

Sistema Renal e sua Influência no Controle em Longo Prazo da Pressão Arterial

The Influence of the Renal System in the Long-term Control of Blood Pressure

Anderson Martelli^{a*}

^aFaculdade Mogiana do Estado de São Paulo, Curso de Educação Física, SP, Brasil

*E-mail: martelli@fcm.unicamp.br

Recebido: 13 de fevereiro de 2012; Aceito: 2 de maio de 2012

Resumo

Os seres vivos são dotados de inúmeros sistemas biológicos para a manutenção da homeostase da pressão arterial. Esses sistemas são compostos por um conjunto de substâncias que permitem ao indivíduo responder a variações do meio interno ou a estímulos externos. A hipertensão arterial é considerada hoje um dos principais fatores de risco para a morbidade e mortalidade cardiovascular. A elevação da pressão arterial gera aumento proporcional na excreção urinária de sódio e água denominada pressão de natriurese. A presente revisão faz uma abordagem relevante sobre o sistema renal no controle em longo prazo da pressão arterial, descrevendo o mecanismo de natriurese pressórica, que corrige integralmente qualquer variação da pressão e as células juxtaglomerulares, que focam o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), considerado um dos principais sistemas na regulação da pressão arterial e na homeostase eletrolítica. A pesquisa foi realizada a partir da revisão bibliográfica, sendo consultados artigos científicos localizados nas bases de dados Medline, Scielo e Lilacs publicados até 2010, utilizando como descritores: natriurese, pressão arterial, hipertensão arterial, SRAA e, adicionalmente, consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre o controle da pressão arterial em longo prazo. Os critérios de inclusão foram artigos clínicos e de revisão que abordavam o tema. A regulação em longo prazo está diretamente associada a homeostase do volume extracelular, o qual é determinado pelo conteúdo de sódio, sendo o sistema renal o principal controlador da variação de excreção deste íon.

Palavras-chave: Natriurese. Sistema Renina-Angiotensina. Aldosterona. Pressão Arterial.

Abstract

Living organisms are endowed with numerous biological systems for the maintenance of the homeostasis of arterial pressure. These systems are comprised of a number of substances that allow the person to respond to variations in the internal environment or external stimuli, like the renin angiotensin aldosterone system. Hypertension is considered one of the main risk factors for cardiovascular morbidity and mortality. The elevation of arterial pressure creates a proportional increase in urinary excretion of sodium and water; the so-called pressure-natriuresis. This review is an important approach to the role of renal system in the long term control of blood pressure. It describes the pressure natriuresis mechanism that can correct 100% of variation of blood pressure and the juxtaglomerular cells that compose the juxtaglomerular apparatus focusing on the renin-angiotensin system, which is considered one of the main systems responsible for regulating the blood pressure and electrolyte homeostasis. This research was based on the literature review of scientific papers published in journals of Medline, Scielo and Lilacs, which were published up to 2010 using as keywords: natriuresis, arterial pressure, hypertension and RAAS. Human physiology books were also used to complete the information about the maintenance and long term control of blood pressure. The criteria for inclusion were: clinical and review articles about the topic. The long term regulation is directly related the homeostasis of extracellular volume, which is determined by the sodium content, once the renal system is the main controller of this ion excretion.

Keywords: Natriuresis. Renin-Angiotensin System. Aldosterone. Blood Pressure.

1 Introdução

Os seres vivos são dotados de vários sistemas biológicos para a manutenção da homeostase cardiovascular. Tais sistemas são compostos de um conjunto de peptídeos, enzimas e pró-hormônios que atuam, em muitos casos, de maneira redundante e que permitem ao indivíduo responder a variações no meio interno ou a estímulos externos^{1,2}.

O fluxo de sangue para qualquer região do corpo depende da pressão de perfusão que é, essencialmente, a pressão arterial - PA e a resistência ao fluxo em determinada região. A regulação e controle da PA é uma das funções fisiológicas mais complexas e depende de ações integradas dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino³. O nível ideal de

PA é determinado pela necessidade de garantir uma pressão de perfusão adequada, pois a PA elevada aumenta o trabalho cardíaco e o risco de danos estruturais para o coração e vasos sanguíneos⁴.

A hipertensão arterial - HA apresenta alta incidência na população mundial e sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e psicológicos⁵⁻⁷. No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por mais de 250.000 mortes por ano, e a hipertensão arterial sistêmica HAS participa de quase metade delas⁸. Estudos recentes mostram que, entre os idosos, sua prevalência varia de 52% a 63%^{9,10}.

Mesmo sendo conhecida a eficácia e efetividade de várias das medidas preventivas e de controle disponíveis,

farmacológicos ou não, a HAS continuará, por décadas, representando um dos maiores desafios em saúde e um dos maiores ônus para a pessoa hipertensa e para a sociedade⁷.

A PA pode ser controlada essencialmente por dois mecanismos: regulação neural, realizada primariamente pelo sistema nervoso autônomo, associado aos barorreceptores e quimiorreceptores^{4,6,11,12} e a regulação humoral^{6,12}, que é feita pela variedade de substâncias liberadas por diferentes tipos celulares, como as células endoteliais e as células justaglomerulares^{3,11} e diferentes alças hormonais, acionados por informações codificadas por diferentes receptores periféricos^{2,4}.

Os mecanismos hormonais são acionados mais lentamente quando ocorrem alterações da PA. Estes mecanismos não sofrem o fenômeno da adaptação e seu tempo de ação é bem mais longo do que o observado nos mecanismos neurais¹³.

Alterações em um ou ambos os mecanismos de controle da PA (neural e humoral), poderão resultar na elevação dos níveis pressóricos, instalando-se assim um quadro de HA^{6,11}. Todos os mecanismos de regulação da PA são limitados na sua eficiência, medida pelo ganho do sistema. O ganho do sistema é a razão entre o valor do distúrbio ocorrido e o valor a ser corrigido após a ação máxima dos sistemas de regulação atuantes¹³.

Considerando que a hipertensão arterial apresenta alta incidência na população mundial, possui etiologia multifatorial e que o único sistema que tem eficiência máxima é o sistema renal de regulação da PA, também conhecido como mecanismo de natriurese pressórica, o presente estudo teve como objetivo uma revisão sistemática da literatura especializada, abordando o sistema de manutenção da homeostase e sua correção integral sob qualquer variação da PA.

2 Desenvolvimento

Para a composição da presente revisão, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline, Scielo, Lilacs, portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e a busca de dados no Google Acadêmico de artigos científicos nacionais e internacionais publicados até 2011 utilizando como descritores: natriurese, natriuresis, pressão arterial, blood pressure, hipertensão arterial, hypertension blood, SRAA, renin-angiotensin system e, adicionalmente, consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre o controle da pressão arterial a longo prazo.

Foram selecionados artigos escritos em português e inglês, sendo a maioria deles escritos em língua portuguesa. Foram incluídos ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes ao sistema renal e seu papel no controle em longo prazo da pressão arterial, preconizado entre os anos de 1967 até o mais atual de 2011. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados por consenso.

2.1 Rins e o controle da pressão arterial

A pressão arterial varia durante o ciclo cardíaco em função dos movimentos respiratórios, entre os períodos de vigília e de sono, ao longo das estações do ano e em resposta a estímulos diversos. Estas alterações são consideradas fisiológicas. Em indivíduos saudáveis, apesar destas oscilações, a PA é mantida dentro de limites estreitos. Múltiplos mecanismos são responsáveis pela regulação da pressão arterial^{13,14}.

Tais mecanismos diferem entre si pela rapidez com que são acionados, pelos limites de pressão nos quais agem, duração de sua ação e eficiência regulatória¹³. Alguns destes mecanismos entram em ação em segundos, outros somente após horas ou dias. Mecanismos ligados ao controle agudo da PA atuam, principalmente, na resistência vascular periférica e no débito cardíaco¹⁴.

A regulação e controle da PA em longo prazo tem relação direta com a capacidade dos rins em eliminar sódio o suficiente para manter um balanço deste íon numa faixa normal, favorecendo o volume extracelular e o volume de sangue na vigência de PA normal^{15,16}. A investigação da fisiopatologia da HA está intimamente ligada ao entendimento dos mecanismos de controle da PA numa faixa considerada normal e na procura de alterações sutis que precedam o aumento da pressão para os níveis de hipertensão¹⁷.

Inúmeras evidências indicam que a HA primária é uma doença multifatorial^{13,14}. Alguns desses fatores é a ingestão de sal^{13,14,16} atuação do sistema nervoso simpático, resistência periférica à insulina associada ou não à obesidade e alterações no sistema renina-angiotensina. Recentemente, outros fatores têm sido identificados no quadro de HA como disfunção endotelial e baixo peso ao nascimento. Todos interagem de uma forma ou de outra com os rins e com sua capacidade de manter o balanço de sódio^{13,14} e, conseqüentemente, o controle da PA.

Estudos demonstram a existência de relação direta entre a excreção urinária de sódio e a pressão arterial média - PAM. Elevações da pressão arterial levam ao aumento imediato da diurese e da perda renal de sódio, um fenômeno conhecido como natriurese pressórica^{13,14}. Na vigência de consumo hidrossalino inalterado, os rins provocam a redução da volemia e do débito cardíaco, resultando no retorno e controle da pressão aos valores iniciais^{13,18}.

Krieger *et al.*¹⁹ descrevem a ação do peptídeo natriurético atrial - ANP que é secretado, primariamente, por miócitos atriais em resposta ao estiramento local dos átrios. As ações combinadas do ANP nos vasos, rins e adrenais reduzem, tanto aguda como cronicamente, a pressão arterial, assim como o volume intravascular.

Nos rins, o ANP age em receptores específicos dos microvasos renais e epitélio tubular, induzindo hiperfiltração, inibição do transporte de sódio e supressão da secreção de renina, todos responsáveis por produzir diurese e natriurese. O ANP também diminui a pressão arterial e o volume intravascular por inibir a síntese de aldosterona tanto

indiretamente pela inibição da secreção de renina, como diretamente por ação nas células da camada glomerulosa da adrenal. Finalmente, o ANP facilita a transudação de líquido para o interstício, o que contribui para a redução do volume intravascular, auxiliando no controle da PA¹⁹.

Existe sempre um nível de PA cuja excreção urinária de sódio é igual à sua ingestão. Esse ponto é chamado de pressão de equilíbrio. Quando a PAM é elevada ao patamar acima deste valor, a excreção urinária torna-se maior que a ingestão, resultando em balanço negativo de sódio, redução do volume extracelular - VEC e queda da PA com consequente retorno ao ponto de equilíbrio. Por outro lado, quando há redução dos níveis pressóricos, haverá diminuição da natriurese para níveis abaixo da quantidade de sódio consumido, que resultará em balanço positivo de sódio, acompanhado de aumento do VEC até que a pressão se eleve, restabelecendo o equilíbrio¹⁴.

O fato de a pressão sempre retornar ao ponto de equilíbrio indica que o mecanismo da natriurese pressórica tem um ganho infinito, isto é, eficiência máxima. Este mecanismo de regulação da pressão arterial é o único que se conhece com esta característica, sendo fundamental no controle em longo prazo.

Estudos demonstram que com o aumento da pressão

arterial devido a vasoconstrição com consequente incremento da resistência periférica, o mecanismo de natriurese pressórica é acionado e o distúrbio da pressão arterial é corrigido integralmente. Este fenômeno ocorre desde que a hemodinâmica intrarrenal não seja afetada pelo estímulo vasoconstritor¹³.

Assim, o sistema renal, além de constituir a única via de excreção de sódio de que dispõe o organismo, é também o único capaz de responder diretamente às alterações da PA com variação da excreção deste íon¹⁴. Seguindo esta linha, Guyton e Coleman²⁰ demonstraram a importância dos rins no controle da PA, observando que uma vasoconstrição sistêmica não induzia aumentos sustentados na PA se a função renal estivesse normal. Uma função renal alterada pode contribuir para a elevação da PA ou mesmo fazer com que os níveis dessa PA não retornem ao valor normal após um aumento sustentado¹⁵.

Segundo Heimann¹³, a presença de qualquer nefropatia que comprometa a natriurese pressórica deixa a pressão arterial mais ou exclusivamente dependente da resistência periférica (Figura 1). A hipertensão é altamente prevalente em todos os casos de doença renal crônica, sendo um fator que contribui para a aceleração do declínio da função renal.

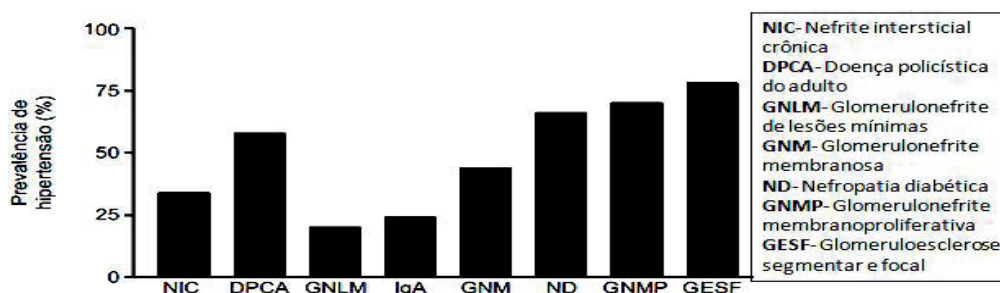


Figura 1: Prevalência de HA em doenças renais parenquimatosas crônicas

Esses conhecimentos são os substratos essenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes, visando um controle homogêneo da PA¹⁷ e a prestação de melhores cuidados principalmente às pessoas idosas hipertensas, pois a redução dos níveis da pressão arterial implica em melhor qualidade de vida para os idosos, baixo risco para o desenvolvimento de complicações, menor custo em saúde para o Estado e menor desgaste do cuidador familiar²¹.

Além do controle direto da pressão arterial através da natriurese, o rim responde a diversos fatores que interferem na hemodinâmica renal ou mesmo no mecanismo de excreção de sódio, como o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona descrito a seguir.

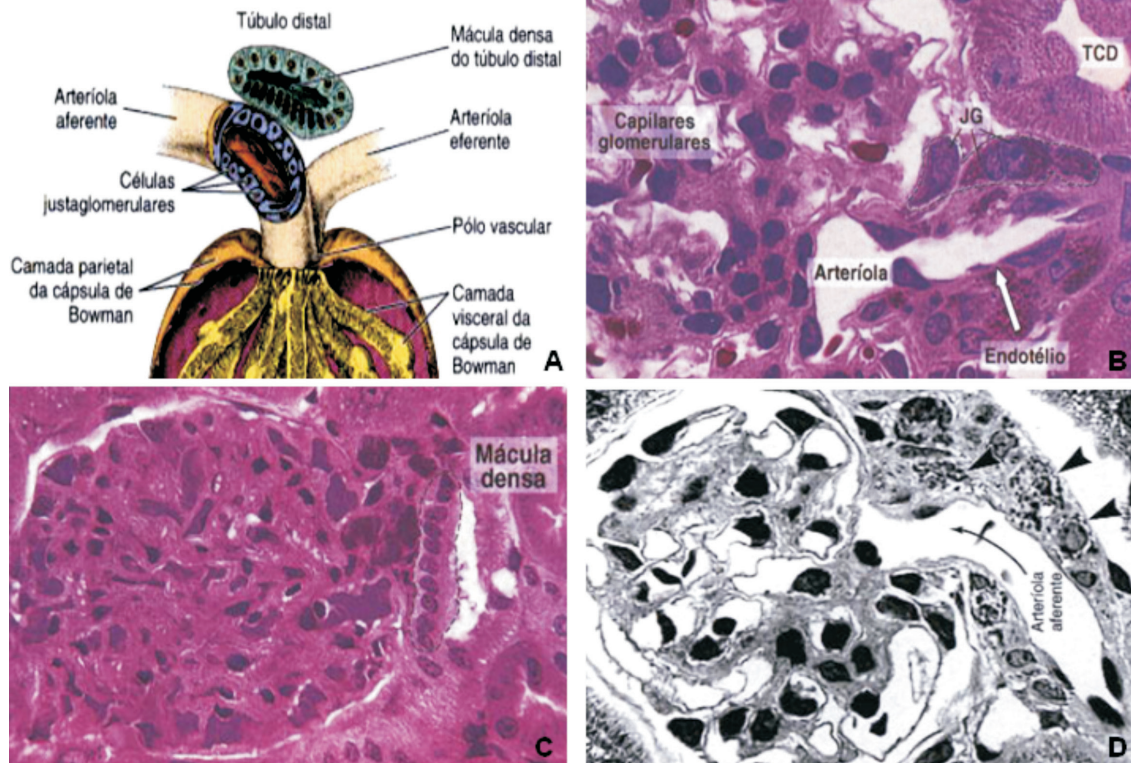
2.2 Sistema Renina Angiotensina Aldosterona no controle pressão arterial

O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona - SRAA desempenha função significativa na proteção do organismo

quanto a perdas severas de sal e queda do VEC. Em situações normais, é ativado quando há queda do VEC, diminuição da ingestão de sal, estimulação simpática renal e queda da pressão de perfusão renal¹⁴. É um dos principais sistemas envolvidos na regulação da pressão arterial, com sua cascata bioquímica sendo iniciada com a liberação de uma enzima denominada renina².

Próximo ao corpúsculo renal localiza-se a arteríola aferente de diâmetro relativamente largo, não apresentando membrana elástica interna, com células musculares lisas apresentando-se significativamente desenvolvidas e modificadas. Essas células foram denominadas de células justaglomerulares, responsáveis pela síntese e liberação desta enzima^{22,23}.

Histologicamente, essas células justaglomerulares apresentam núcleos esféricos e citoplasma carregado de grânulos de secreção. Próxima a elas, é possível observar um epitélio celular denominado de mácula densa, cujas células estão localizadas no túbulo distal do néfron, ambas formando o aparelho justaglomerular (Figura 2)^{11,22,24,25}.



Fonte: Baseado em Junqueira e Carneiro²⁴

Figura 2: Corpúsculo Renal. Em A, as arteríolas aferente e eferente e um conjunto de células formando a mácula densa. Em B, células musculares lisas modificadas denominadas de células juxtaglomerulares (JG) produtoras de renina; em C, corte transversal de um túbulo distal mostrando um conjunto de células epiteliais formando a mácula densa e em D, uma fotomicrografia de um glomérulo renal onde é possível observar o citoplasma das células juxtaglomerulares ricos em grânulos de secreção (cabeça da seta) contendo renina

O SRAA (Figura 3), além de atuar diretamente na regulação e controle da PA, favorece o estabelecimento da homeostase eletrolítica^{25,26} através da liberação da enzima renina pelas células juxtaglomerulares^{11,27,28}.

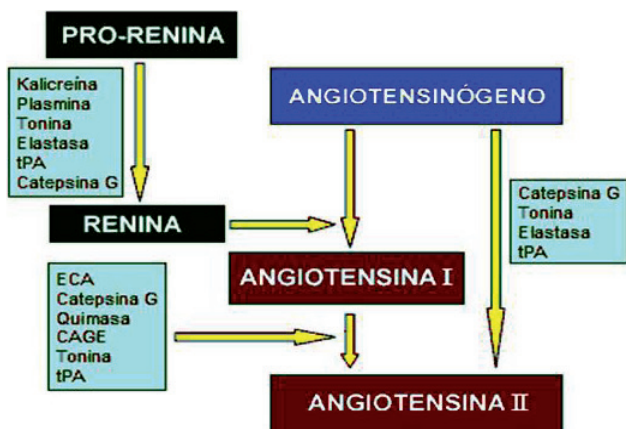


Figura 3: O Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

A renina pertence à família das aspartilproteases, responsável pela clivagem do angiotensinogênio, um glicopeptídeo que serve de substrato para a renina, que por sua vez é uma proteína de peso molecular de aproximadamente 60 kDa, produzido em vários tecidos, como no adiposo, fígado,

cérebro e outros órgãos²⁹. A renina participa na primeira etapa da ativação do SRAA, clivando a ligação entre os resíduos de aminoácidos 10 e 11 (ligação Leu – Val) da parte N-terminal dessa proteína plasmática – o angiotensinogênio^{22,27}, resultando na liberação do decapeptídeo angiotensina I^{11,25,30}.

Posteriormente, sob ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) contida no endotélio vascular e/ou por enzima solúvel no plasma, a angiotensina I é convertida no octapeptídeo angiotensina II (Figura 3), substância ativa responsável pelos principais efeitos fisiológicos associados ao SRAA^{6,25,27,31,32}.

As ações reguladoras da angiotensina II são mediadas por receptores de superfície celular que estão acoplados a efetores por meio da proteína G, incluindo a fosforilase C e a adenilciclase, apresentando quatro classes farmacologicamente distintas de receptores para as angiotensinas: AT1, AT2, AT4 e AT1-7⁶.

Os receptores AT1 estão localizados na membrana plasmática das células-alvo para a angiotensina II como células da musculatura lisa vascular, adrenais, miocárdicas e cerebrais e parece ser o mediador das principais ações fisiopatológicas, sendo por meio dele que o SRAA influencia de maneira significativa a regulação e controle da pressão arterial⁶.

A angiotensina II provoca a liberação adrenal de aldosterona que, através de ação direta no túbulo distal, determina ao rim a reabsorção de quantidades elevadas de sódio que chegam

àquela região. Além disso, promove vasoconstrição periférica, aumento na contratilidade cardíaca, facilitação da liberação de norepinefrina pré-sináptica e estimulação da sede. O SRAA é um importante promotor de hipertensão, caso esteja inapropriadamente ativado em condições de abundância de sal ou em doenças renais¹⁴.

3 Conclusão

O rim e a PA interagem de maneira íntima e complexa. A HA, seja primária ou secundária, é o fator de risco mais importante para a perda progressiva da função renal. A grande maioria dos pacientes com doença renal desenvolve ou agrava quadros de HA à medida que a função renal diminui. Alteração no manuseio renal de sódio tem sido implicada na patogênese da hipertensão primária humana. O controle da PA é um processo complexo e depende de vários mecanismos atuando com seus efetores, como os mecanismos de ação rápida, os barorreceptores e quimiorreceptores arteriais. A regulação em longo prazo está diretamente associada com a homeostase do volume do fluido extracelular, o qual é determinado pelo conteúdo de sódio. O equilíbrio de sódio, entre o que é ingerido e eliminado, é fundamental para a estabilidade da PA, sendo o sistema renal o principal controlador da variação de excreção deste íon. O SRAA é considerado, neste sentido, um dos principais sistemas envolvidos na regulação da PA e da homeostase eletrolítica. Avanços significativos foram realizados na compreensão do controle da PA, mas um longo caminho ainda deve ser percorrido, com o desenvolvimento de novas técnicas que direcionem na elucidação dos sistemas de controle da PA em longo prazo ou nas propriedades de um de seus componentes.

Referências

- Gomes KRM. Padrão de expressão gênica e localização tecidual no rato de um novo membro do *Cluster* gênico da enzima conversora de angiotensina I: variante-4. São Paulo: USP; 2007.
- Martelli A. Sistema renina angiotensina aldosterona e homeostase cardiovascular. UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde 2010;12(4):51-5.
- Dampney RAL, Coleman MJ, Fontes MAP, Hirooka Y, Horiuchi J, Li Y-W, *et al.* Central mechanisms underlying short-term and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(1):261-8.
- Irigoyen MC, Fiorino P, De Angelis K, Krieger, EM. Simpático e hipertensão arterial: reflexos cardiocirculatórios. *Rev Bras Hipertens* 2005;12(4):229-4.
- Dórea EL, Lotufo PA. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. *Hipertensão* 2004;7:86-9.
- Zago AS, Zanescio A. Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(6):264-70.
- Santos ZMSA. Hipertensão arterial: um problema de saúde pública. *Rev Bras Promoç Saúde* 2011;24(4):285-6.
- Miranda RD Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Tomiolo Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(3):293-300.
- Converso MER, Leocádio PLLF. Prevalência da hipertensão arterial e análise de seus fatores de risco nos núcleos de terceira idade de Presidente Prudente. *Rev Ciênc Extens* 2005;2(1):13.
- Azevedo RG, Paz MAC. A prevalência de hipertensão arterial em idosos atendidos no centro de convivência para idosos em Cuiabá. *Estud Interdiscip Envelhec* 2006;9:101-15.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
- Accorsi-Mendonça D, Almado CEL, Fernandes LG, Machado BH. Controle neural da circulação e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2005;12(4):235-41.
- Heimann JC, Vidonho Junior. AF, Ruivo GF. Mecanismos hipertensores em indivíduos portadores de nefropatia crônica. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(2):135-40.
- Gonçalves ARR, Zatz R, Heimann JC. O papel do rim no controle da pressão arterial. *Hipertens* 2000;3(1):6-14.
- Mullins LJ, Bailey MA, Mullins JJ. Hypertension, Kidneys and Tragenics: a fresh perspectives. *Physiol Rev* 2006;86(2):709-46
- Gil JS, Lopes HF. Fisiopatologia da pré-hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2009;6(2):87-91.
- Campagnole-Santos MJ, Haibara AS. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001;8:30-40.
- Zatz R. Fisiopatologia renal. São Paulo: Atheneu; 2002.
- Krieger EM, Franchini KG, Krieger JE. Fisiopatogenia da hipertensão arterial. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1996;29:181-92.
- Guyton AC, Coleman TG. Long-term regulation of the circulation: interrelationships with body fluid volumes. *Physical Bases of Circulatory Transport Regulation and Exchange*. Philadelphia: Saunders; 1967.
- Souza AS, Menezes MR. Estrutura da representação social do cuidado familiar com idosos hipertensos. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2009;12(1):87-102
- Aires M. Fisiologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
- Moraes CA, Colicigno PRC. Estudo morfofuncional do sistema renal. *An Prod Acad Doc* 2007;1(1):161-7
- Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang & Dale farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Ribeiro JM, Florêncio LP. Bloqueio farmacológico do sistema renina- angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1 *Rev Bras Hipertens* 2000;7(3):293-302.
- Ferreira JCB, Evangelista FS, Brum PC. Influência dos polimorfismos do sistema renina-angiotensina no desempenho esportivo. *Rev Soc Cardiol* 2005;15(2):1-9.
- Lima DX. Efeito da icterícia obstrutiva na morfologia e na função renal após nefrectomia em rato. Belo Horizonte: UFMG; 2007.
- Rodrigues CIS, Almeida FA. Valor e limitações das dosagens de renina plasmática na prática clínica. *Rev Bras Hipertens* 2002;9(2):203-5.
- Meyer E. Síntese de novos potenciais antagonistas dos receptores da angiotensina II contendo unidades Heterocíclicas. Florianópolis: UFSC; 2003.
- Resende MM, Mill JG. Vias alternativas de produção de angiotensina ii e sua importância em condições fisiológicas ou fisiopatológicas. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(4):425-31.

32. Simões e Silva AC, Pinheiro SVB, Santos RAS. Peptídeos e interação coração-rim. Rev Bras Hipertens 2008;15(3):134-43.
33. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) contra el Alzheimer. [acesso em 25 jan 2011]. Disponível em <http://www.hipocampo.org/articulos/articulo0179.asp>