



Artigo original

## Hiperaldosteronismo primário: resultados do primeiro estudo multicêntrico português realizado pelo Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal



Vera Fernandes<sup>a,b,c,1</sup>, Tiago Silva<sup>d,1</sup>, Diana Martins<sup>e</sup>, Diana Gonçalves<sup>f</sup>, Raquel Almeida<sup>g</sup>, Ana Margarida Monteiro<sup>a</sup>, Carolina Neves<sup>h</sup>, Helder Simões<sup>i,j</sup>, Pedro Marques<sup>k</sup>, Filipa Serra<sup>j</sup>, Maria Lopes Pereira<sup>a,\*</sup> e Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>b</sup> Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal

<sup>c</sup> ICVS/3B's – Laboratório Associado do Governo Português, Braga/Guimarães, Portugal

<sup>d</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>e</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>f</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>g</sup> Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

<sup>h</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral – Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

<sup>i</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

<sup>j</sup> Serviço de Endocrinologia, Hospital de Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

<sup>k</sup> Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 1 de março de 2016

Aceite a 26 de maio de 2016

On-line a 22 de junho de 2016

#### Palavras-chave:

Hiperaldosteronismo primário

Renina

Aldosterona

Adrenalectomia

Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides

### R E S U M O

**Introdução:** O hiperaldosteronismo primário (HAP) é a causa mais frequente de hipertensão arterial (HTA) secundária. Contudo, não foi ainda realizado em Portugal nenhum estudo multicêntrico de HAP.

**Objetivos:** Caracterizar uma população de doentes com HAP, avaliando apresentação clínica, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e seguimento.

**Métodos:** Estudo retrospectivo e multicêntrico dos doentes com HAP seguidos em 9 hospitais nacionais à data da colheita dos dados.

**Resultados:** Dos 63 doentes incluídos, a idade média ao diagnóstico foi  $52,1 \pm 13,1$  anos, 9,9 anos após o diagnóstico da HTA. Ao diagnóstico, 37 (60,7%) manifestavam HTA, 11 (22,9%) HTA resistente e 20 (32,8%) hipocaliemia (média 3,2 mmol/L). Analiticamente, a mediana da aldosterona sérica foi de 33,4 ng/dL, atividade da renina plasmática (ARP) 0,2 ng/mL/h e rácio aldosterona/ARP 97,1. Quanto às provas confirmatórias, 55 foram submetidos a infusão salina (positiva: 84,4%) e 14 a prova do captopril (positiva: 85,7%). O estudo imagiológico revelou adenoma(s) em 55 casos, hiperplasia em 2 e patologia bilateral em 8. O cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 9 doentes (14,5%) e conclusivo num caso. A cintigrafia com iodocolésterol foi realizada em 14 casos (22%), 9 com fixação unilateral e 4 sem fixação. Adrenalectomia laparoscópica foi opção terapêutica em 28 doentes (58,3%) e tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides em 20 (41,7%). Os primeiros manifestavam menor duração de HTA (8 versus 14 anos,  $p=0,002$ ), maior prevalência de terapêutica anti-hipertensiva ao diagnóstico (100 versus 75%,  $p=0,009$ ) e maiores dimensões tumorais (1,8 versus 1,5 cm,  $p=0,022$ ). No seguimento, verificou-se uma tendência para maior proporção de doentes sem melhoria da HTA no tratamento médico (29,4 versus 7,4%,  $p=0,089$ ).

**Conclusão:** O primeiro estudo multicêntrico português sobre HAP sugere que este continua subdiagnosticado e com atraso significativo até ao diagnóstico. Os casos com tratamento cirúrgico apresentaram doença mais agressiva e maior tendência para melhoria da hipertensão.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: [maria.lpereira@hotmail.com](mailto:maria.lpereira@hotmail.com) (M. Lopes Pereira).

<sup>1</sup> Co-primeira autoria.

## Primary Aldosteronism: results from the first Portuguese multicentre study by the adrenal tumour study group

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Primary aldosteronism  
Renin  
Aldosterone  
Adrenalectomy  
Mineralocorticoid receptor antagonists

**Introduction:** Primary Aldosteronism (PA) is the most prevalent cause of secondary hypertension. Nevertheless, there is no portuguese multicenter study characterizing PA patients.

**Aims:** To characterize the clinical presentation, diagnostic workup, treatment and follow-up of patients with confirmed PA.

**Methods:** Retrospective multicenter study of PA patients followed in 9 portuguese hospitals.

**Results:** Sixty-three cases were selected with a mean age of diagnosis of  $52.1 \pm 13.1$  years, 9.9 years after the diagnosis of hypertension. At presentation, 37 cases (60.7%) had hypertension, 11 (22.9%) had resistant hypertension and 20 (32.8%) of patients had hipokalemia (mean 3.2 mmol/L). Baseline laboratory showed a mean serum aldosterone of 33.4ng/dL, plasmatic renin activity (PRA) of 0.2ng/mL/h with an aldosterone/PRA ratio of 97.1. Confirmatory testing was performed with saline infusion in 55 patients (positive in 84.4%) and captopril test in 14 (positive in 85.7%). Imaging showed adenomas in 55 cases, hyperplasia in 2 and bilateral cases in 8. Arterial venous sampling (AVS) was performed in 9 patients (14.5%) and was conclusive in 1. Iodocholesterol scintigraphy was done in 14 cases (22%) with unilateral fixation in 9 and no fixation in 4. Patients were treated with laparoscopic adrenalectomy in 28 cases (58.3%) and mineralocorticoid receptor antagonists in 20 cases (41.7%). The surgical treated group had less duration of hypertension (8 versus 14 years,  $p = 0.002$ ), higher prevalence of anti-hypertensive drugs at presentation (100 versus 75%  $p = 0.009$ ) and bigger tumour size (1.8 versus 1.5 cm,  $p = 0.022$ ). During follow-up there was a trend towards a greater proportion of patients with no hypertension improvement in the medical treatment group (29.4% versus 7.4%,  $p = 0.089$ ).

**Conclusion:** This is the first Portuguese PA multicenter study. It suggests that PA remains an under-diagnosed condition with a significant delay in diagnosis. Surgical treated patients had a more aggressive disease and showed a trend towards better hypertension control.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O hiperaldosteronismo primário (HAP) caracteriza-se pela produção inapropriada e parcialmente autónoma de aldosterona face ao sistema renina-angiotensina<sup>1</sup>. O HAP foi inicialmente considerado uma causa rara de hipertensão arterial (HTA) endócrina, associada geralmente a aldosteronoma e hipocaliemia. Após a introdução na prática clínica do rastreio bioquímico desta condição, observou-se um aumento significativo da sua prevalência (5-15 vezes), e verificou-se que se associava mais frequentemente a hiperplasia suprarrenal e normocaliemia<sup>2</sup>. Hoje, o HAP é apontado por diversos autores como a causa mais frequente de HTA secundária, com uma prevalência nesse grupo entre 4,3-9,5%<sup>3</sup>.

Vários estudos retrospectivos sugerem que o risco cardiovascular poderá ser superior nos casos de HAP face a doentes com HTA essencial. Estes doentes apresentam maior grau de hipertrofia ventricular esquerda<sup>4</sup> e incidências superiores de acidente vascular cerebral, enfarte agudo do miocárdio não fatal e fibrilação auricular<sup>5</sup>. No entanto, o tratamento do HAP, médico ou cirúrgico, traduz-se numa diminuição significativa deste risco a longo prazo<sup>6</sup>, destacando a importância do diagnóstico e tratamento atempados desta entidade.

Apesar do referido, não existem publicados em Portugal estudos multicêntricos de HAP. Assim, o presente estudo teve como objetivo caracterizar a apresentação clínica, investigação diagnóstica, opções terapêuticas e seguimento dos casos de HAP numa amostra multicêntrica portuguesa. Teve ainda como objetivo comparar os desfechos clínicos dos doentes com HAP, de acordo com tipo de tratamento instituído (médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides versus tratamento cirúrgico).

## Métodos

Realizou-se um estudo observacional, multicêntrico e retrospectivo dos doentes com diagnóstico de HAP seguidos em 9 hospitais

nacionais. Os hospitais representados no Grupo de Estudos de Tumores da Supra-Renal (GET-SR) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo foram convidados a participar no estudo. Os hospitais que contribuíram para a realização deste estudo foram: Centro Hospitalar do Porto, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar de São João, Hospital de Braga, Hospital Curry Cabral, Hospital de Egas Moniz, Hospital das Forças Armadas, Hospital Garcia de Orta e Instituto Português de Oncologia de Lisboa.

O período para seleção de doentes e colheita de dados dos casos com diagnóstico de HAP nos diferentes hospitais decorreu entre maio e outubro de 2015. Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico conhecido de HAP nos diferentes hospitais aquando do período de estudo, tendo sido incluídos os casos de HAP diagnosticados entre 1997-2015. O valor de referência para a razão aldosterona/renina usado teve por base as orientações da Endocrine Society<sup>1</sup>, considerando, para cada razão calculada, as unidades desses doseamentos. Considerou-se critério de exclusão a ausência de prova confirmatória de HAP. As provas de sobrecarga salina, prova do captopril e prova postural foram realizadas e interpretadas como descrito nas orientações da Endocrine Society<sup>1</sup>.

As variáveis sociodemográficas e relativas aos antecedentes pessoais, apresentação clínica, avaliação laboratorial e imagiológica ao diagnóstico, provas realizadas, tratamento instituído e seguimento, foram analisadas recorrendo-se ao processo clínico de cada doente. Dado que não se conhecia o controlo tensional dos doentes, classificou-se a HTA como resistente se o doente possuía pelo menos 4 anti-hipertensores, incluindo um diurético.

De seguida, efetuou-se um estudo comparativo de acordo com a orientação terapêutica (tratamento médico versus cirúrgico). No grupo sob tratamento cirúrgico, a HTA considerou-se curada se o doente deixou de necessitar de fármacos anti-hipertensores ao longo do período de seguimento do estudo; melhorada se diminuiu o número de fármacos; e sem alterações se manteve a terapêutica anti-hipertensora prévia ao tratamento instituído. No grupo

sob tratamento médico, a HTA foi classificada como controlada ou melhorada versus sem alterações. Da mesma forma, no seguimento, a hipocaliemia foi classificada como curada (tratamento cirúrgico) ou controlada sem suplementos (apenas sob tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides) versus controlada com suplementos orais de potássio.

Os dados foram colhidos numa base de dados previamente realizada com o programa Microsoft Office Excel® 2011. Para a análise estatística recorreu-se ao programa estatístico IBM® SPSS® Statistics v. 22. Os dados relativos às variáveis categóricas foram sumariadas em tabelas de frequências. Relativamente às variáveis contínuas, avaliou-se a normalidade da distribuição através do teste de Kolmogorov-Smirnov e descreveram-se na forma de média  $\pm$  desvio padrão, ou mediana e amplitude interquartil (AIQ). Na análise inferencial recorreu-se ao teste qui-quadrado de Pearson e ao teste exato de Fisher para avaliar a associação entre 2 variáveis qualitativas. O teste t-student foi utilizado para a comparação de médias entre variáveis com distribuição normal e os testes não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram usados para o estudo de variáveis com uma distribuição não normal.

Considerou-se existir significância estatística para valores de  $p < 0,05$  e tendência estatisticamente significativa para valores de  $0,1 < p \leq 0,05$ .

Durante todas as fases de elaboração do estudo foram respeitadas os princípios éticos e deontológicos referentes à boa prática de recolha e análise estatística dos dados.

## Resultados

Dos 99 doentes com HAP selecionados, 36 não apresentavam registos de prova confirmatória, pelo que foram excluídos. Obteve-se, assim, uma amostra final constituída por 63 doentes.

A prevalência do sexo feminino foi de 65,1% (41/60) e a idade média ao diagnóstico do HAP foi de  $52,1 \pm 13,1$  anos, variando de 18-78 anos.

### Forma de apresentação do hiperaldosteronismo primário e antecedentes

A forma de apresentação do HAP mais frequente foi a HTA, presente em 37 dos 61 casos (60,7%). A hipocaliemia foi a segunda forma de apresentação mais frequente, estando presente em 20 casos (32,8%), dos quais 9 apresentavam HTA. Como terceira forma de apresentação destaca-se o diagnóstico de HAP na sequência de estudo de incidentaloma da suprarrenal em 13,1% dos casos (tabela 1).

Nos doentes com HTA, a média das idades aquando do diagnóstico de HTA foi de  $41,1 \pm 10,6$  anos, variando de 16-68 anos. A mediana da duração da HTA aquando do diagnóstico do HAP foi de 9,9 anos (AIQ: 7-16), variando de 0,6-45 anos. Uma elevada proporção de doentes (87,3%) estava medicada com anti-hipertensores ao diagnóstico do HAP. A grande maioria, 88,5%, necessitavam de pelo menos 2 anti-hipertensores, mais de metade (52%) estava medicada com pelo menos 3 fármacos e 22,9% apresentavam HTA resistente. De referir que 7 doentes (14,6%) estavam medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico. Dos 11 casos com HTA resistente ao diagnóstico, 3 estavam medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides.

Onze doentes (17,5%) tinham antecedentes descritos de doença cardiovascular (DCV) ao diagnóstico, nomeadamente insuficiência cardíaca (4), enfarte agudo do miocárdio (3), acidente vascular cerebral (2) e fibrilação auricular (2). A doença renal crónica (DRC) foi diagnosticada em 3 casos (4,9%). A retinopatia hipertensiva

**Tabela 1**

Apresentação clínica, antecedentes pessoais e familiares dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
<b>Variáveis demográficas</b>		
<i>Sexo</i>		
Feminino	41	65,1
Masculino	22	34,9
<i>Idade diagnóstico HAP, anos (n = 62) (média <math>\pm</math> DP)</i>	$52,1 \pm 13,1$	
<b>Apresentação/antecedentes</b>		
<i>Forma apresentação (n = 61)<sup>1</sup></i>		
Incidentaloma	8	13,1
HTA	37	60,7
Hipocaliemia	20	32,8
Evento vascular	1	1,6
Outras (rabdomiólise, alcalose metabólica, tetraparésia)	4	6,6
<i>Idade diagnóstico HTA, anos (n = 54) (média <math>\pm</math> DP)</i>	$41,1 \pm 10,6$	
<i>Duração HTA ao diagnóstico, anos (n = 55) (md AIQ)</i>	9,9 (7-16)	
<i>DCV associadas (n = 11)</i>		
Insuficiência cardíaca	4	36,4
EAM	3	27,3
AVC	2	18,2
FA	2	18,2
<i>DRC (n = 61)</i>	3	4,9
<i>RP hipertensiva (n = 60)</i>		
Sim	2	3,3
Não	22	36,7
Desconhecido	36	60,0
<i>Anti-hipertensores ao diagnóstico (n = 63)</i>	55	87,3
<i>N.º anti-hipertensores ao diagnóstico (n = 48)</i>		
1	6	12,5
2	17	35,4
3	10	20,8
4	10	20,8
5	3	6,3
6	2	4,2
<i>HTA resistente ao diagnóstico (n = 48)</i>	11	22,9
<i>Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico (n = 48)</i>	7	14,6
<i>História familiar DCV (n = 55)</i>		
Sim e < 40 anos	1	1,8
Sim e > 40 anos	2	3,6
Sim e idade desconhecida	4	7,3
<i>História familiar HTA (n = 55)</i>		
Sim e 20-40 anos	2	3,6
Sim e > 40 anos	7	12,7
Sim e idade desconhecida	11	20,0

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; DCV: doenças cardiovasculares; DP: desvio-padrão; DRC: doença renal crónica; Md: mediana; RP: retinopatia.

foi detetada em 2 dos 24 casos com registo de rastreio (8,3%) (tabela 1).

Relativamente à história familiar, verificou-se que 7 doentes tinham antecedentes familiares de DCV (um com DCV antes dos 40 anos, 2 com DCV após os 40 anos e 4 com DCV em idade desconhecida). A prevalência de HTA em familiares revelou-se mais significativa, sendo que 20 doentes tinham este antecedente (2 com HTA diagnosticada em familiares entre os 20-40 anos, 7 com idade superior a 40 anos e 11 em idade desconhecida). Nenhum doente apresentava antecedentes familiares de HAP.

### Avaliação ao diagnóstico

A avaliação laboratorial ao diagnóstico encontra-se na tabela 2. De destacar o valor mediano da aldosterona sérica de  $33,4 \text{ ng/dL}$  (20,4-53) e a média do potássio sérico de  $3,2 \pm 0,7 \text{ mmol/L}$ .

Na avaliação da cossecreção de cortisol, 3 casos (18%) apresentaram prova de frenação nocturna com 1 mg de dexametasona positiva (cortisol  $\geq 1,8 \text{ ng/dL}$ ). Estes casos apresentavam nódulos com tamanho mediano de 3,7 cm (2,8-5,2) versus 1,8 cm (1-3) no

**Tabela 2**  
Avaliação laboratorial e imagiológica dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
<b>Diagnóstico – laboratorial</b>		
<i>Valores basais</i>		
Aldosterona sérica, ng/dL (n = 63) (med[AIQ])	33,4 (20,4-53)	
Aldosteronúria, mcg/24 h (n = 23) (med[AIQ])	42 (25-59)	
ARP, ng/mL/h (n = 18) (med[AIQ]) <sup>a</sup>	0,2 (0,2-0,2)	
Rácio aldosterona/ARP (n = 20) (med[AIQ])	9 7,1 (74-336,3)	
K <sup>+</sup> sérico, mmol/L (n = 60) (média ± DP)	3,2 ± 0,7	
Creatinina, mg/dL (n = 58) (med[AIQ])	0,77 (0,7-0,9)	
ACTH, pg/mL (n = 31) (med[AIQ])	16,8 (10,9-25,1)	
Cortisol sérico, ng/mL (n = 32) (med[AIQ])	13,2 (11,2-17,2)	
Cortisol livre urinário, mcg/24 h (n = 26) (med[AIQ])	63,3 (38,1-87,5)	
<i>Provas</i>		
1. Estudo do hiperaldosteronismo		
<i>Prova infusão salina (n = 60)</i>	55	91,7
<i>Resultado prova infusão salina (n = 45)</i>		
Aldosterona < 5 ng/dL	0	0
Aldosterona 5-10 ng/dL	7	15,6
Aldosterona > 10 ng/dL	38	84,4
Prova captopril (n = 59)	14	23,7
Prova captopril positiva (supressão < 30%) (n = 14)	12	85,7
Prova postural (n = 62)	20	32,3
Prova postural sugestiva APA (n = 19)	11	57,9
2. Estudo do hiper cortisolismo		
<i>Prova frenação noturna 1 mg dexametasona (n = 17)</i>		
Cortisol ≥ 1,8 ng/mL	3	17,6
<b>Diagnóstico – imagem</b>		
<i>Exame imagem</i>		
TC	56	88,9
RM	7	11,1
<i>Resultado exame imagem</i>		
Adenoma	55	87,3
Hiperplasia	2	3,2
Normal	3	4,8
Outra	3	4,8
<i>Localização da lesão no estudo imagiológico (n = 59)</i>		
Esquerda	20	33,9
Direita	31	52,5
Bilateral	8	13,6
<i>Dimensões nódulo, cm (n = 57) (med[AIQ])</i>	1,7 (1,3-2,0)	
<b>Diagnóstico – outros</b>		
<i>Cateterismo SR (n = 58)<sup>b</sup></i>		
Sem ACTH	2	3,4
Com ACTH	7	12,1
<i>Cateterismo com sucesso (n = 9)</i>	1	11,1
<i>Cintigrafia com iodocolesterol (n = 63)</i>		
Com dexametasona	10	15,9
Sem dexametasona	4	6,3
<i>Fixação cintigrafia com iodocolesterol</i>		
SR Direita	7	50
SR Esquerda	2	14,3
Bilateral	1	7,1
Sem captação	4	28,6

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; ARP: atividade da renina plasmática; DP: desvio-padrão; Md: mediana; RM: ressonância magnética; SR: suprarrenal; TC: tomografia computadorizada.

<sup>a</sup> O doseamento de renina ativa foi efetuado em 44 casos, contudo, foram utilizadas diferentes unidades, não sendo possível a apresentação destes resultados.

<sup>b</sup> Local de realização do cateterismo das veias suprarrenais: Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (2 casos); Hospital Garcia de Orta (5 casos) e Centro Hospitalar de São João (2 casos).

grupo com rastreio negativo, e em 2 deles (66,7%) a ACTH era inferior a 10 pg/mL.

Relativamente às provas confirmatórias, 55 doentes foram submetidos a teste de infusão salina. Dos 45 doentes com resultado reportado, 84,4% apresentaram aldosterona > 10 ng/dl às 4 h e 15,6% doseamentos de aldosterona entre 5-10 ng/dL. Já a prova com captopril foi realizada em 14 doentes, tendo sido positiva (supressão inferior a 30%) em 12 (85,7%). Houve 8 casos submetidos a ambas

as provas (motivo desconhecido), havendo concordância de resultados em 75% dos mesmos.

Relativamente à localização e caracterização do HAP, verificou-se que a maioria dos doentes (88,9%) foi avaliada com tomografia computadorizada (TC) das suprarrenais e apenas 11,1% com ressonância magnética. O estudo imagiológico revelou adenoma em 55 doentes (87,3%), hiperplasia em 2 (3,2%) e não revelou alterações em 3 (4,8%). Oito doentes apresentavam patologia bilateral no estudo de imagem (6 com adenomas, um com hiperplasia, um com «outra»). A mediana das dimensões do nódulo dominante nos 53 casos com nódulos detetados por exame de imagem foi de 1,7 cm (1,3-2,0), variando de 0,7-8,3 cm.

Vinte doentes foram submetidos a prova postural, tendo esta sido sugestiva de aldosteronoma (variação aldosterona negativa ou positiva, mas inferior a 30%) em 11.

O cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 9 doentes (14,5% dos casos), 2 com administração de ACTH durante o procedimento. Nos referidos casos, as dimensões dos nódulos variaram entre 0,7-8,3 cm e 2 casos apresentavam patologia bilateral. O procedimento foi conclusivo em apenas um caso (lateralização esquerda). Nos restantes 8 casos não foi possível a cateterização correta de ambas as veias suprarrenais. A cintigrafia com iodocolesterol foi realizada em 5 centros em 14 doentes (22,2% dos casos), 10 com administração de dexametasona. As dimensões dos nódulos variaram entre 0,78-5,2 cm e 3 casos manifestavam patologia bilateral. A captação foi unilateral em 9 (64,3%), bilateral em um (7,1%) e ausente em 4 (28,6% – nódulos com dimensões entre 1,5-1,8 cm). No caso de captação bilateral, a cintigrafia foi realizada com administração de dexametasona, tal como em 3 dos 4 casos sem captação. Globalmente, observou-se concordância da captação funcional da cintigrafia com iodocolesterol com a demonstração anatómica em TC em 50%. Nos casos operados com cintigrafia prévia, observou-se concordância entre a fixação unilateral e a presença de adenoma após adrenalectomia em 83% (5/6). No outro caso de fixação unilateral, o resultado de anatomia-patológica foi hiperplasia adrenal.

### Tratamento e seguimento

Previamente à orientação terapêutica definitiva, 34 doentes iniciaram tratamento com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (32 com espironolactona, dose média de 62,5 mg/dia, e 2 com eplerenona, um com 25 e outro 50 mg/dia) e 19 necessitam de terapêutica de reposição com cloreto de potássio (dose mediana de 2.400 mg/dia).

A maioria dos doentes, 58,3% (28/48), foi orientada para tratamento cirúrgico, em todos os casos por laparoscopia, e os restantes foram medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (tabela 3). Relativamente a complicações no pós-operatório, foi descrito apenas um caso de hemorragia. De 25 resultados de anatomia patológica disponíveis, 23 revelaram adenoma e 2 hiperplasia adrenal. Estes 2 últimos casos corresponderam a um caso presuntivo pré-cirúrgico de aldosteronoma (adenoma em estudo imagiológico de TC) e a outro caso com lesão adrenal esquerda infracentimétrica em ressonância magnética, não classificada como adenoma ou hiperplasia, e com estudo complementar não conclusivo.

Independentemente do tratamento instituído, verificou-se cura da HTA em 31,3% (17/58), melhoria em 54,2% (25/58) e ausência de melhoria em 14,7% (7/58). Já no que se refere à hipocaliemia, verificou-se cura em 35,3% (12/34), controlo sem suplementação de comprimidos de KCl em 52,9% e necessidade de suplementos em 11,8%. A mediana do tempo de seguimento situou-se nos 2,5 anos (1-5,3), variando de 0-18 anos.



**Tabela 3**

Orientação terapêutica e seguimento dos doentes com hiperaldosteronismo primário

	n	%
<b>Tratamento</b>		
Suplementação com KCl (prévio ao tratamento) (n = 50)	19	38
Dose KCl, mg/dia (prévio ao tratamento) (n = 19) (med[AIQ])	2.400 (1.800-3.600)	
Tratamento (n = 48)		
Cirúrgico (laparoscopia)	28	58,3
Médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides	20	41,7
Complicações pós-operatórias (n = 21)		
Hemorragia	1	4,8
Anatomia patológica		
Adenoma	23	92
Hiperplasia	2	8
Aldosterona sérica pós-operatório, ng/dL (n = 14) (med[AIQ])	7,7 (2,8-15,3)	
<b>Seguimento</b>		
Follow-up HTA (n = 58)		
Curada	17	31,3
Melhorada	25	54,2
Sem alterações	7	14,6
Follow-up hipocaliemia (n = 34)		
Curada	12	35,3
Controlada sem suplementos	18	52,9
Controlada com suplementos	4	11,8

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; Md: mediana.

#### Tratamento médico versus tratamento cirúrgico

De seguida, procedeu-se a uma análise comparativa entre os doentes orientados para tratamento cirúrgico e aqueles medicados com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides (tabelas 4 e 5).

A prevalência do sexo feminino no grupo orientado para tratamento cirúrgico foi significativamente superior do que no grupo orientado para tratamento médico (78,6 versus 50%,  $p=0,038$ ). Verificou-se uma tendência estatisticamente significativa para idade de diagnóstico mais elevada no grupo de doentes orientado para tratamento médico ( $54,2 \pm 15,8$  anos versus  $47,5 \pm 9,3$  anos,  $p=0,074$ ), não havendo diferenças estatisticamente significativas

entre os grupos relativamente à idade de diagnóstico da HTA. Por outro lado, a duração da HTA aquando do diagnóstico do HPA foi significativamente superior no grupo orientado para tratamento médico (14 [10-21,5] anos versus 8 [4-13] anos,  $p=0,002$ ).

Relativamente à forma de apresentação, constatou-se que a HTA foi significativamente mais prevalente no grupo orientado para tratamento cirúrgico (85,2 versus 42,1%,  $p=0,002$ ) e uma maior proporção destes doentes estava sob fármacos anti-hipertensores ao diagnóstico (100 versus 75%,  $p=0,009$ ).

O doseamento de creatinina ao diagnóstico foi tendencialmente superior no grupo orientado para tratamento médico (0,89 [0,7-1,8] mg/dL versus 0,72 [0,6-0,8] mg/dL,  $p=0,059$ ). As dimensões do nódulo foram significativamente superiores no grupo submetido a tratamento cirúrgico (1,8 [1,5-2,4] cm versus 1,5 [1,0-1,8] cm,  $p=0,022$ ).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente a outras formas de apresentação, doenças associadas e antecedentes familiares, doseamentos laboratoriais, dose de suplementação com cloreto de potássio, número de anti-hipertensores e testes diagnósticos.

No que concerne ao seguimento, a análise inferencial revelou que aqueles submetidos a adrenalectomia apresentaram tendência para melhores resultados quanto à cura ou melhoria da HTA (92,6 versus 70,6%,  $p=0,089$ ), não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto ao seguimento da hipocaliemia.

#### Discussão

Nos últimos 20 anos, o HAP passou de uma causa rara de HTA (<1%) à causa mais prevalente de HTA secundária (4,3-9,5%)<sup>3</sup>. Este aumento de prevalência está associado ao uso sistemático da relação aldosterona/renina no rastreio de HAP em doentes com HTA versus o rastreio limitado aos casos com hipocaliemia<sup>7</sup>. Num estudo feito em 5 centros de referência mundial, onde foram incluídos 1.671 casos de HAP, a prevalência de HAP aumentou entre 5-15 vezes, enquanto a prevalência dos casos com hipocaliemia diminuiu de 66-98% para 21-37%<sup>2</sup>.

O presente estudo foi baseado na primeira recolha nacional de casos de HAP em 9 centros de referência de patologia endocrinológica. A necessidade do uso de prova confirmatória para

**Tabela 4**

Estudo comparativo das variáveis sociodemográficas e apresentação do hiperaldosteronismo primário, de acordo com tratamento instituído

	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	p
<b>Sexo</b>			<b>0,038</b>
Feminino	10 (50)	22 (78,6)	
Masculino	10 (50)	4 (21,4)	
Idade diagnóstico HAP (média ± DP)	54,2 ± 15,8	47,5 ± 9,3	0,074
<b>Apresentação/antecedentes</b>			
Incidentaloma	3 (15,8)	1 (3,7)	0,292*
HTA	8 (42,1)	23 (85,2)	<b>0,002</b>
Idade diagnóstico HTA (média ± DP)	43,1 ± 9,8	38,1 ± 9,1	0,113
Duração HTA ao diagnóstico (med[AIQ])	14 (10-21,5)	8 (4-13)	<b>0,002</b>
Hipocaliemia	8 (42,1)	8 (29,6)	0,382
Evento vascular	1 (5,3)	0	0,413*
DCV associadas	5 (27,8)	3 (10,7)	0,232*
DRC	2 (11,1)	0	0,148*
RP hipertensiva	0	2 (11,8)	1,000*
Anti-hipertensores ao diagnóstico	15 (75)	28 (100)	<b>0,009*</b>
Antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides ao diagnóstico	1 (6,7)	6 (28,6)	0,200*
HTA resistente	2 (13,3)	7 (33,3)	0,172
História familiar DCV	3 (17,6)	0	0,055
História familiar HTA	4 (23,5)	7 (26,9)	1,000

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. AIQ: amplitude interquartil; DCV: doenças cardiovasculares; DRC: doença renal crónica; Md: mediana; RP: retinopatia.

Considerou-se haver significância estatística para valores de  $p < 0,05$  (assinalado a negrito).

\* Teste exato de Fisher.

**Tabela 5**  
Estudo comparativo dos exames complementares de diagnóstico, necessidade de suplementação com potássio e seguimento de acordo com tratamento instituído

	Tratamento médico	Tratamento cirúrgico	p
<i>Diagnóstico – laboratorial</i>			
Aldosterona sérica, ng/dL (med[AIQ])	28 (22-61)	38 (22-52)	0,594
Aldosteronúria, mcg/24 h (med[AIQ])	42 (23-70)	48 (38-85)	0,536
ARP, ng/mL/h (med[AIQ])	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,3)	0,902
Rácio aldosterona/ARP (med[AIQ])	267,5 (84,0-375,0)	92,1 (68,0-306,0)	0,573
K <sup>+</sup> sérico, mmol/L (média ± DP)	3,1 ± 0,6	3,0 ± 0,6	0,457
Creatinina (mg/dL) (med[AIQ])	0,89 (0,7-0,9)	0,72 (0,6-0,8)	<b>0,059</b>
Prova postural sugestiva APA	3 (50)	7 (87,5)	0,245*
<i>Diagnóstico – imagem</i>			
Estudo imagiológico			
Adenoma	17 (85)	26 (92,9)	a
Hiperplasia	1 (5)	0	
Normal	2 (10)	0	
Outro	0	2 (7,1)	
Localização lesão no estudo imagiológico			
SR Esquerda	5 (27,8)	10 (35,7)	0,139
SR Direita	9 (50)	17 (60,7)	
Bilateral	4 (22,2)	1 (3,6)	
Dimensões nódulo (cm) (med[AIQ])	1,5 (1,0-1,8)	1,8 (1,5-2,4)	<b>0,022</b>
Fixação cintigrafia iodocolesterol			
Sem captação	4 (66,7)	0	a
SR Direita	1 (16,7)	5 (83,3)	
SR Esquerda	0	1 (16,7)	
Bilateral	1 (16,7)	0	
<i>Tratamento</i>			
Suplementação com KCl (prévio ao tratamento)	6 (33,3)	13 (59,1)	0,105
Dose KCl, mg/dia (prévio tratamento) (med[AIQ])	2.700 (1.800-4.200)	2.400 (1.800-3.000)	0,701
<i>Seguimento</i>			
HTA			
Curada ou melhorada	12 (70,6)	25 (92,6)	0,089
Sem alterações	5 (29,4)	2 (7,4)	
Hipocaliemia			
Curada ou controlada s/suplemen.	13 (86,7)	15 (88,2)	1,000
Controlada com suplementos	2 (13,3)	2 (11,8)	

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. a: nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao qui-quadrado ou ao teste exato de Fisher; AIQ: amplitude interquartil; KCl: cloreto de potássio; Md: mediana; SR: suprarrenal. Considerou-se haver significância estatística para valores de  $p < 0,05$  (assinalado a negrito).

\* Teste exato de Fisher.

confirmação de HAP, apesar da exclusão de 36 casos (36% dos casos recolhidos de HAP), tem a vantagem de evitar o sobrediagnóstico e tornar o estudo comparável com a literatura internacional, nomeadamente com os estudos de Mulatero et al., com 1.671 casos incluídos<sup>2</sup>; de Rossi et al., com 126 casos<sup>8</sup>; de Reincke et al., com 337 casos<sup>9</sup>, e Mulatero et al., com 270 casos<sup>10</sup>. Relativamente às séries citadas, a prevalência de casos no sexo feminino foi superior (65,1 versus 40-43%), devendo-se esta diferença provavelmente ao menor número de casos na nossa amostra. Os resultados obtidos relativamente à idade de diagnóstico ( $52,1 \pm 13,1$  anos) e duração de HTA (9,9 anos), apesar de aparentemente elevados face a uma causa de hipertensão secundária, são comparáveis à literatura internacional (idade de diagnóstico entre  $44 \pm 8,5$  e  $61 \pm 13$  anos e duração da HTA até diagnóstico entre 5-12 anos). Relativamente à presença de DCV ao diagnóstico, observou-se uma prevalência global de 17,5%. Estes resultados são equiparáveis aos estudos de Rossi et al.<sup>8</sup> e Mulatero et al.<sup>10</sup>, nos quais a prevalência ao diagnóstico de DCV variou entre 15,5-16,3%. Apesar de a recolha ter sido realizada em 9 centros nacionais, apenas foram incluídos 63 casos, o que sugere subdiagnóstico deste entidade face à prevalência esperada de HTA secundária.

A presença de hipocaliemia em 32,8% dos casos foi um resultado expectável, atendendo à prevalência recentemente reportada de 21-37% na série de Mulatero et al.<sup>2</sup> e 30% no estudo PA Prevalence in Hypertensives (PAPY)<sup>8</sup>. De referir que a proporção de aldosteronomas nestes estudos varia de 28-50%. No entanto, a prevalência de hipocaliemia reportada neste estudo (doentes 1997-2015) é inferior às das séries cujo período de estudo é representado de forma

significativa pela década de 1990, nomeadamente prevalência de hipocaliemia de 56,1% no registo Conn alemão<sup>11</sup> e 66-98% no grupo pré-rácio aldosterona/renina do estudo de Mulatero et al.<sup>2</sup>.

#### Estudo confirmatório

A escolha do estudo confirmatório de HAP varia consoante a experiência de cada centro; no entanto, a prova confirmatória utilizada na grande maioria dos casos foi a infusão salina (91,7%). Nesta prova, o doseamento de aldosterona às 4 horas foi superior a 10 ng/dL em 84,4% dos casos. Os restantes casos apresentaram valores de aldosterona entre 5-10 ng/dL, correspondendo provavelmente a casos de hiperplasia bilateral (não sendo possível confirmar a etiologia, dado que nenhum foi submetido a cirurgia ou cateterismo eficaz).

#### Estudo do subtipo do hiperaldosteronismo primário

Para o estudo do subtipo do HAP, o cateterismo das veias suprarrenais foi realizado em 14% dos casos (9 procedimentos em 3 centros), significativamente abaixo dos resultados publicados em coortes internacionais (32-88%)<sup>8,10</sup>. Esta baixa percentagem de realização, e a respetiva baixa eficácia (11%), reflete a reduzida experiência dos centros e condiciona a deteção eficaz de aldosteronomas. Neste contexto, 55% dos centros recorreram ao iodocolesterol (22,2% dos casos), com fixação unilateral em 64,3% e ausência de fixação em 28,6%. Estes últimos verificaram-se em nódulos acima da resolução anatómica do método (nódulos entre

1,5-1,8 cm)<sup>12</sup>. Globalmente, observou-se concordância com a TC em 50%, e entre a fixação unilateral e a presença de adenoma após adrenalectomia em 83%. A baixa concordância entre os resultados anatómicos em TC e a captação pelo iodocolesterol pode dever-se a falsos negativos secundários a incidentalomas detetados em TC. Relativamente à elevada concordância com os resultados cirúrgicos, o baixo número de exames realizados (14) associado ao reduzido número de adrenalectomias (28) e cateterismo das veias suprarenais (9) inviabiliza uma extrapolação face aos 63 casos. De salientar ainda que a cintigrafia com iodocolesterol (NP59) apresenta na literatura internacional limitações crescentes em adenomas inferiores a 15 mm, não trazendo informação completar a TC/RMN, os quais apresentam limitações de deteção para adenomas < 10 mm. No presente estudo, a prevalência de aldosteronoma foi superior à de hiperplasia bilateral, o que não se encontra de acordo com a literatura internacional. Os casos de hiperplasia bilateral cursam com fenótipos mais atenuados, nomeadamente com níveis de HTA mais baixos e menor prevalência de hipocaliemia. Este fator associado à utilização de prova confirmatória como critério de inclusão e ainda à ausência de cateterismo eficaz poderá ter excluído do estudo vários casos de hiperplasia.

#### *Tratamento médico versus tratamento cirúrgico*

No presente estudo verificou-se que a via de abordagem cirúrgica foi a laparoscópica em todos os doentes e foram descritas complicações pós-operatórias em apenas um caso (hemorragia). Quando comparada com a adrenalectomia por laparotomia, a adrenalectomia laparoscópica associa-se a uma menor taxa de complicações e a uma menor duração do internamento hospitalar, sendo, por isso, o procedimento de eleição<sup>1,13</sup>.

Na análise comparativa entre doentes submetidos a tratamento médico e cirúrgico, constatou-se que nos últimos a prevalência de mulheres era superior ( $p=0,038$ ), a idade era tendencialmente inferior ( $p=0,074$ ) e observou-se maior prevalência de HTA na apresentação ( $p=0,002$ ). Estes dados poder-se-ão justificar pelo facto de o grupo com tratamento cirúrgico possuir uma maior proporção de casos com aldosteronoma, os quais estão associados a hipertensão mais severa, ao sexo feminino e a idades mais jovens, que a hiperplasia adrenal bilateral<sup>14,15</sup>. Efetivamente, todos os doentes orientados para adrenalectomia estavam medicados com anti-hipertensores ao diagnóstico.

Relativamente à duração da HTA, verificou-se que doentes orientados para tratamento médico apresentavam HTA há significativamente mais tempo que doentes orientados para tratamento cirúrgico. No mesmo grupo, os valores de creatinina foram tendencialmente mais elevados. Provavelmente, esta maior latência no diagnóstico do hiperaldosteronismo conduziu a complicações renais que se traduzem por elevação dos valores de creatinina e que também podem justificar o pior desfecho, neste grupo, no que concerne ao seguimento da HTA. A literatura corrobora o referido, na medida em que descreve a associação entre hiperaldosteronismo com elevado tempo de evolução e DRC<sup>16</sup>. Da mesma forma, o tratamento cirúrgico em doentes com aldosteronoma parece ser mais eficaz (versus médico) no controlo tensional<sup>15</sup>.

Apesar de estar descrito que a HTA melhora em todos os casos dos doentes com aldosteronoma submetidos a cirurgia e que cura em 30-60% a longo prazo<sup>1</sup>, neste estudo verificou-se que permaneceu sem alterações em 7,4% dos casos (cura em 55,6%, melhoria em 37%). De referir que foi considerado como critério de melhoria da HTA a diminuição do número de fármacos, mas os valores tensionais não foram incluídos no estudo e poderão existir casos de melhoria do controlo tensional com manutenção do número de fármacos. Estes 7,4% (2 casos) poderão ainda corresponder a casos interpretados como eventuais aldosteronomas e orientados

para cirurgia nesse contexto, mas corresponderem a hiperplasias adrenais bilaterais. Em casos de hiperplasia adrenal bilateral orientados para cirurgia, a taxa de cura da HTA descrita na literatura é de apenas 19%<sup>1</sup>. Hartmann et al., numa coorte de doentes submetido a adrenalectomia por HAP, descreveram um efeito positivo da adrenalectomia na HTA em 82% dos doentes<sup>17</sup>. A hipertensão persistente após a adrenalectomia relaciona-se com história familiar de HTA, utilização de pelo menos 2 anti-hipertensores previamente à cirurgia, idade mais avançada, níveis de creatinina mais elevados e maior duração da hipertensão<sup>1,18,19</sup>. Os motivos mais frequentemente apontados para a persistência da HTA após a adrenalectomia são a coexistência de HTA essencial e idade mais avançada e/ou maior duração da HTA<sup>15</sup>. Efetuou-se uma subanálise dos doentes submetidos a cirurgia e estas associações não foram encontradas, resultados estes provavelmente condicionados pelo número de casos disponível.

Relativamente à hipocaliemia, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (2 casos em cada grupo com necessidade de suplementação). Esta semelhança entre os grupos poder-se-á justificar pelo facto de a adrenalectomia resultar em normalização da hipocaliemia em teoricamente todos os doentes com aldosteronoma<sup>14</sup> e o tratamento médico com antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides habitualmente também resolver as alterações do ionograma nos doentes com HAP<sup>15</sup>.

#### *Limitações do estudo*

Este estudo constituiu o primeiro estudo nacional de HAP, sendo um estudo multicêntrico com inclusão de dezenas de doentes de 9 hospitais, de norte a sul do país. Permitiu conhecer melhor a realidade portuguesa, mostrando pontos a melhorar na abordagem a estes doentes e, por isso, pode contribuir para aprimorar os cuidados futuramente prestados. Apesar disso, apresenta algumas limitações que devem ser referidas. Trata-se de um estudo retrospectivo, com todas as limitações associadas; muitos doentes foram excluídos por falta de prova confirmatória; houve vários investigadores na colheita de dados e, portanto, poderá haver viés aquando deste procedimento, e, apesar de se tratar de um estudo multicêntrico, houve poucos casos incluídos atendendo à prevalência estimada desta patologia. Pretendia-se que todos os doentes com diagnóstico de HAP seguidos nos referidos hospitais fossem incluídos, porém, é provável que não existam bases de dados de patologia suprarenal atualizadas na maioria dos hospitais, e que os casos incluídos reflitam, efetivamente, os doentes diagnosticados em cada serviço. Também por identificar esta limitação, esta primeira colheita nacional revela-se extremamente importante, sendo fundamental otimizar esforços no sentido de maximizar colheitas de dados e organizar bases de dados futuras.

Em conclusão, este estudo alerta para a necessidade de maior conhecimento desta entidade nosológica, permitindo não só o seu diagnóstico, mas também o seu tratamento de forma mais célere. Os autores gostariam de sublinhar o facto de cerca de 20% dos doentes em estudo apresentarem DCV estabelecida aquando do diagnóstico do HAP. Este dado é de extrema importância, uma vez que os eventos cardiovasculares associam-se a maior risco de mortalidade<sup>20</sup>. Este estudo mostra, também, o efeito benéfico do tratamento, quer médico quer cirúrgico, na HTA, contribuindo consequentemente para a diminuição desse risco. Destaca-se, assim, a importância do correto diagnóstico e tratamento destes doentes. Por fim, atendendo por um lado à dificuldade técnica da execução do cateterismo das veias suprarenais e à sua importância clínica por outro, os autores gostariam de destacar a importância de se implementar um centro nacional para a realização deste procedimento. O alargamento do presente estudo a outros centros possibilitará aumentar

a amostragem e, porventura, contribuir para esclarecer algumas das questões aqui levantadas.

### Responsabilidades éticas

**Proteção de pessoas e animais.** Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

**Confidencialidade dos dados.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

**Direito à privacidade e consentimento escrito.** Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

### Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### Bibliografia

- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266–81.
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–50.
- Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies – a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012;44(3):157–62.
- Pimenta E, Gordon RD, Ahmed AH, Cowley D, Leano R, Marwick TH, et al. Cardiac dimensions are largely determined by salt in patients with primary aldosteronism: Results of a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2813–20.
- 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(8):1243–8.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, Chiuch A, Baroselli S, Lapenna R, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):80–5.
- Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1366–71.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293–3000, 5.
- Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: The German Conn's registry. *Hypertension.* 2012;60(3):618–24.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4826–33.
- Born-Fronsberg E, Reincke M, Rump LC, Hahner S, Diederich S, Lorenz R, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: Results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1125–30.
- Kloos RT, Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Korobkin M, Thompson NW. Diagnostic dilemma of small incidentally discovered adrenal masses: Role for 131I-6beta-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy. *World J Surg.* 1997;21(1):36–40.
- Jacobsen NE, Campbell JB, Hobart MG. Laparoscopic versus open adrenalectomy for surgical adrenal disease. *Can J Urol.* 2003;10(5):1995–9.
- Young WF. Endocrine Hypertension. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* Thirteenth edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 556–88.
- Carey RM, Padiá SH. Primary Mineralocorticoid Excess Disorders and Hypertension. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology Adult and Pediatric.* Seventh edition Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1871–91.
- Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, et al. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1593–8.
- Hartmann I, Grepl M, Vidlar A, Smakal O, Vaclavik J, Frysak Z, et al. Outcomes of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism—a single centre experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(4):583–90.
- Sawaka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Int Med.* 2001;135:258–61.
- Citton M, Viel G, Rossi GP, Mantero F, Nitti D, Iacobone M. Outcome of surgical treatment of primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(3):325–31.
- Catena C, Colussi G, Sechi LA. Treatment of Primary Aldosteronism and Organ Protection. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:597247.