IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DOS HORMÔNIOS RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) EM PACIENTES HIPERTENSOS

Andréa de Almeida Bragança Seabra[1]

RESUMO

A identificação correta de pacientes hipertensos que apresentam alguma forma de hipertensão é de alta importância, já que muitos deles podem ser tratados e, eventualmente, curados, se identificados, num período em que, ainda, as complicações dela advindas podem ser evitadas.

Com isso o objetivo desta apresentação concentrar-se-á mais na dinâmica de abordagem diagnóstica, destacando a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona nas formas mais comuns e importantes de hipertensão arterial, sem detalhamento de formas mais raras que podem ser encontradas em livros textos apropriados.

1 – Introdução

Semelhante a outras áreas de medicina clínica, o estudo de hipertensão arterial tem sido beneficiado com o desenvolvimento de novos métodos e técnicas diagnósticas, que permitiram a definição de sua importância, particularmente em relação à sua prevalência, etiologias diversas e sua morbi-mortalidade.

O Hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma das formas mais comuns de hipertensão secundária e também é a causa mais freqüente de hipertensão mineralocorticóide-dependente (HMC). Apenas 5% dos pacientes hipertensos possuem hipertensão secundária, e portanto passível de cura, sendo que a maioria das causas secundárias são devidas às doenças adrenais (1). Os adenomas produtores de aldosterona (APA), e as hiperplasias adrenais bilaterais (HAB), também chamadas de hiperaldosteronismo idiopático, são as formas mais comuns de HAP (2-5).

Uma das abordagens mais promissoras para o manejo bem-sucedido da hipertensão é o advento da classe dos antagonistas seletivos dos receptores AT1(um exemplo

---

[1] Curso: Graduada em Biomedicina-UCG -Go/2001. Pós-Graduação em Hormônios – Academia de Ciências e Tecnologia-AC&T-São José do Rio Preto-SP/ 2011

de receptor de membrana, que é a proteína responsável pela interação da Angiotensina II com suas células alvo, dentro do sistema renina angiotensina aldosterona) e o AT2 entre os agentes anti-hipertensivos. Por dirigir-se especificamente ao estágio final crítico da cascata de renina-angiotensina, o antagonista do receptor AT1 promete prover:

• Eficácia comparável ou superior a outros agentes anti-hipertensivos predominantes;

• Tolerabilidade isenta de muitos dos efeitos colaterais característicos de outras classes de drogas anti-hipertensivas;

• Potencial para proteção do órgão-alvo, juntamente com redução de mortalidade e morbidade.

3 – Objetivo

Este trabalho tem como finalidade efetuar uma revisão bibliográfica sobre a abordagem diagnóstica de hipertensão arterial, destacando a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona, nas formas mais comuns e importantes de hipertensão arterial.

4 – Revisão da Literatura

4.1.O Sistema renina-angiotensina

Na visão clássica, o sistema renina-angiotensina (SRA) age endocrinamente, sendo que a renina (enzima liberada pelo aparelho justaglomerular renal) cliva o angiotensinogênio (globulina liberada pelo fígado) em angiotensina I (um decapeptídeo) que por sua vez é clivada em angiotensina II pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). Esta enzima está presente na superfície vascular e tem como seu principal ponto anatomofuncional o leito vascular pulmonar, o qual recebe 100% do débito cardíaco (Peach, 1977).

Na visão moderna o sistema renina-angiotensina é o principal agente regulador da pressão arterial basal sendo composto por peptídeos vasoativos com ações hipertensivas e anti-hipertensivas que agem de modo endócrino, parácrino e autócrino (Simões-e-Silva e cols, 1997; Santos e cols, 2000).

Este sistema tem mostrado ter participação no surgimento de doenças cardiovasculares como a hipertensão, doenças coronarianas, miocardites e insuficiência cardíaca (Dostal e cols, 1999).

Os dois principais peptídeos ativos deste sistema são a angiotensina-II (Ang-II) e angiotensina (1-7), os quais exercem ações, na maioria das vezes, antagônicas sobre a saúde cardiovascular (Machado e cols, 2000), podendo exercer papel fundamental no surgimento da hipertensão essencial (Benter e cols, 1995). (figura 1).

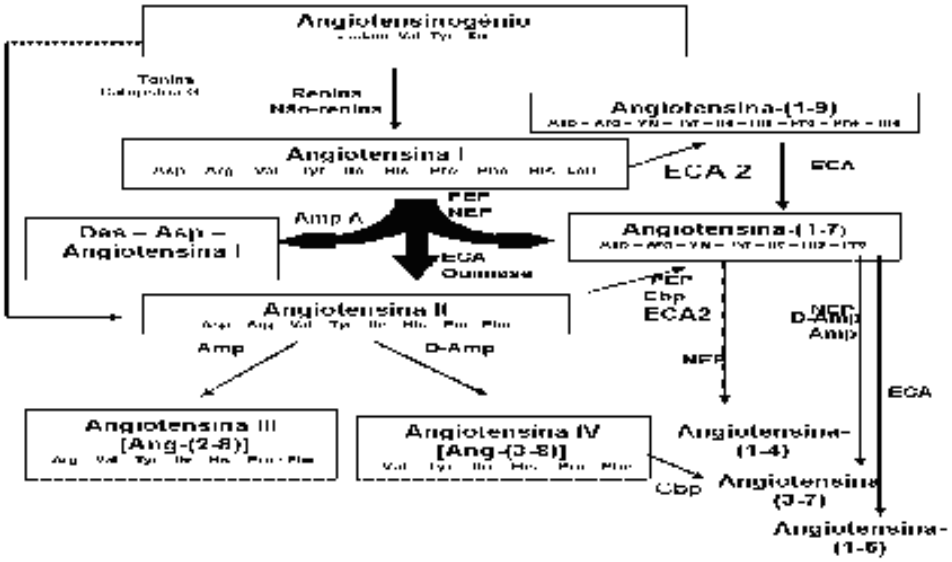

Figura 1. Ilustração simplificada da cascata proteolítica de formação e de degradação dos principais peptídeos angiotensinérgicos biologicamente ativos. ECA – enzima conversora de angiotensina (2); Amp A – aminopeptidase A, Amp – aminopeptidase, Cbp – carboxipeptidase, D-Amp – Dipeptidil-aminopeptidase, NEP – endopeptidase neutra; PCP – prolil carboxipeptidase; PEP – Prolil endopeptidase

A Ang II, peptídeo classicamente conhecido deste sistema, promove ações hipertensivas nos diferentes sistemas fisiológicos. Nos estudos de Bono e cols, (1962) a infusão endovenosa deste peptídeo em indivíduos normotensos sadios promoveu aumento na pressão arterial de repouso, sendo este aumento 50 vezes maior que o mesmo experimento com infusão de noradrenalina.

Recentemente tem se mostrado que o papel da Ang II no controle da pressão arterial é o resultado da interação deste peptídeo com os diversos sistemas fisiológicos. No sistema nervoso central a Ang II estimula a área rostral ventrolateral do bulbo (área pressora) (Andreatta e cols, 1988) e facilita a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas exercendo uma comunicação de feedback positivo entre sistema nervoso simpático

e sistema renina-angiotensina, sendo que estas ações se reforçam mutuamente (Fagard e cols, 1984).

A Ang II aumenta o volume sanguíneo de três formas:

1-estimula a hipófise posterior a liberar ADH, que atua nos túbulos distais via receptor V2 reabsorvendo água, e, além disso, é um potente vasoconstritor via receptor V1 .

2- estimula a liberação aldosterona na zona glomerulosa renal.

3-interfere no comportamento atuando no órgão subfornical aumentando o apetite por sódio e água (Ferrario e cols, 1988). Nos tecidos periféricos a Ang II promove redução da sensibilidade dos barorreceptores, o que reduz a eficácia no controle da variação da pressão arterial a cada ciclo cardíaco (Oparil e cols, 1988). Em adição, promove vasoconstrição potente e proliferação endotelial (Machado e cols, 2000).

A Ang-(1-7) é um outro produto final do sistema renina-angiotensina, que, na maioria das vezes, exerce ações antagônicas à Ang II (Santos e cols, 2000; Ferrario e cols, 1997). A Ang-(1-7) aumenta a sensibilidade do barorreceptor (Campagnole-Santos e cols, 1992) e potencializa o efeito vasodilatador da bradicinina (Paula e cols, 1995; Abbas e cols, 1997; Fernandes e cols, 2001) e do óxido nítrico (Porsti e cols, 1994; Brosnihan e cols, 1996; Machado e cols, 2001; Heitsch e cols, 2001).

A administração de bloqueadores do sistema renina-angiotensina tem sido utilizada no combate à hipertensão e às doenças cardiovasculares associadas (Campbell, 2002), sendo os de maior relevância: 1-os inibidores da ECA, reduzindo a conversão de angiotensina I em ang-II e 2-os antagonistas do receptor AT1 da Ang II, diminuindo as ações hipertensivas deste peptídeo (Iyer e cols, 1998). Em adição, a utilização dos inibores da ECA (Fernandes e cols, 2005) e antagonistas da Ang II, via receptor AT1 (Iyer e cols, 1998) aumentam as concentrações plasmática de Ang-(1-7) otimizando assim seus efeitos cardioprotetores, tais como redução da degradação da Ang-(1-7) em angiotensina-(1-5) (Chappell e cols, 1998) e degradação da bradicinina (Fernandes e cols, 2005), pois tanto a Ang-(1-7) (Ferrario e cols, 1998; Yamada e cols, 1998) como a bradicinina (Chappell e cols, 1998) são inativadas pela ECA.

Recentemente, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi descrita na literatura como a principal enzima capaz de clivar a Ang II em Ang-(1-7) e clivar a ang-I em ang-1-9 e, finalmente, em Ang-(1-7). (Donoghue e cols, 2000; Eriksson e cols, 2002; Vickers e cols, 2002; Crackower e cols, 2002; Campbell , 2003).

4.2. Sistema renina-angiotensina e o coração

O principal motivo do estudo da formação local dos componentes do sistema renina-angiotensina e seus receptores no coração pode estar relacionado ao fato de que a Ang II pode promover danos ao tecido cardíaco sem exercer seus efeitos clássicos de elevação na pressão arterial sistêmica (Mazzolai e cols, 1998). Animais transgênicos que super expressam o receptor AT1 no coração exibem uma significativa hipertrofia cardíaca falecendo após alguns dias (Hoffman e cols, 1996). Além disso, nos estudos de Kang e cols, (1999) animais que expressam angiotensinogênio exclusivamente no fígado e cérebro desenvolvem hipertensão sem apresentar alterações na estrutura cardíaca.

Alguns estudos mostram que o tecido cardíaco tem uma alta eficiência em captar da circulação as enzimas e os demais componentes do sistema renina-angiotensina.

A renina, por exemplo, parece ser facilmente captada na circulação coronariana (Muller e cols, 1998). Entretanto, diversos estudos mostram a presença de um sistema renina-angiotensina local no coração (Campbell, 1987; Lindpainter e cols, 1990; Schunkert e cols, 1990). Estudos mostram que a síntese de renina no coração está aumentada em condições patológicas como no infarto do miocárdio (Clausmeyer e cols, 2000). A descoberta de outras enzimas no coração, como as quinases, que convertem a angiotensina I diretamente em Ang II, representa uma via alternativa da ECA presente neste órgão. Esta via alternativa parece ser importante para indivíduos que utilizam inibidores da ECA, pois a disponibilidade de Ang II no coração parece ser essencial para formação da Ang-(1-7).

Os estudos de Zisman e cols,(2003) em coração intacto de humanos mostraram que ocorre uma menor formação de Ang-(1-7) devido a uma menor disponibilidade de Ang II. Portanto, a ECA 2 parece utilizar principalmente a Ang II como substrato para formação de Ang-(1-7) no coração (Donoghue e cols, 2000; Tipnis e cols, 2000).

4.3. Angiotensina II e o coração

O potente efeito proliferativo da Ang II foi descrito por Schelling e cols, (1979) que mostraram um aumento brusco na proliferação de células de linhagem na presença de Ang II. Este efeito proliferativo, no entanto, foi completamente abolido na presença de um antagonista inespecífico da Ang II, saralasin. No coração a Ang II estimula o crescimento de células musculares lisas em cultura (Kato e cols, 1991), aumenta a proliferação do fibroblasto

(Crabos e cols, 1994; Sun e cols, 1997; Kawano e cols, 2000; Gonzalez e cols, 2002; Shivakumar e cols, 2003) e promove a hipertrofia dos miócitos (Sadoshima & Izumo, 1993).

Além disso, a Ang II promove vasoconstrição coronariana, participando assim no processo de arritmia cardíaca (Ferreira e cols, 2001).

As ações da Ang II são mediadas pelos receptores AT1 e AT2, os quais foram descritos como receptores com sete domínios transmembrana, acoplados à proteína G (Kim & Iwao, 2000). Via receptor AT1, a Ang II contribui diretamente para os efeitos deletérios no remodelamento cardíaco tendo papel importante no processo de hipertrofia (Senbonmatsu, 2003), arritmias (Ferreira e cols, 2001) e fibrose (Sadoshima e cols, 1993; Brilla e cols, 1994). Via receptor AT2 a Ang II promove efeitos antagônicos como vasodilatação (Tsutsumi e cols, 1999), inibição da proliferação celular induzida pela estimulação dos receptores AT1 e indução de apoptose (Stoll e cols, 1995; Tanaka e cols, 1995), sendo que estes efeitos parecem ser mediados pela formação de cininas, NO e GMPc (Tsutsumi et al., 1999). Entretanto os efeitos da Ang II via receptor AT2 ainda são controversos.

4.4. Angiotensina-(1-7) e o coração

A síntese local de Ang-(1-7) no coração foi primeiramente detectada em cães após isquemia aguda do miocárdio (Santos e cols, 1990). Desta forma, surgiam as primeiras evidências de que o dano tecidual cardíaco é um estímulo para formação local de um sistema contrarregulatório mediado pela Ang-(1-7), sendo a ECA 2 a principal enzima envolvida na formação deste peptídeo no coração (Crackower e cols, 2002).

Desde então, diversos estudos têm mostrado que, além de inibir o efeito pressor sistêmico, a Ang-(1-7) inibe os efeitos deletérios locais da Ang II. A ação local da Ang-(1-7) especificamente no coração tem sido proposta em diversos trabalhos. Dentre estes, recentemente Grobe e cols, (2006) mostraram que a Ang-(1-7) previne o surgimento de fibrose cardíaca sem alteração dos níveis pressóricos sistêmico de ratos hipertensos.

Sendo assim, o coração tem sido considerado um dos principais alvos de estudo das ações da Ang-(1-7). A Ang-(1-7) diminui a duração do período de isquemia durante a reperfusão do miocárdio após o colabamento da coronária esquerda e melhora a contratilidade cardíaca nestas condições (Ferreira e cols, 2001; Santos e cols, 2004). Loot e cols, (2002) mostraram que após o infarto do miocárdio a infusão crônica de Ang-(1-7) por 8 semanas atenuou o processo de falência cardíaca e melhorou a função endotelial aórtica em ratos. Animais trangênicos que super expressam Ang-(1-7) tinham os níveis plasmáticos deste

peptídeo aumentados em 2,5 vezes e apresentaram melhora significativa de todos os parâmetros da função cardíaca após a isquemia aguda do miocárdio (Santos e cols, 2004). Os mecanismos pelos quais a Ang-(1-7) antagoniza as ações da Ang II ainda não estão estabelecidos.

Os poucos estudos da literatura sugerem que este peptídeo exerce este papel cardioprotetor por diferentes mecanismos que envolvem: potencialização da vasodilatação coronariana via bradicinina e óxido nítrico (Brosnihan e cols, 1996), redução das concentrações de Ang II no miocárdio (Mendes e cols, 2005), down-regulation dos receptores AT1 e redução de sua expressão gênica (Clark e cols, 2001).

Conclusão:

A AII possui diversas e complexas atuações farmacológicas contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão e de suas complicações. É um potente vasoconstrictor que exerce uma resposta pressórica sobre os vasos arteriais, causando elevações agudas da pressão arterial. A AII também influencia a hemodinâmica renal por meio de diversos mecanismos distintos, incluindo o aumento da reabsorção de sódio e água por meio da estimulação da absorção tubular renal de sódio e da estimulação da produção de aldosterona e vasopressina9.

Segundo observações a elevação da pressão arterial, na hipertensão grave, se deve ao aumento de atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e retenção renal de sódio e água.

Referências:

CARVALHO JGR de. **Hipertensão arterial secundária**. Medicina, Ribeirão Preto, 29: 220-231, abr./set. 1996.

FARDELLA, C.E, MOSSO L, GOMEZ-SANCHEZ C, et al. **Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives:** prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1863-7.

JÚNIOR, Armando Miguel. **Sistema renina-angiotensina-aldosterona**. Disponível em: http:// www.medicina geriatrica.com.br

MONEVA MH, GOMEZ-SANCHEZ CE. **Pathophysiology of adrenal hypertension.** Semin Nephrol 2002; 22:44-53.

PHILLIPS JL, Walther MM, Pezzullo JC, et al. **Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma.** J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:4526-33.

SODRÉ, Renato Silva. **A prevenção e o tratamento da hipertersão arterial**. Disponível em http://www.fmrp.usp.br/revista/1996/vol29n2e3/hipertensão

PARANOTO, Daniel; CAETANO S. de Carli, CAVAGNOLI, Melissa, Clayton L.D. Macedo, Luis A. Zanettini, Vitor F. Biasin. . **Desequilibrio-do-Hormonio-Angiotensinogênico-e-Hipertensão.** Disponível em: http://www.boehringer-ingelheim.com.br arquivos/micardis_ monografia atualizada06032003.pdf

ZINET, Carlos Roberto. Potencialização e vasodilatação. **Revista da AMRIGS,** Volume 48 No 1: 1 - 72 / Janeiro - Março 2004. BL ISSN 0102 – 2105

Endereço para correspondência:
Andréa de Almeida Bragança Seabra
Av. Adelina Alves Vilela nº22 Jd. Primavera
CEP: 75524-680 Itumbiara-Go
E-mail:aabseabra@yahoo.com.br