**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

NAYARA ROSSI DIAS ROSA ASSUNÇÃO

**AVALIAÇÃO DA PREDIÇÃO DA LATERALIDADE NO
HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO PELA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA**

Ribeirão Preto

2020

NAYARA ROSSI DIAS ROSA ASSUNÇÃO

**AVALIAÇÃO DA PREDIÇÃO DA LATERALIDADE NO
HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO PELA TOMOGRAFIA
COMPUTADORIZADA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Mestre pelo programa
de Mestrado Profissional em Ciências das Imagens
e Física Médica.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Assunção, Nayara Rossi Dias Rosa

Avaliação da predição da lateralidade no hiperaldosteronismo primário pela tomografia computadorizada/ Nayara Rossi Dias Rosa Assunção, Orientador: Valdair Francisco Muglia.

– Ribeirão Preto, 2020.

35 páginas, x 2 gráficos, x 4 Figuras, x 7 Tabelas.

Dissertação de mestrado profissional (Programa Ciências das Imagens e Física Médica – Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

1) Hiperaldosteronismo primário; 2) Lateralidade; 3) Tomografia Computadorizada.

FOLHA DE APROVAÇÃO

NAYARA ROSSI DIAS ROSA ASSUNÇÃO

Avaliação da predição da lateralidade no hiperaldosteronismo primário pela tomografia computadorizada.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em __/__/__

Banca examinadora:

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu marido, por toda compreensão durante esta jornada e por entender as privações de momentos da minha companhia e atenção, sempre me apoiando e estimulando frente aos inúmeros obstáculos enfrentados.

Agradeço aos professores, em especial meu orientador Valdair Francisco Muglia, pela paciência e dedicação, o que fez, por muitas vezes deixar de lado momentos de descanso para me ajudar e orientar.

A minha amiga e companheira de laudos, Thaísa, por ter me encorajado e ter sido apoio, durante esses últimos anos.

A colega Luciana Patrício, que me ajudou em todos momentos de dúvidas, ao longo da confecção deste projeto, minha eterna gratidão.

Ao meu filho Antônio, que ainda não entende e tampouco sabe o que está acontecendo, mas já se mostrou companheiro durante a minha ausência, por ele tive forças para concluir esse sonho.

Por fim, agradeço a Deus e Nossa Senhora por terem me abençoado, sem essa força divina, nenhuma conquista seria possível.

RESUMO

Assunção, NRDA. Avaliação da predição da lateralidade no hiperaldosteronismo primário pela tomografia computadorizada. Dissertação de mestrado profissional. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: Hiperaldosteronismo primário (HP) é um grupo de desordens em que a produção de aldosterona está inapropriadamente elevada, cursando com supressão de renina plasmática, hipocalemia e hipertensão arterial. O HP pode ser causado por um adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia idiopática bilateral, sendo estes os subtipos mais comuns. Após o diagnóstico clinicolaboratorial do HP, o paciente deverá realizar tomografia computadorizada (TC) e se necessário, cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA) para classificar os subtipos. **Objetivo:** Avaliar a predição de lateralidade no hiperaldosteronismo primário, através dos resultados da tomografia computadorizada, bem como avaliar a concordância entre observadores com diferentes anos de experiência em diagnóstico por imagem. **Materiais e Métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com HP confirmados através de critérios clínicos e laboratoriais, que realizaram tomografia computadorizada anterior ao tratamento definitivo, entre os anos de 2007 e 2019. As imagens foram analisadas por dois médicos radiologistas, com concordância inter-observador para caracterização dos achados tomográficos, após utilização do teste de kappa de 0,77. **Resultados:** Do número total de pacientes avaliados 53, 15 (28,3%) foram excluídos da amostra por motivos que impediam confirmação da lateralidade, com 38 remanescentes (71,6%). Ao analisarmos a concordância entre a TC e a lateralização final, observamos que em 33/38 casos a TC foi concordante com a determinação da lateralização (86,6%), sendo 5 casos discordantes, (13,4%), já o cateterismo venoso, a concordância foi de 8 em 11 casos (72,7%) e 3 foram discordantes (27,3%). **Conclusão:** Os achados tomográficos das adrenais teve alto índice de concordância com a lateralidade final, demonstrada pela combinação dos padrões de referência, como cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais, cirurgia e melhora clínica, afirmando sua importância na predição da lateralidade do hiperaldosteronismo primário.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo primário; lateralidade; Tomografia Computadorizada.

ABSTRACT

Assunção, NRDR, Master's degree (or thesis). Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Evaluation of prediction of laterality in primary hyperaldosteronism by computed tomography.

Introduction: Primary hyperaldosteronism (PH) is a group of disorders in which the production of aldosterone is inappropriately elevated, leading to suppression of plasma renin, hypokalemia and arterial hypertension. PH can be caused by an aldosterone-producing adenoma or bilateral idiopathic hyperplasia, these being the most common subtypes. After clinical and laboratory diagnosis of PH, the patient must undergo computed tomography (CT) and, if necessary, bilateral selective adrenal vein catheterization (CSA) to classify the subtypes. **Objective:** To evaluate the prediction of laterality in primary hyperaldosteronism, through the results of computed tomography, as well as to assess the agreement between observers with different years of experience in diagnostic imaging. **Materials and Methods:** Retrospective study of patients with PH confirmed by clinical and laboratory criteria, who underwent computed tomography prior to definitive treatment, between the years 2007 and 2019. The images were analyzed by two radiologists, with inter-observer agreement for characterization of tomographic findings, after using the 0.77 kappa test. **Results:** Of the total number of patients evaluated 53, 15 (28.3%) were excluded from the sample for reasons that prevented confirmation of laterality, with 38 remaining (71,6%). When analyzing the agreement between the CT and the final lateralization, we observed that in 33/38 cases, the CT was in agreement with the determination of the lateralization (86.6%), with 5 discordant cases (13.4%), as well as the catheterization the agreement was 8 in 11 cases (72.7%) and 3 were discordant (27.3%). **Conclusion:** The tomographic findings of the adrenals had a high level of agreement with the final laterality, demonstrated by the combination of reference, such as bilateral selective adrenal vein catheterization, surgery and clinical improvement, affirming its importance in predicting the laterality of primary hyperaldosteronism.

Keywords: Primary hyperaldosteronism; laterality; Computed tomography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APA: Adenoma produtor de aldosterona

CCIFM: Centro de Ciências das Imagens e Física Médica

CEP: comitê de ética e pesquisa.

CSA: Cateterismo Seletivo Adrenal (CSA)

HAI: Hiperaldosteronismo idiopático

HCFMRP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HP: Hiperaldosteronismo primário

PACS: Picture and Archiving Communications System

RM: Ressonância Magnética

TC: Tomografia computadorizada

UH: Unidades de Hounsfield

USP: Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da interpretação dos resultados do Cateterismo Seletivo Adrenal (CSA).	17
Figura 2. Algoritmo para indicação e realização cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA).	18
Figura 3. TC adrenal, com cortes axiais e sem contraste, de um adenoma unilateral	19
Figura 4. TC adrenal, com cortes axiais e sem contraste, de hiperplasia macronodular	19

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Concordância entre a lateralização pela TC e lateralização final.	27
Gráfico 2: Concordância entre a lateralização pelo CSA e lateralização final.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela padrão de referência para comprovação da lateralidade.	20
Tabela 2. Tabela achados na tomografia computadorizada (TC) versus lateralidade	22
Tabela 3. Tabela com aspectos de imagem na tomografia computadorizada (TC) versus lateralização final	23
Tabela 4. Tabela da lateralização na tomografia computadorizada (TC) versus lateralização final.	24
Tabela 5. Tabela da lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA) versus lateralização final.	25
Tabela 6. Tabela do aspecto de imagem na Tomografia computadorizada e sua correlação com a lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA).	26
Tabela 7. Tabela da lateralização na Tomografia computadorizada e sua correlação com a lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA).	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Principal.....	14
2.2 Secundários.....	14
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1 Tipo de estudo	15
3.2 Local do estudo.....	15
3.3 Comitê de ética	15
3.4 Coleta de dados	15
3.5 Seleção dos pacientes	15
3.6 Critérios de inclusão e exclusão	16
3.6.1 Critérios de inclusão	16
3.6.2 Critérios de exclusão:.....	16
3.7 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais.....	16
3.7.1 Algoritmo para indicação do Cateterismo Bilateral Seletivo Das Veias Adrenais (CSA)	17
3.8 Análise das imagens:.....	18
3.9 Comprovação da lateralidade.....	20
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
5 RESULTADOS	22
6 DISCUSSÃO.....	29
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HP) é uma das causas corrigíveis mais comuns de hipertensão secundária, frequentemente não diagnosticada e não tratada. Pacientes com HP apresentam classicamente hipertensão de difícil controle, associada à hipocalemia (1). Geralmente o diagnóstico ocorre na faixa etária, entre 20 e 60 anos, não existindo um fenótipo clínico confiável para orientar quais pacientes devam ser rastreados (1,8).

Dos vários subtipos de hiperaldosteronismo primário, o adenoma produtor de aldosterona (APA) e a hiperplasia adrenal bilateral, também conhecida como hiperaldosteronismo idiopático (HAI), são responsáveis por mais de 95% de todos os casos, a hiperplasia adrenal primária e o hiperaldosteronismo familiar fazem parte do diagnóstico diferencial, porém menos comum.

Após o estabelecimento bioquímico do diagnóstico de HP, recomenda-se a imagem transversal das glândulas suprarrenais com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para classificar o seu subtipo (1,3,6), o que é fundamental para programar a terapêutica. A TC é realizada com protocolo padrão de cortes finos (1,25-3,0 mm), utilizando a fase pré-contraste de 1 e 15 minutos, através das glândulas adrenais (6,8).

O tratamento adequado depende do diagnóstico diferencial correto (2,3). A etiologia do hiperaldosteronismo primário em um paciente hipertenso definirá a terapia direcionada, como adrenalectomia laparoscópica unilateral para adenoma produtor de aldosterona ou terapia medicamentosa para hiperaldosteronismo idiopático. A maioria dos pacientes diagnosticados com APA, após adrenalectomia, não tem mais necessidade de medicação anti-hipertensiva ou melhoram significativamente o controle dos níveis pressóricos (2,4,6).

Já o papel do cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA) na diferenciação de adenoma produtor de aldosterona e hiperaldosteronismo idiopático é controverso. O CSA foi inicialmente descrito na década de 1960 e parecia ser útil no delineamento do HP, principalmente quando a suspeita bioquímica era forte e a imagem radiológica negativa, contudo as dificuldades técnicas do método, bem como possíveis complicações durante o procedimento, trouxeram alguns aspectos relevantes em relação a sua superioridade quando comparado a demais métodos de imagem, com destaque a TC. Porém, vários estudos abordaram que o cateterismo seletivo adrenal, realizado por equipe médica treinada adequadamente, a chance de falhas e complicações diminuem, estabelecendo o assim como padrão-ouro na determinação da etiologia do HP (2,6,8,9).

2 OBJETIVOS

2.1 Principal

Avaliar a predição de lateralidade no HP, através dos achados da TC inicial.

2.2 Secundários

Comparar a concordância inter-observador dos leitores com anos de experiência diferentes em diagnóstico por imagem, dos achados de TC.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, realizado em uma única instituição.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3.3 Comitê de ética

Este projeto segue a resolução CNS 466/12 e foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), com CAAE: 28609520.0.0000.5440. Também foi encaminhado ao CEP, documento em anexo, solicitando a dispensa da necessidade do termo de consentimento, visto que se trata de estudo retrospectivo e o presente trabalho não alterará, de forma alguma, a conduta já tomada frente ao quadro do paciente. Os dados foram obtidos através de exames prévios, realizados pelos pacientes. Ressaltamos ainda, que foram tomadas medidas para que se preserve o anonimato absoluto das informações dos pacientes.

3.4 Coleta de dados

Os dados clínicos e laboratoriais foram colhidos a partir do Sistema de Informações Hospitalares. As imagens de Tomografia Computadorizada foram obtidas a partir do PACS (*Picture and Archiving Communications System*) do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), onde estão armazenadas.

3.5 Seleção dos pacientes

Inicialmente, foram identificados 53 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de HP e que haviam realizado estudo com imagem de TC anterior ao tratamento definitivo, no serviço HCFMRP-USP, entre os anos de 2007 a 2019.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram eliminados, no total 15 pacientes, destes por imagens inadequadas, que perderam seguimento clínico, vieram a óbito, não haviam realizado toda investigação até a conclusão do estudo e pacientes que realizaram o cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA), porém não apresentaram melhora clínica ou apresentaram resultados inconclusivos pelo método.

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

3.6.1 Critérios de inclusão

a) Pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de hiperaldosteronismo primário, entre os anos de 2007 a 2019, com um exame de imagem de tomografia computadorizada realizada no HCFMRP-USP, utilizando protocolo padrão de cortes finos (1,25-3,0 mm), com a fase pré-contraste de 1 e 15 minutos, através das glândulas adrenais.

3.6.2 Critérios de exclusão:

- a) Pacientes com imagem que não seguiram o padrão pré-estabelecido (cortes espessos), n=1.
 - Para o cálculo da verificação da lateralidade do cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA) e compor o grupo dos pacientes com avaliação da lateralidade, adicionamos os seguintes critérios de exclusão:
- b) Pacientes que não mantiveram seguimento clínico, n=1.
- c) Pacientes que vieram a óbito, n=1.
- d) Pacientes que não haviam realizado toda a investigação, até a conclusão do estudo, n=2.
- e) Pacientes que não tiveram melhora clínica, n=10, destes 3 não realizaram o CSA e 7 pacientes o realizaram, com resultados inconclusivos.

3.7 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os parâmetros clínicos, informações acerca da evolução dos pacientes e interpretação dos resultados do cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA) (Figura 1), foram coletados e avaliados por um médico com especialização em endocrinologia e metabologia, através do prontuário eletrônico da instituição.

Foram analisados e coletados os dados: (1) idade, (2) sexo, (3) ano do diagnóstico (4) dados do cateterismo seletivo adrenal e (5) dados laboratoriais, que incluíram potássio, aldosterona basal e renina.

Figura 1. Fluxograma da interpretação dos resultados do Cateterismo Seletivo Adrenal (CSA).

3.7.1 Algoritmo para indicação do Cateterismo Bilateral Seletivo Das Veias Adrenais (CSA)

A equipe de endocrinologia e metabologia deste serviço, dispõem de um protocolo (Figura 2) para indicação de cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA), este último, realizado por radiologista intervencionista com 9 anos de experiência.

Figura 2. Algoritmo para indicação e realização cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA).

Fonte: Adaptado The Endocrine Society's Clinical Guideline-2016.

3.8 Análise das imagens:

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados em aparelhos Phillips Brilliance de 16 canais e Toshiba de 128 canais, seguindo protocolo padrão de cortes finos (1,25-3,0 mm), com a fase pré-contraste de 1 e 15 minutos, através das glândulas adrenais.

As imagens de TC foram analisadas por dois médicos radiologistas, com 4 e 21 anos de experiência, independentes e cegos em relação as informações clínicas e laboratoriais. Para análise utilizou-se o software visualizador Horos, versão 1.1.7, classificando a glândula adrenal em normal, adenoma unilateral, adenoma bilateral e hiperplasia. O adenoma, segundo algoritmo utilizado pelo *American College of Radiology*, se define como uma massa adrenal sólida, geralmente de dimensões > 1 cm no seu maior eixo, com densidade variável, sendo os ricos em lipídeos, com densidade média < 10 UH. A hiperplasia foi definida como espessamento da porção (perna) lateral ou medial > 0,7 cm (11). Para o presente estudo, as hiperplasias simples e macronodular foram agrupadas.

Figura 3. TC adrenal, com cortes axiais e sem contraste, de um adenoma unilateral

Paciente sexo masculino, 32 anos, com diagnóstico clinicolaboratorial de HP realiza tomografia computadorizada da adrenal sem contraste e com cortes axiais, evidenciando imagens com nódulo na glândula adrenal esquerda, medindo 0,7 cm no maior eixo e 16 UH, com confirmação anatomopatológica de adenoma unilateral.

Figura 4. TC adrenal, com cortes axiais e sem contraste, de hiperplasia macronodular

Paciente sexo masculino, 47 anos, em tratamento para HP e tomografia computadorizada da adrenal com cortes axiais, evidenciando nódulos bilaterais, com densidade média de 20 UH e diagnóstico radiológico de hiperplasia macronodular.

3.9 Comprovação da lateralidade

No presente estudo, foram utilizados 4 padrões de referência, com situações distintas para a comprovação da lateralidade, em um número total de pacientes (n=38). Destacando como padrão de referência, o cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA), cirurgia e melhora clínica (Tabela 1).

Consideramos a comprovação da lateralidade através do CSA, quando o índice de seletividade, for maior que 3 ou em caso de falha na cateterização da veia adrenal direita o índice de supressão contralateral, for menor que 0,5 ou maior que 5,5. Para melhora clínica, a redução em 50% do número de drogas anti-hipertensivas em uso e para cirurgia, o aspecto confirmatório no anatomopatológico.

Tabela 1. Tabela padrão de referência para comprovação da lateralidade.

PADRÃO DE REFERÊNCIA	N (%)
Coleta Venosa + Cirurgia +Melhora Clínica	7 (13,5%)
Cirurgia + Melhora Clínica	17 (32,7%)
Coleta venosa + Melhora Clínica	9 (17,3%)
Melhora Clínica	6 (11,5%)

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram realizadas usando o Stata versão 14.1 (College Station, TX). O valor de $p < 0,05$ foi definido, neste estudo, como nível de corte para significância estatística.

A descrição de variáveis categóricas foi feita pela demonstração de proporções e respectivos intervalos de confiança.

A avaliação da significância da diferença entre a predição da lateralidade pela TC e pelo CSA foi realizada pelo teste do Qui-quadrado.

A concordância interobservador foi calculada pelo método descrito por Cohen e os respectivos valores para sua interpretação, são: kappa entre 0,0 - 2,0, concordância fraca; entre 0,21-0,40, razoável; entre 0,41-0,60, moderada; entre 0,61 e 0,80 ótima e; entre 0,81-1,0 concordância quase perfeita.

5 RESULTADOS

Da lista inicial de 53 pacientes com diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, um foi excluído do estudo e dos remanescentes, 26 (50,0%) foram do gênero masculino e 26 (50,0%) do gênero feminino, com idade média de 33,3 anos, variando entre 15 e 76 anos.

Do número total de pacientes avaliados, 15 (28,3%) foram excluídos da amostra por motivos que impediam confirmação da lateralidade, com 38 remanescentes (71,6%). Dentre os pacientes incluídos para avaliação da lateralidade (n=38), os dados de imagem encontrados foram 9 (23,1%) pacientes com estudo tomográfico sem alteração de adrenais, 22 (57,8%) com adenoma unilateral, 3 (7,7%) com adenoma bilateral e 4 (10,2%) hiperplasia. Em relação a lateralização, quando definida pela TC, os achados foram divididos em 4 (10,3%) á direita, 19 (51,3%) á esquerda, 11 (28,2%) bilaterais e 4 (10,3%) indeterminado.

Observou-se como etiologia principal o adenoma, sendo 25 casos (65,8%) e hiperplasia com 13 casos (34,2%). Considerando os pacientes que não puderam ter a comprovação da lateralização, observamos na tomografia computadorizada, que 10 estavam com exames normais, 1 com adenoma unilateral e 2 com hiperplasia, totalizando 13 pacientes (Tabela 2). Para este estudo, foi interpretado os achados normais na TC, como hiperplasia bilateral, devido a melhora clínica do paciente.

Tabela 2. Tabela achados na tomografia computadorizada (TC) versus lateralidade inconclusiva.

ACHADOS TC

	Normal	Adenoma unilateral	Hiperplasia	Total
Lateralização inconclusiva	10	1	2	13

Em relação ao aspecto de imagem encontrados na tomografia computadorizada e a comprovação da lateralidade final, incluindo o cateterismo seletivo adrenal (CSA), cirurgia e melhora clínica, observamos que quando a TC foi normal, comprovou-se a bilateralidade em 9 pacientes; quando o achado foi de adenoma unilateral, na TC, 4 foram lateralizados á direita, 17 á esquerda e 1 bilateral; para o achado tomográfico de adenoma bilateral, observou-se lateralização à direita em 2 casos e 1 bilateral em um caso e por fim; quando o achado tomográfico foi de hiperplasia, definiu-se 2 casos com etiologia bilateral, porém dois casos com

lateralização á direita, estes dois últimos o achado tomográfico foi de hiperplasia macronodular (Tabela 3).

Tabela 3. Tabela com aspectos de imagem na tomografia computadorizada (TC) versus lateralização final.

COMPROVAÇÃO LATERALIDADE

Aspecto de imagem TC	Direita	Esquerda	Bilateral	Total
Normal	0	0	9	9
Adenoma unilateral	4	17	1	22
Adenoma bilateral	2	0	1	3
Hiperplasia	2	0	2	4
Total	8	17	13	38

Estabelecendo um parâmetro comparativo entre a lateralização pela TC e a lateralização final, foram encontrados 4 achados á direita, com respectiva comprovação da lateralidade do mesmo lado, 19 achados tomográficos á esquerda, com comprovação da lateralidade para este lado de 17 casos e 2 com comprovação bilateral, e 15 casos com achados tomográficos bilaterais, com comprovação da lateralidade em 4 casos á direita e 11 bilaterais (Tabela 4).

Tabela 4. Tabela da lateralização na tomografia computadorizada (TC) versus lateralização final.

COMPROVAÇÃO LATERALIDADE

Lateralização TC	Direita	Esquerda	Bilateral	Total
Direita	4	0	0	4
Esquerda	0	17	2	19
Bilateral	4	0	11	15
Total	8	17	13	38

Dentre os critérios para indicação e realização do cateterismo seletivo adrenal (CSA) da amostra total, 24 (46,1%) pacientes realizaram o procedimento, destes obtivemos como resultado 2 (8,3%) com lateralização á direita, 4 (16,7%) lateralizados á esquerda, 5 (20,8%) bilaterais e 13 (54,2%) indeterminados.

Quando comparamos a lateralização do CSA com a comprovação da lateralidade final, utilizando como padrão-ouro a cirurgia e melhora clínica, encontramos 2 casos com lateralização á direita, sendo 1 com comprovação á direita e 1 á esquerda; 4 casos com lateralização á esquerda, sendo 2 comprovados á direita e 2 á esquerda; 5 casos com lateralização bilateral, todos com respectiva confirmação bilateral e; 6 casos inconclusivos, porém com 1 caso confirmado á direita, 1 á esquerda e 4 bilaterais (Tabela 5).

Tabela 5. Tabela da lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA) versus lateralização final.

COMPROVAÇÃO LATERALIDADE

Lateralização CSA	Direita	Esquerda	Bilateral	Total
Direita	1	1	0	2
Esquerda	2	2	0	4
Bilateral	0	0	5	5
Inconclusivo	1	1	4	6
Total	4	4	9	17

Ao estabelecer um estudo comparativo dos achados de imagem da tomografia computadorizada e os resultados da lateralização através do cateterismo seletivo adrenal (CSA), verificamos que, em 7 casos de adrenais de padrão normal pela TC, 3 confirmaram lateralização e 4 permaneceram inconclusivos pela avaliação do CSA; dos 6 adenomas unilaterais analisados pela TC, 4 confirmaram lateralização e 2 permaneceram inconclusivos; dos dois casos de adenomas bilaterais documentados na TC, 2 tiveram lateralização demonstrada pelo CSA e; dos 2 casos de hiperplasia à TC, em um houve lateralização a direita e no outro o CSA demonstrou bilateralidade (Tabela 6).

Tabela 6. Tabela do aspecto de imagem na Tomografia computadorizada e sua correlação com a lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA).

LATERALIZAÇÃO CSA

Aspecto de imagem TC	Direita	Esquerda	Bilateral	Inconclusivo	Total
Normal	0	0	3	4	7
Adenoma unilateral	1	2	1	2	6
Adenoma bilateral	0	2	0	0	2
Hiperplasia	1	0	1	0	2
Total	2	4	5	6	17

Ainda, quando comparamos a lateralização definida após análises dos achados de TC com o resultado do CSA, podemos observar neste estudo, que os casos de maior concordância ocorreram para os achados indicativos de bilateralização à TC, enquanto os casos de lateralização a direita ou à esquerda, foram concordantes em menos da metade deles (3/8 casos). Quatro casos de bilateralização, um de lateralização a direita e outro de lateralização à esquerda pela CSA, foram considerados inconclusivos na TC (Tabela 7).

Tabela 7. Tabela da lateralização na Tomografia computadorizada e sua correlação com a lateralização do cateterismo seletivo adrenal (CSA).

LATERALIZAÇÃO CSA

LateralizaçãoTC	Direita	Esquerda	Bilateral	Total
Direita	1	1	0	2
Esquerda	2	2	0	4
Bilateral	0	0	5	5
Inconclusivo	1	1	4	6
Total	4	4	9	17

Quando analisamos a concordância entre a TC e a lateralização final, observamos que em 33/38 casos a TC foi concordante com a determinação da lateralização (86,6%), sendo 5 casos discordantes, 13,4% (gráfico 1). Para o cateterismo, a concordância foi de 8 em 11 casos (72,7%) e 3 foram discordantes (27,3%) (gráfico 2).

Gráfico 1: Concordância entre a lateralização pela TC e lateralização final.

Gráfico 2: Concordância entre a lateralização pelo CSA e lateralização final.

Quando comparamos a capacidade preditiva da TC e da CSA para lateralização final, pelo teste do Qui-quadrado (86,6% vs 72,7%), não houve diferença estatisticamente significativa, $p=0,96$.

Em relação a concordância inter-observador, para caracterização dos achados tomográficos, após utilização do teste de kappa, obtivemos um coeficiente de concordância de 0,77, caracterizando ótima concordância

6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a TC das adrenais teve alto índice de concordância com a lateralidade final, demonstrada pela combinação dos padrões de referência, como cateterismo venoso, cirurgia e melhora clínica, sendo concordante em 33(86,8%) dos pacientes e discordante em apenas 5 (13,2%). A maior proporção de acertos foi nos casos de doença adrenal unilateral, na maioria dos casos comprovada também através de cirurgia e estudo anatomopatológico, achado coincidente com a literatura disponível na área (1,8). No entanto, o alto índice de concordância global situa-se acima da média observada na literatura (1,2,4,6,7,8,9,13,16,21). Alguns fatores podem ser citados para explicar este achado. Em alguns estudos da literatura, as imagens tomográficas foram obtidas com equipamentos convencionais e com helicoidais simples (18,19) enquanto em nosso estudo utilizamos tomógrafos multidetectores de 16 e 80 fileiras de detectores, o que certamente proporciona imagens de maior resolução espacial e de contraste. Por outro lado, pela instituição ser centro terciário de referência em endocrinopatias, toda equipe multidisciplinar, envolvida no atendimento a estes pacientes, acaba se diferenciando e adquirindo grande experiência na avaliação de patologias adrenais, incluindo os radiologistas e sua abordagem diagnóstica pela tomografia.

Outro dado importante para reforçar o papel relevante da TC, descrito neste estudo foi a interpretação dos seus achados. Em nosso estudo, as imagens tomográficas foram analisadas por dois médicos radiologistas independentes e com diferentes tempos de atuação na área. Mesmo assim, houve uma importante concordância inter-observador, com coeficiente de kappa de 0,77, indicando ótima concordância, muito próxima do valor de 0,81, nível de corte para definir concordância quase perfeita.

Em nosso estudo, os pacientes com tomografia com adrenais sem alterações ao método, foram considerados sugestivos de HAI com hiperplasia bilateral, para os casos em que o CSA não foi realizado e quando houve melhora clínica. Esta premissa baseou-se na fisiopatologia da HAI e na melhora clínica após o tratamento indicado para este caso.

Dos vários subtipos conhecidos de hiperaldosteronismo primário (HP), o hiperaldosteronismo idiopático (HAI) é o subtipo mais comum, representando cerca de 60% dos casos, seguido dos adenomas produtores de aldosterona (APAs), responsáveis pelos 40% restantes (3,5,6). Em nosso estudo, com 52 casos de HP do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto, e mais especificamente, nos 38 casos em que a lateralidade pode ser comprovada, os APAs foram diagnosticados em 25 casos (65,8%) e hiperaldosteronismo idiopático em 13 (34,2%), número diverso da literatura. Esta discrepância

é um achado divergente da maioria dos estudos da literatura (3,5,6) e pode indicar que o hiperaldosteronismo idiopático provavelmente seja subdiagnosticado em nossa instituição. Ressalte-se, porém que este número é concordante com o estudo de Madson et. Al, também um estudo nacional, indicando que o fenômeno é nacional e pode estar relacionado ao quadro clínico do HP, em que a hipocalcemia é frequentemente interpretada como decorrente do uso de diurético para controle hipertensivo (9).

Inicialmente todos os pacientes com diagnóstico de HP desta amostra, tiveram indicações clínicas para o seu rastreamento e testes confirmatórios utilizando a dosagem de aldosterona e renina, com posterior diferenciação dos subtipos, utilizando os aspectos de imagem tomografia computadorizada e o cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA).

Em relação ao CSA, esta técnica é considerada por muitos autores e alguns *guidelines* internacionais como o método-ouro para determinação da lateralidade no hiperaldosteronismo primário (1,3,9). Uma primeira limitação deste método é a complexidade de sua realização, sendo restrita a centros com radiologia intervencionista bem desenvolvida, dada a dificuldade técnica de colher sangue de veias de calibre reduzido, principalmente a direita, cujo ângulo de entrada na veia renal ipsilateral, torna seu cateterismo seletivo muito difícil. Em nosso estudo, a concordância da lateralização demonstrada pelo cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais (CSA) e a lateralidade final, observamos nos 11 pacientes que tiveram sucesso no procedimento, 8 (72,7%), concordantes e 3 discordantes (27,3%). Aqui, alguns fatores podem ser aventados para o desempenho aquém do observado. Primeiro, como para qualquer método, há uma curva de aprendizado, necessária para o domínio da técnica. Em nossa instituição, o responsável por este procedimento, apesar de um tempo maior como radiologista intervencionista, começou a realizar estes procedimentos há apenas 4 anos. Isto reafirma a importância da equipe médica treinada adequadamente, para chances de falhas e complicações diminuírem (2,6). Do total de 17 pacientes que realizaram o procedimento, 6 (35,2%) deles foram inconclusivos, uma taxa ligeiramente superior a média da literatura entre 25-30% de taxa de insucesso para o cateterismo seletivo (9,13). Esta dificuldade técnica, associada a casos de falha na determinação da lateralização pela CSA tem motivado alguns autores a questionar o uso do cateterismo como método-ouro para determinação da lateralidade no HP. Em nosso estudo, estes pacientes foram considerados como um viés de referência, para baixo, da capacidade de predição da lateralidade pelo CSA.

Embora tenhamos observados diferença entre a taxa de concordância da TC e do CSA com a lateralidade final, esta diferença pode não ser estatisticamente significativa devido ao

reduzido número de casos, principalmente os que tiveram CSA conclusivo, para efetiva comparação com o padrão de referência. De todo modo, é importante ressaltar, neste estudo, a significativa capacidade preditiva da tomografia computadorizada na lateralização do hiperaldosteronismo primário, principalmente em pacientes com idade inferior a 35 anos e doença adrenal unilateral documentada (1,3).

Algumas limitações estão presentes em nosso estudo. A sua natureza retrospectiva está intrinsecamente associada à um maior número de vieses. O uso com parcimônia de critérios de inclusão e exclusão objetiva reduzir esta chance. O reduzido número de pacientes em que conseguimos a comprovação da lateralidade também, em certo grau, pode limitar o peso dos resultados aqui descritos. Porém, há que se considerar que o hiperaldosteronismo primário é doença relativamente rara e o número de casos dos estudos na área também é baixo, por este motivo, exceto em alguns trabalhos, muitas vezes, multicêntricos.

7 CONCLUSÃO

Os achados tomográficos das adrenais teve alto índice de concordância com a lateralidade final, demonstrada pela combinação dos padrões de referência, como cateterismo bilateral seletivo das veias adrenais, cirurgia e melhora clínica, afirmando sua importância na predição da lateralidade do hiperaldosteronismo primário.

REFERÊNCIAS

1. LIM, Vivien et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 8, p. 2712-2719, 2014.
2. DEKKERS, Tanja et al. A pedunculated aldosterone-producing adenoma drained by an extra vein causing puzzling results of adrenal vein sampling. **CHALLENGING ASPECTS OF PRIMARY ALDOSTERONISM**, p. 189, 2018.
3. FUNDER, John W. et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 5, p. 1889-1916, 2016.
4. LADURNER, Roland et al. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. **European journal of clinical investigation**, v. 47, n. 5, p. 372-377, 2017.
5. MAGILL, Steven B. et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 1066-1071, 2001.
6. PIRVU, Augustin et al. Is adrenal venous sampling mandatory before surgical decision in case of primary hyperaldosteronism?. **World journal of surgery**, v. 38, n. 7, p. 1749-1754, 2014.
7. ZARNEGAR, Rasa et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy?. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 19, n. 1, p. 66-71, 2008.
8. YOUNG JR, W. F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. **Journal of internal medicine**, v. 285, n. 2, p. 126-148, 2019.
9. STOWASSER, Michael et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 2, n. 3, p. 156-169, 2001.
10. HANNEMANN, A.; WALLASCHOFSKI, H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. **Hormone and Metabolic Research**, v. 44, n. 03, p. 157-162, 2012.
11. PLOUIN, Pierre-Francois; AMAR, Laurence; CHATELLIER, Gilles. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 4, p. 774-777, 2004.
12. SCHNELLER, Julia et al. Linear and volumetric evaluation of the adrenal gland—MDCT-based measurements of the adrenals. **Academic radiology**, v. 21, n. 11, p. 1465-1474, 2014.

13. FUNDER, John W. et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 5, p. 1889-1916, 2016.
14. ROSSI, Gian Paolo et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. **Journal of hypertension**, v. 25, n. 7, p. 1433-1442, 2007.
15. DEKKERS, Tanja et al. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 4, n. 9, p. 739-746, 2016.
16. ROSSI, Gian Paolo et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 97, n. 5, p. 1606-1614, 2012.
17. BURGESS, Ellen D. et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. **Clinical therapeutics**, v. 25, n. 9, p. 2388-2404, 2003.
18. MIYAKE, Hidetoshi et al. Differential diagnosis between nonhyperfunctioning adenoma and adrenal metastasis on adrenocortical scintigraphy. **Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi. Nippon acta radiologica**, v. 50, n. 7, p. 816-822, 1990.
19. STRUNK, H. et al. Computerized tomography findings in hormonally inactive adrenal gland tumors. **Rontgen-Blatter; Zeitschrift fur Rontgen-Technik und medizinisch-wissenschaftliche Photographie**, v. 43, n. 7, p. 305-311, 1990.
20. HARVEY, Adrian et al. Modification of the protocol for selective adrenal venous sampling results in both a significant increase in the accuracy and necessity of the procedure in the management of patients with primary hyperaldosteronism. **Surgery**, v. 152, n. 4, p. 643-651, 2012.
21. STEICHEN, Olivier et al. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. **Hormone and Metabolic Research**, v. 44, n. 03, p. 221-227, 2012.
22. KEMPERS, Marlies JE et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 5, p. 329-337, 2009.
23. SATOH, F. et al. 8D. 04: clinical benefits of administering super-selective segmental adrenal venous sampling and performing adrenal sparing surgery in the patients with primary aldosteronism. **Journal of hypertension**, v. 33, p. e114-e114, 2015.
24. KLINE, G. A. et al. Despite limited specificity, computed tomography predicts lateralization and clinical outcome in primary aldosteronism. **World journal of surgery**, v. 38, n. 11, p. 2855-2862, 2014.
25. CARR, Caitlin E. et al. Comparison of sequential versus simultaneous methods of adrenal

- venous sampling. **Journal of vascular and interventional radiology**, v. 15, n. 11, p. 1245-3, 2004.
26. LETHIELLEUX, Gaëlle et al. Influence of diagnostic criteria on the interpretation of adrenal vein sampling. **Hypertension**, v. 65, n. 4, p. 849-854, 2015.
 27. GOUPIL, Rémi et al. Does concomitant autonomous adrenal cortisol overproduction have the potential to confound the interpretation of adrenal venous sampling in primary aldosteronism?. **Clinical endocrinology**, v. 83, n. 4, p. 456-461, 2015.
 28. ISHIDOYA, Shigeto et al. Single-center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. **Urology**, v. 78, n. 1, p. 68-73, 2011.
 29. HARVEY, Adrian; KLINE, Gregory; PASIEKA, Janice L. Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: comparison of radiographic with biochemical success and the clinical decision-making with "less than ideal" testing. **Surgery**, v. 140, n. 6, p. 847-855, 2006.
 30. NOVITSKY, Yuri W. et al. Clinical outcomes of laparoscopic adrenalectomy for lateralizing nodular hyperplasia. **Surgery**, v. 138, n. 6, p. 1009-1017, 2005.
 31. SUKOR, Norlela et al. Role of unilateral adrenalectomy in bilateral primary aldosteronism: a 22-year single center experience. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2437-2445, 2009.
 32. GEISINGER, Michael A. et al. Primary hyperaldosteronism: comparison of CT, adrenal venography, and venous sampling. **American journal of roentgenology**, v. 141, n. 2, p. 299-302, 1983.