamento consiste na combinação terapêutica de tionamidas, perclorato de potássio e glucocorticóides. Terapêuticas alternativas são a tireoidectomia, a terapêutica ablativa com iodo e mais recentemente a rhTSH.

PALAVRAS-CHAVE

Amiodarona; Tirotoxicose; Hipertiroidismo; Tiroidite destrutiva; Glucocorticóides; Tionamidas; Perclorato de potássio.

SUMMARY

Amiodarone, a potent class III anti-arrhythmic drug, is an iodide-rich drug, widely used for the treatment of tachyarrhythmias. However, its effects in thyroid gland and other organs can counterbalance the beneficial effect at cardiac level. It often causes changes in thyroid function tests, typically an increase in serum T4 and rT3 and a decrease in serum T3 concentration. In some amiodarone-treated patients, there is overt thyroid dysfunction, either thyrotoxicosis or hypothyroidism are usually reported. Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) is a clinical condition fraught with difficulties and uncertainties both from the diagnostic and therapeutic standpoints. AIT can be caused by excessive hormone synthesis and release (AIT type 1) or a destructive thyroid process (AIT type 2), but mixed forms frequently exist (AIT type 3). In type 1 the main medical treatment consists of the simultaneous administration of thionamides and potassium perchlorate, while in type 2 glucocorticoids are the most useful therapeutic option. Mixed forms are the best treated with the combination of thionamides, potassium perchlorate and glucocorticoids.

KEY-WORDS

Amiodarone; Thyrotoxicosis; Hyperthyroidism; Destructive thyroiditis; Glucocorticoids; Thionamides; Potassium perchlorate.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um antiarrítmico de classe III, extremamente rico em iodo, com múltiplos efeitos na despolarização e na repolarização do miocárdio, tornando-a num fármaco de extrema importância no tratamento das taquiarritmias¹ e em menor grau na insuficiência cardíaca congestiva². No entanto, os seus efeitos secundários na glândula tiroidea e em outros órgãos podem contrabalançar os efeitos benéficos a nível cardíaco (Tabela 1)³. A amiodarona pode induzir disfunção tiroidea em 14 a 18% dos doentes³, tanto tirotóxicose induzida pela amiodarona (TIA) mais prevalente nas áreas com deficiência de iodo, como hipotiroidismo induzido pela amiodarona (HIA) relativamente mais comum em áreas ricas em iodo³⁻¹⁰.

O diagnóstico de HIA não causa geralmente dificuldades, enquanto que o diagnóstico e a abordagem da TIA é geralmente difícil, controverso e desafiador⁹. A patogenia da TIA é complexa e não está completamente esclarecida. No entanto, sabemos que pode ser causada pela síntese e libertação excessiva de hormonas tiroideas induzida pela carga excessiva de iodo em doentes com anomalias prévias da tiróide (TIA tipo 1), ou pelo processo destrutivo da tiróide em doentes com glândula tiroidea normal (TIA tipo 2)⁹⁻¹³. Existem ainda formas de TIA tipo 3, misto ou indiferenciado^{3,10}. Cerca de 20% dos doentes com TIA tipo 2 podem desenvolver hipotiroidismo no decurso do tratamento^{14,15}, que pode ser acelerado pela re-exposição do doente a carga de iodo¹⁶.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão da fisiologia das alterações da função tiroidea causadas pela amiodarona e dos métodos de diagnóstico e da abordagem terapêutica da TIA.

TABELA 1. Efeitos secundários e complicações do tratamento com a amiodarona

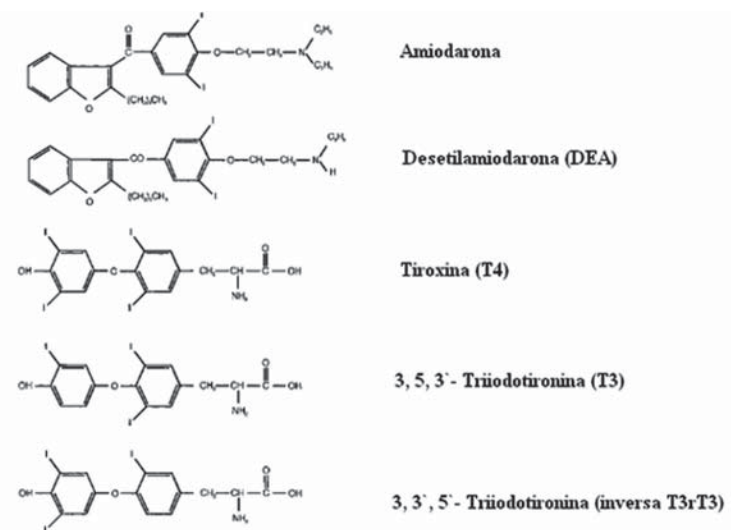
	Incidência (%)
Microdepósitos na córnea	100
Alterações gastrointestinais	80
Fotossensibilidade cutânea e coloração cinza/azulado da pele	55-75
Sintomas neurológicos (ataxia, tremores, neuropatia periférica)	48
Anomalias dos testes de função hepática*	25
Disfunção tiroidea	14-18
Disfunção pulmonar, pneumonite intersticial	10-13
Epididimite	11
Distúrbios cardíacos	2-3
Ginecomastia	Excepcional

*Hepatite tóxica é rara. Adaptado de Martino e colaboradores³

FARMACOLOGIA DA AMIODARONA

A amiodarona é um derivado do benzofurano, muito rico em iodo (cerca de 37% da molécula) e estruturalmente semelhante à triiodotironina (T3) e à tiroxina (T4) (Fig. 1)^{3,17}. Pelo facto de cerca de 10% da molécula ser deiodinizada diariamente e a dose de manutenção do tratamento com a amiodarona ser 200 a 600 mg/dia, aproximadamente 7 a 21 mg de iodo ficam disponíveis diariamente¹⁸. Se considerarmos que a dose diária ideal de iodo é de 150 a 200 µg/dia, o tratamento com

FIGURA 1: Estrutura química da amiodarona, desetilamiodarona (DEA), tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e T3 reversa



Adaptado de Martino e colaboradores³.

a amiodarona torna disponível 50 a 100 vezes a dose diária necessária³.

A amiodarona é distribuída em vários tecidos, incluindo fígado, tecido adiposo, pulmão, e em menor grau pelos rins, coração, músculo-esquelético, tiróide e cérebro, dos quais é liberada lentamente¹⁹. Foi efectuada uma análise *postmortem* da concentração da amiodarona e do seu metabolito, a desetilamiodarona (DEA) em alguns tecidos, tendo sido encontrada uma concentração na tiróide de 14 e 64 mg/Kg, de amiodarona e DEA respectivamente, comparando com 316 e 76 mg/Kg no tecido adiposo e 391 e 2354 mg/Kg no fígado. A semi-vida encontrada foi em média 52,5±23,7 dias para a amiodarona e 61,2±31,2 dias para a DEA em oito doentes após cessação do tratamento a longo prazo¹⁹. Em outro estudo, a semi-vida média de eliminação foi de 40±10 dias para a amiodarona e de 57±27 dias para a DEA²⁰. Estes estudos permitem concluir que após a suspensão do tratamento, a amiodarona e os seus metabolitos ficam disponíveis por um longo período.

A metabolização da amiodarona pode ser efectuada de diferentes formas, sendo a mais relevante a desalquilação no seu metabolito activo, a DEA³. Cerca de 65 a 75% da amiodarona é eliminada na bília e nas fezes¹⁸.

EFEITOS DA AMIODARONA NA TIRÓIDE

1. TESTES DA FUNÇÃO TIROIDEA

Nos tecidos periféricos, em particular no fígado, a amiodarona inibe a actividade da 5`-desiodase tipo I, que remove um átomo de iodo da T4 para produzir a T3 e da T3 inversa (rT3) para produzir a 3,3`-diiodotironina (T2) (Tabela 3)²¹⁻²⁴. A inibição da actividade da 5`-desiodase tipo I pode persistir por vários meses após a suspensão da amiodarona^{3,4,25}. Por outro lado, a amiodarona inibe a entrada das hormonas tiroideas nos tecidos periféricos²⁶. Estes dois mecanismos contribuem para a elevação da concentração da T4 e diminuição da T3 em doentes eutiroideos com terapêutica a longo prazo com

TABELA 2. Farmacologia da amiodarona

Conteúdo em iodo: 37%
Semi-vida: 40±10 dias
Distribuição tecidual: fígado > tecido adiposo > pulmão > rim > coração > músculo > tiróide > cérebro
Concentração na tiróide: 14 µg/g
Formas de metabolização: desalquilação, desiodinização, glucoronoc conjugação
Eliminação: excreção biliar e eliminação fecal (65-75%)
Adaptado de Bogazzi e colaboradores ²⁴

TABELA 3. Mecanismos de acção da amiodarona na tiróide

Mecanismo de acção	Efeito
Inibição da 5`-desiodase tipo I	Aumento da T4 Diminuição da T3 Aumento da rT3
Inibição da 5`-desiodase tipo II	Aumento da TSH
Inibição da entrada das hormonas tiroideas nas células	Diminuição da produção periférica de T3
Citotoxicidade tiroidea	Liber tação das hormonas tiroideas formadas previamente da glândula tiroidea
Interação competitiva com os receptores das hormonas tiroideas	Hipotiroidismo-like a nível dos tecidos periféricos

T4 - levotiroxina; T3 - triiodotironina; rT3 - T3 reversa; TSH - tirotopina
Adaptado de Bogazzi e colaboradores²⁴

amiodarona^{3,4,25,27} (Tabela 4). A concentração sérica de T4 está frequentemente no limite superior do normal, mas pode aumentar, especialmente em doentes com doses diárias elevadas do fármaco²⁸. A diminuição da T3 devido a diminuição da produção a partir da T4 e o aumento concomitante da rT3 sérica, devido a diminuição da depuração é frequentemente verificado duas semanas após a instituição do tratamento^{29,30}. O aumento da rT3 é geralmente maior do que a diminuição da T3^{3,28,31}. Os níveis plasmáticos da T3 estão habitualmente no limite inferior do normal.

A administração da amiodarona está igualmente associada a alterações dose e tempo-dependente na concentração sérica da tirotopina

TABELA 4. Testes de função tiroidea em doentes eutiroideos tratados com amiodarona

	Tratamento a curto prazo	Tratamento a longo prazo
Tiroxina	Aumentada	Ligeiramente aumentada ^a ou normal alta
Triiodotironina	Diminuída	Ligeiramente diminuída ou normal baixa
T3 reversa	Aumentada	Aumentada
Tirotopina	Aumentada ^a	Normal ^b
T3 sulfato	Aumentada	

^aCom doses elevadas de amiodarona (> 400 mg/dia); ^bFases de ligeira diminuição ou aumento da concentração de TSH sérica podem ocorrer. Adaptado de Bogazzi e colaboradores²⁴

(TSH). Com uma dose diária de 200 a 400 mg de amiodarona, a TSH é geralmente normal³, enquanto que doses mais elevadas podem levar a aumento da TSH durante os meses iniciais do tratamento, geralmente seguido de um retorno ao normal^{29,30}. Acredita-se que as alterações na concentração da TSH sejam secundárias a variações das hormonas tiroideas, porém a amiodarona pode afectar directamente a síntese e a secreção da TSH a nível hipofisário³². O aumento da concentração sérica da TSH pode ser o resultado da inibição da 5'-desiodase tipo II pela amiodarona ou pela DEA, que converte a T4 em T3 a nível hipofisário³³ (Tabela 3). Após a administração de amiodarona por via endovenosa, a TSH é a primeira hormona a sofrer variações, mesmo no primeiro dia de tratamento²⁵. Os valores de TSH costumam normalizar aos 3 meses de tratamento com amiodarona³⁴.

Das alterações hormonais referidas, apenas as variações da rT3 se correlacionam com os níveis de amiodarona ou DEA circulantes e com a sua actividade antiarrítmica.

Durante o tratamento a longo prazo com a amiodarona, os doentes clinicamente eutiroides podem ter variações modestas, aumento ou diminuição da TSH sérica, possivelmente reflectindo episódios de hipotiroidismo ou hipertiroidismo subclínico, respectivamente (Tabela 4)²⁴.

2. CITOTOXICIDADE TIROIDEA

Chiovato e colaboradores demonstraram que a amiodarona tem efeito tóxico directo nas células tiroideas, e que o excesso de libertação de iodo pode contribuir para esse efeito³⁵. No entanto, a DEA tem uma concentração intratiroidea mais elevada¹⁹, sendo mais tóxica para a tiroide do que a amiodarona^{7,36}.

Vitale e colaboradores demonstraram que nas células tiroideas, o excesso de iodo induz a apoptose através de um mecanismo independente do p53 envolvendo *stress* oxidativo e que está associado à libertação de radicais livres de oxigénio³⁷. Porém, permanece por esclarecer o modo de como estes mecanismos contribuem para as anomalias histopatológicas da tiroide associadas ao tratamento com amiodarona. Permanece igualmente por esclarecer porque é que as anomalias não tiroideas associadas à

amiodarona são mais comuns em doentes com toxicidade tiroidea pela amiodarona.

Em modelos roedores, foi demonstrado que a amiodarona se associava a alterações ultra-estruturais sugestivas de citotoxicidade da tiroide, distintas das alterações induzidas por excesso de iodo isoladamente³⁸. Estas alterações incluem distorção da arquitectura da tiroide, apoptose, necrose, corpos de inclusão, lipofuscinogénese, infiltração macrófagica e dilatação do retículo endoplasmático. Foram encontradas anomalias semelhantes em outros órgãos, nomeadamente fígado, pulmão, coração, pele, córnea, fibras nervosas periféricas e leucócitos³. A acumulação em diferentes tecidos e a semi-vida longa da amiodarona e da DEA representam um factor importante para estas alterações¹⁹.

3. EFEITOS DA AMIODARONA NA AUTOIMUNIDADE DA TIRÓIDE

O excesso de iodo libertado da amiodarona pode estar envolvido na ocorrência de fenómenos de autoimunidade. Num estudo prospectivo de *Monteiro* e colaboradores efectuado em 37 doentes pós enfarte agudo do miocárdio, verificou-se aparecimento de novo de anticorpos anti-peroxidase em 6 de 13 doentes medicados com amiodarona e ausência destes anticorpos no grupo placebo³⁹. Estes anticorpos foram detectados precocemente após instituição da amiodarona e eram indetectáveis 6 meses após a suspensão. Este fenómeno foi atribuído a efeitos tóxicos precoces e transitórios da amiodarona na tiroide, que levam à produção de autoantígenos e subsequentes reacções de autoimunidade. No entanto, estes resultados não foram confirmados em estudos posteriores^{6,40-43}. *Safran* e colaboradores não encontraram aumento da incidência de anticorpos antitiroideos em 47 doentes submetidos a tratamento a curto e longo prazo com amiodarona em áreas geográficas com diferentes consumos de iodo⁴⁰. *Foresti* e colaboradores encontraram autoanticorpos tiroideos positivos em apenas 2 de 23 doentes medicados com amiodarona, semelhante ao número de doentes com tratamento com outros antiarrítmicos⁴³. Porém, em indivíduos susceptíveis, a amiodarona pode precipitar ou exacerbar a autoimunidade pré-existente⁴⁴.

4. INTERACÇÃO DA AMIODARONA E DOS SEUS METABOLITOS COM OS RECEPTORES DAS HORMONAS TIROIDEAS

Para além da inibição da actividade da 5'-desiodase tipo I e II, a amiodarona pode induzir uma condição "hipotiroidismo-like" a nível dos tecidos periféricos^{3,24,45}. Esta acção é atribuída à inibição competitiva da ligação da T3 aos seus receptores, pela DEA e à redução do número dos receptores β adrenérgicos do miocárdio^{3,45}.

TIROTOXICOSE INDUZIDA PELA AMIODARONA (TIA)

A TIA é uma situação potencialmente grave e de difícil abordagem terapêutica pela complexidade da identificação do mecanismo patofisiológico envolvido. Contrariamente às restantes patologias da tiróide, é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino (*ratio* 3:1)^{3,8,9}. Trata-se de uma forma de tirototoxicose associada a maior mortalidade e a eventos cardiovasculares graves^{46,47}. Estudos recentes revelam que cerca de 31,6% dos doentes com TIA desenvolvem eventos cardiovascular *major*, particularmente aqueles com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%. Este dado não é surpreendente dado que a TIA e a diminuição da FEVE são dois factores de risco independentes para eventos cardiovasculares graves⁴⁸. No referido estudo a mortalidade cardiovascular foi igualmente elevada (cerca de 12,6%).

Esta patologia pode desenvolver-se na tiróide normal ou com anomalia pré-existente. Num estudo efectuado numa área com deficiência de iodo, verificou-se nos doentes com TIA uma prevalência de 29% de bócio difuso, 38% de bócio nodular e 33% de doentes com tiróide aparentemente normal⁴⁹. A TIA na tiróide normal foi igualmente verificada em estudos efectuados em áreas com iodo suficiente^{6,29,50,51}.

O efeito da amiodarona e dos seus metabolitos pode persistir por um longo período, de modo que a TIA se pode desenvolver precocemente após a instituição da terapêutica ou anos após o tratamento⁴⁹. *Trip* e colaboradores observaram uma média de 3 anos para ocorrer TIA, com uma probabilidade de 0,025 aos

18 meses e 0,335 aos 48 meses⁶. Num estudo prospectivo de *Martino* e colaboradores, dois doentes desenvolveram TIA aos 12 e 29 meses após início do tratamento⁵². *Mariotti* e colaboradores observaram TIA após 21 a 47 meses de tratamento⁵³. Não há relação entre a dose diária ou cumulativa de amiodarona e a duração do tratamento com o risco de desenvolver TIA^{48,49,54}. Não existem parâmetros que predizem a TIA⁶, no entanto, a ausência de resposta da TSH à administração de TRH pode representar um factor de risco⁵⁵.

A TIA tipo 1 constitui a forma clássica de tirototoxicose induzida pelo excesso de iodo, que leva a um aumento da síntese hormonal, tratando-se de uma verdadeira forma de hipertiroidismo associada a tiróide anormal¹⁴. O tipo 2 é uma forma de tiroidite destrutiva causada pelo iodo, pela amiodarona ou pela DEA, desenvolvendo-se na maioria dos casos na tiróide normal¹⁴. No tipo 3 existe patologia tiroidea prévia, hipertiroidismo induzido pelo iodo e concomitantemente destruição dos folículos tiroideus.

Numa revisão de *Bogazzi* e colaboradores, efectuada ao longo de 27 anos, foi verificado que o tipo 1 era a forma mais frequente, representando cerca de 60% dos casos nos primeiros anos⁵⁶. Porém, actualmente o tipo mais prevalente é o tipo 2, representando 90% dos casos^{14,56}. A mudança deve-se provavelmente ao facto de actualmente, os doentes candidatos à terapêutica com amiodarona serem mais frequentemente rastreados previamente quanto à existência de patologia tiroidea¹⁴. Por outro lado, a disponibilidade de outros antiarrítmicos levou a uma diminuição da utilização da amiodarona¹⁴. A prevalência dos dois tipos parece ainda depender do conteúdo ambiental em iodo⁵⁷.

A) APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A TIA pode desenvolver-se meses ou anos após o início da terapêutica^{6,53,58}, bem como meses após a suspensão da amiodarona⁵⁶. Apesar da dose cumulativa parecer ser irrelevante para o risco de desenvolver TIA, os doentes com TIA tipo 2 estão mais frequentemente associados a doses mais elevadas de amiodarona⁵⁶.

As manifestações clínicas são semelhantes nos três tipos de TIA¹⁷. Os sintomas clássicos de hipertiroidismo, tais como palpitações e

taquicardia, podem estar ausentes devido à acção antiadrenérgica da amiodarona, e possivelmente pelo bloqueio da ligação da T3 aos seus receptores pela DEA^{17,59}. Nos doentes mais idosos a primeira manifestação pode ser a perda de peso¹⁷.

Em todos os casos, ocorre agravamento das manifestações cardíacas, mais frequentemente exacerbação da fibrilhação auricular¹⁷. O aumento do consumo de oxigénio devido à tirotoxicose pode levar a angina instável e enfarte do miocárdio em doentes com doença cardíaca isquémica.

Nos doentes com TIA tipo 1, podem estar presentes sinais e sintomas típicos da doença tiroidea preexistente como bócio multinodular ou difuso³. Ocasionalmente existe febre e dor na tiróide⁶⁰.

B) MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TIA é efectuado com base na suspeita clínica, desde o quadro de sintomatologia habitual de hipertiroidismo ao reaparecimento de uma arritmia previamente controlada com amiodarona⁶¹, sendo posteriormente necessário a confirmação bioquímica. Laboratorialmente, verifica-se elevação dos valores da T3 e T4 séricas, com diminuição da TSH para níveis de hipertiroidismo¹⁷. Outros doseamentos laboratoriais tais como o aumento da tiroglobulina e da SHBG são raramente úteis na prática clínica dado a falta de especificidade destes marcadores³.

Após estabelecer o diagnóstico de TIA devem ser feitos todos os esforços para identificar qual dos tipos de TIA é o responsável pelo estado tirotóxico (Tabela 5).

A TIA tipo 1 é caracterizada pela presença de patologia tiróidea prévia, como bócio difuso ou nodular, enquanto que o tipo 2 surge habitualmente numa tiróide normal¹⁰. O doseamento de anticorpos antitiroideos permite identificar doença autoimune da tiróide a favor do tipo 1¹⁰. No entanto, na maioria dos casos de TIA, não dispomos de ecografia tiroidea prévia nem de doseamentos prévios de autoanticorpos.

De um modo geral, a ecografia da tiróide com Doppler e a cintigrafia tiroidea com curva de fixação do iodo são considerados os melhores métodos para distinguir os diferentes tipos de TIA^{8,62}.

Ecografia da tiróide com Doppler

Estudos efectuados em doentes com TIA, sugerem que a ecografia da tiróide com doppler é um exame eficaz no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA^{3,8,9,24,63}, dado que permite avaliar em tempo real o fluxo sanguíneo intratiroideu, avaliando a função e a morfologia da glândula. Nos doentes com TIA tipo 1 verifica-se que o fluxo sanguíneo intratiroideu é normal ou elevado, traduzindo um aumento da produção das hormonas tiroideas, enquanto que na TIA tipo 2 encontra-se marcadamente diminuído ou ausente^{3,8,9,24,63}.

Nos casos de TIA tipo 1 é necessário avaliar o fluxo sanguíneo nodular e extranodular, pela importância no diagnóstico diferencial da doença tiróidea associada à TIA⁸. Na doença de Graves existe um padrão de hipervascularização do parênquima e no bócio tóxico multinodular existe hipervascularização perinodular e/ou nodular.

TABELA 5. Classificação da tirotoxicose induzida pela amiodarona

	Tipo 1	Tipo 2
Bócio/Autoanticorpos tiróideus	Frequentemente presente	Usualmente ausente
Cintigrafia da tiróide com curva de fixação	Baixo/normal/aumentado ^a	Baixo/suprimida
IL-6 sérica ^b	Ligeiramente aumentada	Marcadamente aumentada
Ecografia da tiróide com doppler	Fluxo sanguíneo aumentado	Normal ou diminuído
Resposta terapêutica às tionamidas	Sim	Não
Resposta terapêutica ao perclorato	Sim	Não
Resposta terapêutica aos glucocorticóides	Provavelmente não	Sim
Hipotiroidismo subsequente	Não	Possível

^a Na maior parte das vezes baixo nos EUA e zonas com deficiência de iodo.

^b Na TIA tipo misto a IL-6 sérica está marcadamente elevada. *Adaptado de Martino e colaboradores³*

Cintigrafia da tiróide com curva de fixação de iodo às 24 horas

Nos doentes com anomalias prévias da tiróide (TIA tipo 1), verifica-se uma captação de iodo radioactivo às 24 horas na cintigrafia da tiróide, superior a 8% e em alguns casos valores de captação muito elevados (superiores a 50-60%)^{64,65}. Em áreas geográficas com iodo suficiente, a captação é na maioria dos casos muito baixa⁶⁴. Isto sugere que nos doentes com distúrbios prévios da tiróide e residentes numa área com deficiência de iodo, a tiróide pode não se adaptar à carga excessiva de iodo, resultando numa captação inapropriadamente elevada na cintigrafia.

Nos doentes com hipertiroidismo destrutivo (TIA tipo 2) verifica-se uma captação de iodo às 24 horas na cintigrafia da tiróide muito baixa, habitualmente 2 a 3%^{64,65}.

Apesar de em todos os casos de TIA estar indicado realizar a cintigrafia da tiróide com curva de fixação do iodo, este método pode não ser suficiente na diferenciação de TIA tipo 1 e 2.

Doseamento da IL-6

A IL-6 sérica constitui um marcador, embora não específico, de destruição dos folículos tiroideus^{12,66}. Alguns estudos revelam aumento significativo da IL-6 na TIA tipo 2, e doseamentos normais ou ligeiramente elevados na TIA tipo 1⁹. Porém, outras situações podem causar elevação da IL-6, nomeadamente após o tratamento com iodo, injeção intranodular de etanol, biópsia aspirativa de agulha fina⁶⁷ e nos casos de tiroidite subaguda⁶⁸.

Cintigrafia da tiróide com SestaMIBI

Recentemente foi publicado um estudo de *Piga* e colaboradores sobre a utilização da cintigrafia com Tc99m-sestaMIBI (MIBI) no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA^{10,17}. O MIBI é um catião lipofílico monovalente que apresenta captação elevada nas células epiteliais com elevado número de mitocôndrias^{10,69}. Por este motivo, o aumento da captação do MIBI pode ser empregue para identificar tecido tiroideu hiperfuncionante e acredita-se que este fenómeno resulte do elevado número de mitocôndrias nas células hipermetabólicas. Por outro lado, a acumulação do MIBI está reduzida ou ausente no processo apoptótico ou necrótico envolvendo

a membrana mitocondrial. Com base nestas considerações, *Piga* e colaboradores avaliaram 20 doentes, cujo diagnóstico inicial de TIA foi efectuado com base na clínica, bioquímica e em estudos imagiológicos, tendo em 8 doentes sido efectuado o diagnóstico de TIA tipo 1 e em 12 doentes TIA tipo 2^{10,17}. O diagnóstico final foi baseado na resposta terapêutica. Todos os doentes com diagnóstico inicial de TIA tipo 1 foram medicados com metimazol (40 mg/dia) e perclorato de potássio (1 g/dia, máximo 45 dias) e posteriormente apenas com metimazol. Os doentes com TIA tipo 2 foram tratados com prednisolona (30-40 mg/dia). Dois doentes inicialmente classificados como tipo 1 necessitaram de terapêutica com corticóides e dois doentes classificados como tipo 2 precisaram de metimazol e perclorato de potássio; estes quatro doentes foram posteriormente classificados como TIA tipo 3.

Todos os doentes foram submetidos a uma cintigrafia da tiróide com MIBI antes de iniciarem qualquer tratamento¹⁰. Verificou-se retenção difusa sugestiva de hiperfuncionamento nos seis doentes com diagnóstico final de TIA tipo 1; enquanto que não se verificou qualquer captação nos 10 doentes com diagnóstico final de TIA tipo 2. Dos quatro doentes com diagnóstico de TIA tipo 3, verificou-se que dois tinham captação persistentemente fraca e dois tinham rápido washout, em cerca de dez minutos. A captação ligeira ou transitória do MIBI observada nestes doentes pode ser explicada pela destruição tiroidea incompleta associada a diferentes graus de hiperfunção tecidual¹⁰.

Quando os resultados obtidos com os procedimentos imagiológicos foram comparados, os autores constataram que a cintigrafia com MIBI foi o único procedimento que individualmente foi capaz de diferenciar os tipos 1 e 2. O MIBI foi superior à ecografia tiroidea com Doppler no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA. Três doentes com TIA tipo 2 apresentavam alterações no Doppler sugestivas de tipo 1 e três doentes com TIA tipo 3 tinham alterações no Doppler sugestivas de tipo 2. Verificou-se ainda neste estudo, que a cintigrafia da tiróide com iodo e a cintigrafia com Tc99m não foram capazes de distinguir as diferentes formas de TIA.

Este estudo evidencia que a cintigrafia com MIBI pode ser usada para o diagnóstico diferencial entre TIA tipo 1 e 2¹⁰. No entanto,

é preciso algum cuidado na interpretação dos resultados do estudo de *Piga* e colaboradores. Uma importante limitação do estudo é o pequeno número de doentes com diagnóstico de TIA tipo 1 (apenas seis doentes), dado que é mais frequente encontrar formas tipo indeterminado no grupo inicialmente diagnosticado como tipo 1. Outro aspecto importante é que o MIBI foi positivo em dois doentes com diagnóstico inicial de TIA tipo 2, que necessitaram de metimazol e perclorato de potássio, uma vez que o corticóide não foi eficaz.

Aparentemente achados opostos aos estudos de *Piga* e colaboradores foram encontrados por *Hiromatsu* e colaboradores. Os últimos verificaram captação significativa do MIBI na fase inicial da tiroidite subaguda, a forma mais comum de tirotoxicose destrutiva⁷⁰. Porém, esta captação estava relacionada com um processo inflamatório severo que conduz à formação de granuloma na tiroidite subaguda e era independente da destruição das células foliculares da tiróide.

C) TRATAMENTO

A eficácia do tratamento na TIA é estritamente dependente do mecanismo patofisiológico responsável pela tirotoxicose, sendo crucial a identificação do tipo de TIA para uma resposta clínica adequada. Vários regimes terapêuticos têm sido propostos para a TIA (Tabela 6).

Na TIA tipo 1 o objectivo terapêutico consiste por um lado, em bloquear a organificação do iodo e a síntese das hormonas tiroideas e por outro, diminuir a entrada de iodo na tiróide e as reservas de iodo intratiroideu²⁴. Uma vez que a tiróide rica em iodo é mais resistente à

terapêutica, geralmente são necessárias doses mais elevadas de metimazol (40 a 60 mg) ou propiltiouracilo (600 a 800 mg) para restabelecer o eutiroidismo. Para inibir a captação de iodo pela tiróide pode usar-se o perclorato de potássio (KClO₄)⁷¹.

O sucesso terapêutico da TIA com metimazol e KClO₄ em doses diárias de 40 e 1000 mg respectivamente, foi reportado pela primeira vez por *Martino* e colaboradores⁷². Neste estudo, a terapêutica combinada permitiu um rápido controlo do hipertiroidismo quando comparado com o metimazol isoladamente, sendo este resultado confirmado por outros grupos de estudo^{50,73}. Porém, o tratamento combinado esteve associado a aumento transitório dos níveis de hormonas tiroideas e da excreção urinária de iodo⁷². A utilização de KClO₄ pode ainda, associar-se a fenómenos de toxicidade, particularmente agranulocitose, anemia aplástica e alterações da função renal. *Trotter* e colaboradores compararam a toxicidade das tionamidas e do perclorato de potássio, verificando que a agranulocitose ocorria em 0,3% de 1200 doentes tratados com KClO₄ comparando com 0,94% de 10131 doentes tratados com tionamidas⁷⁴. No entanto, com a utilização de uma dose diária de KClO₄ superior a 1 gr, a incidência de toxicidade aumenta para 16 a 18%. Parece prudente suspender o KClO₄ ao atingir o eutiroidismo, que ocorre habitualmente às 6 semanas. A realização de períodos curtos de tratamento, pode resultar em elevado risco de tirotoxicose recorrente⁷⁵.

O carbonato de lítio é um fármaco que tem revelado utilidade no tratamento da TIA, pela sua capacidade em bloquear a síntese e a libertação das hormonas tiroideas⁷⁶. A sua adição em doses de 900 a 1300 mg/dia ao propiltiouracilo (300 mg/dia), por 4 a 6 semanas, resultou numa diminuição do tempo necessário para o eutiroidismo, em pequenas séries de doentes⁷⁷. A normalização das hormonas tiroideas circulantes ocorreu três semanas mais cedo com a terapêutica combinada do que com o propiltiouracilo isoladamente⁷⁷. No entanto, estes resultados requerem confirmação em estudos envolvendo maior número de doentes.

Relativamente ao ácido iopanóico, é um agente com elevado conteúdo em iodo e com potente efeito inibidor da 5'-desiodase, resultando numa marcada diminuição da conversão

TABELA 6. Opções terapêuticas na TIA

Tionamidas em doses elevadas (metimazol, propiltiouracilo)
Metimazol associado ao perclorato de potássio (KClO ₄)
Propiltiouracilo associado ao carbonato de lítio
Ácido iopanóico
Iodo radioactivo (em doentes com captação suficiente de iodo)
Tiroidectomia total
Plasmaferese
Corticosteróides
TSH recombinante humana (rhTSH)

Adaptado de *Piga* e colaboradores¹⁷

periférica da T4 em T3⁷⁸. Quando administrado em doses de 500 mg duas vezes por dia, leva à rápida normalização da concentração da T3 com melhoria dos sintomas de tirotoxicose, particularmente a nível cardíaco. Infelizmente, não tem qualquer actividade na produção da T4 e o tratamento a longo prazo pode resultar numa elevada frequência de recorrência do hipertiroidismo⁷⁹. Com base neste propósito, *Bogazzi* e colaboradores propuseram um tratamento de curta duração com ácido iopanóico numa dose de 1 gr por dia durante cerca de 13 dias, tendo-se verificado um rápido controlo do hipertiroidismo numa pequena série de doentes com TIA tipo 2, posteriormente submetidos a tiroidectomia total⁸⁰.

A plasmaferase tem sido empregue para controlar formas graves de TIA⁸¹. No entanto, a eficácia deste procedimento, frequentemente perigoso em doentes com patologia cardíaca, é transitória e a diminuição das hormonas tiroideas circulantes é rapidamente seguida da exacerbação da tirotoxicose⁸².

Tem sido verificado que o tratamento com glucocorticóides (isoladamente ou em associação com fármacos antitiroideos ou plasmaferase) é o mais eficaz nos casos de TIA tipo 2, provavelmente devido ao processo inflamatório associado a esta condição^{3,12,83,84}. Na maioria dos casos, doses iniciais de prednisolona 40 a 60 mg/dia ou dexametasona 3 a 6 mg/dia durante 2 meses tem sido eficaz na normalização da função tiróidea^{3,32,85}. O tempo de resposta à corticoterapia depende dos níveis basais das hormonas tiroideas e do volume da tiróide^{14,86}. Foi sugerido que doentes com normal volume da tiróide e concentração sérica de T4 livre < 25 pg/mL têm elevada probabilidade de atingir o eutiroidismo em 30 dias, enquanto que aqueles com bócio e T4 livre > 25 pg/mL permanecem tiorotóxicos por um longo período⁸⁶. Uma pequena minoria de doentes (cerca de 20%) permanece hipertiroideu após 2 meses de tratamento, sendo nestes casos recomendado manter a corticoterapia por 4 a 5 meses¹⁷. A identificação precoce dos casos de resistência à corticoterapia tem implicações importantes na abordagem da TIA, especialmente nos doentes com distúrbios cardíacos graves que requerem rápida correcção do estado tiorotóxico.

O tratamento com glucocorticóides isoladamente representa o tratamento de escolha

para doentes com TIA tipo 2, com envolvimento cardíaco ligeiro a moderado¹⁷. Os doentes com condições cardíacas graves e com baixa probabilidade de responderem aos glucocorticóides devem ser alvo de terapêuticas alternativas⁸⁶. À semelhança da tiroidite subaguda, a TIA pode recorrer, sendo necessário novo ciclo de corticoterapia^{3,83}.

Como sabemos, alguns doentes desenvolvem formas de TIA tipo misto, que devem ser tratadas com terapêutica combinada, sendo o metimazol associado ao KClO₄ e à prednisolona o melhor tratamento^{3,14}.

Uma questão importante na abordagem da TIA é a suspensão da amiodarona. A amiodarona é um antiarritmico eficaz e em alguns casos é indispensável para o controlo das arritmias, tornando a sua suspensão impossível. Por outro lado, a carga de iodo e a concentração de amiodarona e dos seus metabolitos persiste meses após a descontinuação do fármaco. Finalmente, a amiodarona pode proteger o coração das hormonas tiroideas circulantes em excesso, devido ao seu efeito directo antitiroideu nos tecidos periféricos. Logo a descontinuação da amiodarona pode exacerbar uma condição de "heart thyrotoxicosis"^{50,86} com agravamento dos sintomas cardíacos^{3,73}. No entanto, devido à elevada dificuldade em restabelecer o eutiroidismo com a administração da amiodarona, a suspensão do fármaco deve ser sempre pensada como parte integral da terapêutica dos doentes com TIA.

Em doentes com TIA resistentes ao tratamento médico e/ou em doentes com doença cardíaca severa que não podem interromper a amiodarona ou que necessitam da sua re-introdução, a tiroidectomia total pode ser proposta após correcção da tirotoxicose^{17,84,87}. Contudo, as condições cardíacas e o estado tiorotóxico podem aumentar o risco cirúrgico ou mesmo excluir a possibilidade da cirurgia em alguns doentes. Foram descritos cerca de 30 doentes com TIA que foram submetidos a tiroidectomia, com controlo da tirotoxicose e sem mortalidade^{51,88,89}.

A administração de iodo radioactivo é o tratamento de escolha definitivo para a TIA tipo 1, uma vez que após a suspensão da amiodarona e do tratamento combinado de tionamidas e KClO₄, a captação de iodo está aumentada para valores adequados¹⁷. Existem casos descritos por *Hermida* e colaboradores⁹⁰

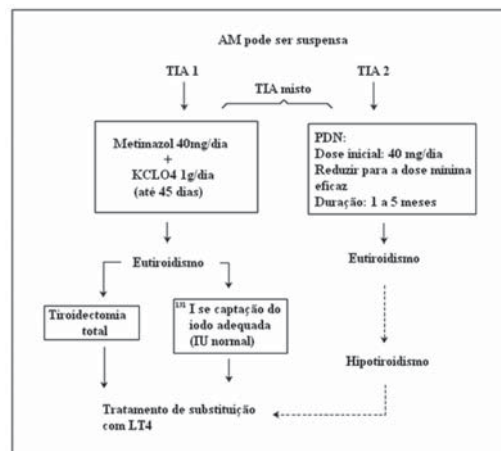
e Iskandar e colaboradores⁹¹ em que foi efectuada com sucesso terapêutica ablativa com iodo radioactivo em doentes com TIA tipo 1, os quais apresentavam captação de iodo > a 10% às 24 horas na cintigrafia. Esta abordagem é segura, uma vez que os doentes desenvolvem um hipotiroidismo iatrogénico, bem controlado pela administração de levotiroxina, permitindo assim a reintrodução da amiodarona^{17,90}. Uma vez que a TSH exógena aumenta a captação de iodo nos doentes com TIA, a utilização de TSH recombinante humana para aumentar a eficácia do ¹³¹I foi avaliada^{90,92}.

Alguns autores consideram que os doentes com baixa captação de iodo na cintigrafia, observada geralmente na TIA tipo 2, têm contra-indicação para a terapêutica ablativa com iodo²⁴. No entanto, um estudo recente publicado por Gursoy e colaboradores, efectuado em quatro doentes com TIA tipo 2, sugere que a utilização de doses elevadas de iodo radioactivo (ajustada à captação de iodo às 24 horas na cintigrafia e ao peso da tiróide) pode ser um tratamento alternativo na ablação da tiróide neste tipo de TIA⁸⁷. Porém são necessários estudos com maior número de doentes para confirmação destes resultados.

Quando se pondera a realização de terapêutica ablativa com iodo temos de ter em conta o risco de tiroidite rãdica pela libertação das reservas de hormonas tiroideas para a circulação, resultando em agravamento do hipertiroidismo e mais raramente tempestade tiroideia⁸⁷.

Piga e colaboradores publicaram recentemente um algoritmo de tratamento da TIA (Fig. 2)¹⁷. Neste algoritmo sugerem que quando a amiodarona pode ser suspensa (Fig. 2A) é fundamental identificar o tipo de TIA. Na TIA tipo 1 o tratamento é efectuado com tionamidas e KClO₄, na TIA tipo 2 com corticoterapia e nas formas mistas com tionamidas, KClO₄ e glucocorticóides. Nos doentes com TIA tipo 1, o controlo definitivo do hipertiroidismo pode ser obtido com terapêutica com ¹³¹I, enquanto que a maioria dos doentes com TIA tipo 2, permanecem eutiroideus após a interrupção de glucocorticóides. Uma minoria destes doentes desenvolve hipotiroismo, com necessidade de substituição com levotiroxina. Nos casos em que é necessário manter o tratamento com a amiodarona ou na falência do tratamento médico

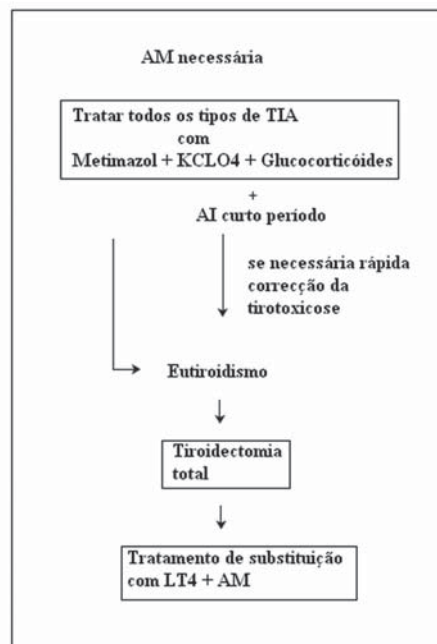
FIGURA 2A. Algoritmo de tratamento da tirotoxicose induzida pela amiodarona nos doentes em que a amiodarona pode ser suspensa. AM: amiodarona; KClO₄: perclorato de potássio; IU: iodo urinário; PDN: prednisolona; LT4: levotiroxina



Adaptado de Piga e colaboradores¹⁷

(figura 2B), a única solução é a tiroidectomia total após um curto tratamento com ácido iopanóico adicionado às tionamidas, KClO₄, glucocorticóides.

Figura 2B: Algoritmo de tratamento da tirotoxicose induzida pela amiodarona nos doentes em que é necessário continuar o tratamento com amiodarona. AM: amiodarona; KClO₄: perclorato de potássio; AI: ácido iopanóico; LT4: levotiroxina



Adaptado de Piga e colaboradores¹⁷