

2

Artigo
de Revisão

Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica

Antonio Felipe Sanjuliani

Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna e do Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental - Clinex. Universidade do Estado do Rio de Janeiro

A hipertensão arterial essencial ou primária (HA) é uma das causas mais comuns de doenças cardiovasculares, afetando aproximadamente 20% da população adulta em sociedades industrializadas¹. A doença é um fator de risco para o desenvolvimento da doença coronária, acelera o processo de aterosclerose e pode ser um fator determinante para o surgimento prematuro de morbidade e mortalidade cardiovascular associado a doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico e doença renal terminal¹. Assim, é extremamente importante o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença para o desenvolvimento de novas terapias e para um tratamento farmacológico mais racional.

A regulação da pressão arterial (PA) é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino¹. A HA parece ter causa multifatorial para a sua gênese e manutenção¹. A investigação da sua fisiopatologia necessita de conhecimentos dos mecanismos normais de controle da PA para procurar então, evidências de anormalidades que precedem a elevação da PA para níveis considerados patológicos.

Alterações hemodinâmicas

A pressão arterial é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP)². Nos indivíduos normais e nos

portadores de hipertensão arterial essencial existe um espectro de variação do DC com respostas concomitantes da RVP para um determinado nível de PA³. Essa heterogeneidade existe em condições de repouso e mesmo em situações de estímulo². A contratilidade e o relaxamento do miocárdio, o volume sanguíneo circulante, o retorno venoso e a frequência cardíaca podem influenciar o DC. Assim como, a RVP é determinada por vários mecanismos vasoconstrictores e vasodilatadores como o sistema nervoso simpático, o sistema renina angiotensina e a modulação endotelial³. A RVP depende também da espessura da parede das artérias, existindo uma potencialização ao estímulo vasoconstrictor nos vasos nos quais há espessamento de suas paredes⁴. Em muitos pacientes portadores de HA a elevação da PA é decorrente do aumento da RVP enquanto em alguns, a elevação do DC é o responsável pela HA⁴.

Perfil hemodinâmico dos pacientes com hipertensão arterial

Hipertensão e aumento do débito cardíaco

Alguns hipertensos, geralmente jovens, apresentam uma síndrome com DC elevado e RVP reduzida, algumas vezes chamada de hipertensão hiperdinâmica⁴. Muitos desses indivíduos têm taquicardia de repouso, enquanto outros têm aumento da PA sistólica e elevado *stroke volume*⁴. Não se conhece a exata prevalência desse tipo de HA, mas alguns estudos mostram que esse

subgrupo de hipertensos corresponde a menos de 5% dos pacientes com HA essencial⁴. A causa dessa condição não é totalmente compreendida mas acredita-se que seja decorrente de excessivo estímulo ao sistema nervoso simpático no miocárdio⁵. Esses pacientes apresentam boa resposta ao tratamento com β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)⁵.

Os pacientes portadores de diabetes mellitus em fase inicial são caracterizados pela elevação do DC e a RVP relativamente normal⁶. Alguns autores acreditam que a hiperperfusão renal e a hiperfiltração glomerular presentes em muitos pacientes com diabetes possam ser decorrência de um aumento na perfusão sanguínea sistêmica⁷. Muitos pacientes portadores de insuficiência renal crônica exibem expansão de volume e sobrecarga de sódio, particularmente em períodos interdialíticos; aumento da frequência cardíaca e do *stroke volume* também são encontrados nessa situação⁷.

Alterações hemodinâmicas mistas

A principal característica dos pacientes com HA essencial é a combinação do aumento do DC e da RVP. Geralmente, esse perfil hemodinâmico tem associação com a idade, enquanto os jovens apresentam DC elevado, um grande número de pacientes idosos com HA apresenta DC reduzido, correspondendo a maior parte da população hipertensa. Muitas interligações existem entre esses dois grupos de pacientes⁸.

Nos pacientes com feocromocitoma, o excesso de catecolaminas circulante induz a aumento semelhante do DC e da RVP⁷. Situação parecida ocorre nos pacientes com hipertensão renovascular onde o excesso de angiotensina II que ocorre em decorrência da estenose da artéria renal produz aumento proporcional do DC e da RVP⁷.

Hipertensão e aumento da resistência vascular periférica

Os pacientes com HA maligna ou acelerada têm severa vasoconstrição arteriolar com aumento da RVP e DC normal ou reduzido⁷. Nesses pacientes o volume sanguíneo pode estar reduzido em 30-40%⁷. A acentuada vasoconstrição que esses pacientes apresentam é mediada pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), do sistema renina angiotensina e pode depender, em parte, da falência do endotélio em promover vasodilatação compensatória⁷.

Os pacientes idosos com HA estabelecida têm RVP aumentada e DC normal ou reduzido⁸. Pelo fato de muitos pacientes idosos serem portadores de aterosclerose, a elevação da RVP é manifestada predominantemente pelo aumento da PA sistólica; nesses pacientes, a diminuição da complacência da aorta e o aumento reflexo da onda de pulso causam elevação da PA sistólica e contribui para hipertrofia ventricular esquerda⁸. A despeito desses pacientes apresentarem RVP elevada eles têm a atividade plasmática da renina (APR) reduzida, demonstrando que a APR não é necessariamente associada com o excesso de volume de líquido circulante⁸.

Os hipertensos negros, em contraste com o modelo de hemodinâmica misto encontrado nos hipertensos brancos, apresentam uma tendência de elevação da RVP⁹. Parece que as alterações no transporte celular na musculatura lisa dos vasos são os responsáveis por essas diferenças⁹. Esses indivíduos apresentam um perfil de hipertensão com renina baixa associado com vasoconstrição sistêmica que independe do volume de líquido intravascular⁹.

Mecanismos neurais

O sistema nervoso autônomo tem participação importante no controle normal da PA e pode estar alterado em pacientes com HA essencial⁵. A posição da ativação do sistema nervoso simpático na regulação da PA é mostrado na Figura 1. Neste modelo, o inadequado funcionamento do SNS induz aumento do DC e RVP inapropriadamente elevada. Existem poucas controvérsias sobre a relação entre estimulação aguda do sistema nervoso simpático e o desenvolvimento de HA. Entretanto, há divergências se o SNS pode estar envolvido na elevação sustentada da PA⁵.

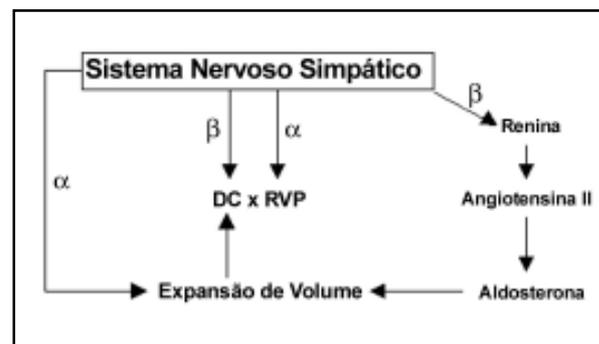


Figura 1

Posição do sistema nervoso simpático no controle da pressão arterial. (DC) débito cardíaco, (RVP) resistência vascular periférica. Izzo JL. Hypertension Primer. AHA, 1999, 110

Em situações normais, espera-se que a elevação da PA seja acompanhada de redução da frequência cardíaca¹⁰. Entretanto, muitos pacientes com HA essencial apresentam frequência cardíaca de repouso mais elevada que o normal. Isso pode sugerir alterações na sensibilidade dos baroreceptores nos pacientes com HA¹⁰. Além disso, vários estudos têm demonstrado aumento na liberação, sensibilidade e excreção de norepinefrina em hipertensos, notadamente naqueles com HA *borderline* e com menos severidade da doença⁶. Outros estudos demonstraram aumento nas concentrações das catecolaminas plasmáticas proporcional às alterações hemodinâmicas desses pacientes, e essas alterações parecem ser mais evidentes nos pacientes com baixo grau de severidade da HA e naqueles com estado circulatório hiperdinâmico⁹. Alguns estudos mostraram não existir alterações na biossíntese ou liberação das catecolaminas embora tenham relatado aumento na responsividade dos receptores β -adrenérgicos em hipertensos e em certos modelos experimentais de HA⁷. Foi demonstrado que os pacientes com HA essencial e evidências de circulação hiperdinâmica apresentavam aumento da responsividade dos receptores β -adrenérgicos a infusão de isoproterenol, elevados níveis de norepinefrina plasmática e reversão dessas alterações com o uso de β -bloqueadores¹⁰.

Alguns estudos registraram também, alterações na liberação de norepinefrina das terminações nervosas em decorrência de modificações da postura, manobra de Valsalva e estimulação com tiramina em pacientes com HA essencial⁵. Portanto, pacientes com formas leves e moderadas de HA podem demonstrar HA ortostática e uma maior elevação da PA diastólica durante a manobra de Valsalva, sugerindo um grande componente neural nos pacientes com HA ortostática. Em contraste, os pacientes com história da HA maligna ou associada insuficiência cardíaca podem apresentar hipotensão ortostática e um menor grau de elevação da PA seguida da manobra de Valsalva⁵.

Além de evidências do envolvimento do SNS na HA crônica, existem vários estudos farmacológicos mostrando que drogas anti-adrenérgicas reduzem de forma significativa a PA¹⁰. Em hipertensos jovens, a utilização isolada de β -bloqueadores é frequentemente efetiva para reduzir a PA. Outras drogas simpaticolíticas como a clonidina podem suprimir os níveis de catecolaminas, se elevados, e reduzir a PA. As drogas que proporcionam bloqueio α , β também diminuem (nem sempre para níveis normais) a PA em todas as formas de HA essencial.

Essas observações apontam a contribuição funcional do SNS na HA crônica¹⁰.

Sistema renina-angiotensina

A renina é uma enzima liberada pelas células justaglomerulares dos rins quando estimulada através da redução do fluxo sanguíneo renal, contração de volume intravascular, redução da ingestão de sódio na dieta, estímulo β -adrenérgico nas células justaglomerulares e redução nos níveis plasmáticos de aldosterona (Quadro 1)¹¹. A renina liberada atua sobre o angiotensinogênio produzido pelo fígado, convertendo-o em um decapeptídeo a angiotensina I, que é imediatamente transformada na circulação pulmonar, através da enzima conversora da angiotensina (ECA), em um octapeptídeo com potente ação vasoconstrictora, a angiotensina II¹¹.

Quadro 1

Mecanismos de aumento de liberação de renina pelos rins
• Redução do fluxo sanguíneo ou da pressão de perfusão renal
• Contração do volume intravascular
• Restrição de sódio na dieta (<100mEq/dia)
• Aumento do estímulo β -adrenérgico renal
• Redução na concentração de aldosterona plasmática
• Postura (em pé)
• Hormônios (ex: catecolaminas)
• Drogas (ex: diuréticos)

A angiotensina II atua na musculatura lisa dos vasos produzindo constricção, no córtex adrenal liberando aldosterona, na medula adrenal liberando catecolaminas, em certas áreas do sistema nervoso central iniciando a liberação de adrenalina no cérebro e promovendo a ingestão de líquidos através de estímulo no centro da sede no cérebro¹¹. Essas ações, fisiologicamente atuam como uma defesa da PA, aumentando a RVP e a retenção de sódio e água¹¹. O *feedback* negativo dessa seqüência homeostática fisiológica ocorre quando, na presença de excesso de angiotensina II, a liberação de renina é inibida.

A secreção de angiotensina II não é produzida somente através desse clássico mecanismo

endócrino. Recentemente, outras vias alternativas de geração de angiotensina II têm sido descritas e vários estudos mostram a produção local do sistema renina-angiotensina no coração, parede dos vasos, cérebro, ovários, glândulas salivares, útero e fígado¹¹. No coração, há também a produção de uma enzima chamada quimase que tem a propriedade de converter a angiotensina I em II sem o auxílio da enzima conversora da angiotensina¹¹.

O envolvimento preciso desse sistema local, ainda não é totalmente esclarecido, entretanto sabe-se que a geração de angiotensina II atua sobre a síntese proteica muscular e pode estar implicada no desenvolvimento ou regressão da hipertrofia vascular ou cardíaca¹¹. A geração local de angiotensina II pode ser também importante para a função celular na qual o peptídeo é produzido (função intra-ácricine), sobre as células vizinhas (efeito autocrine) e efeitos associados a outros hormônios dentro de determinado órgão (Figura 2)¹¹.

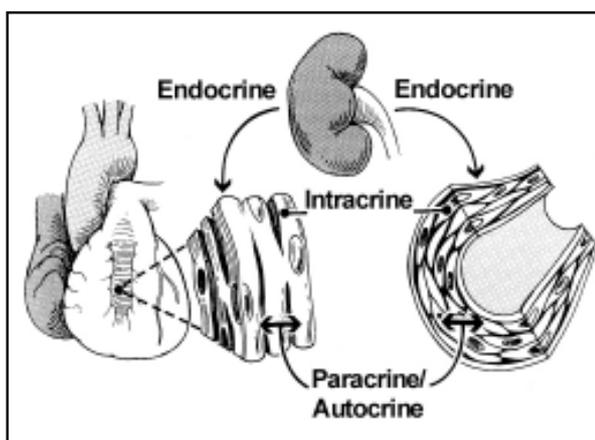


Figura 2

Sistema renina-angiotensina endócrino e meios adicionais de geração de angiotensina II local, dentro do coração, nas paredes dos vasos e outros órgãos

A mensuração da atividade plasmática da renina tem importância clínica não somente para classificar o paciente com HA essencial, mas também para avaliar outros tipos de hipertensão. Nos pacientes com hiperaldosteronismo primário, há supressão da APR, expansão do volume plasmático, alcalose hipocalêmica e níveis de aldosterona plasmática e urinária elevados¹². Em contraste, nos pacientes com estenose de artéria renal, níveis elevados de APR, particularmente na veia renal no rim acometido pela estenose da artéria¹².

Alguns autores têm sugerido que os pacientes com HA essencial podem ser classificados de acordo com

os níveis de APR, que devem ser expressos em relação a excreção urinária de sódio nas 24 horas¹². Geralmente, os níveis da APR são diretamente relacionados com a geração de angiotensina II e a produção e excreção de aldosterona pelas adrenais¹². Também tem sido sugerido que a APR pode ser um importante marcador de prognóstico de doenças cardiovasculares¹³. Os pacientes com níveis elevados de APR têm maior possibilidade de desenvolverem acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio¹³. Embora nenhum mecanismo fisiológico tenha explicado com exatidão essa associação, especula-se que o aumento da resistência vascular periférica nos pacientes com HA leva a contração do volume intravascular e conseqüentemente maior produção de renina¹³. A contração do volume intravascular induz o aumento da viscosidade sanguínea e plasmática com conseqüente aumento da concentração de proteínas como o fibrinogênio e maior propensão ao desenvolvimento de trombose na microcirculação, nas coronárias e artérias cerebrais¹³. Recentemente, outros estudos mostraram que a angiotensina II pode atuar também no fator inibitório trombolítico no sangue¹¹.

É também de particular relevância, considerar as ações dos hormônios e substâncias vasoativas não apenas em relação as suas clássicas ações nos órgãos alvo, mas também pela suas capacidades em modificarem as ações de outras substâncias. A angiotensina II pode aumentar e potencializar as ações adrenérgicas, dos peptídeos atriais, das terminações nervosas, da endotelina, do neuropeptídeo Y e interagir com as cininas e prostaglandinas nos rins¹¹. Outro possível exemplo dessa ação cardiovascular modulatória ocorre no endotélio, através de ações da angiotensina II sobre a L-argina, óxido nítrico e bradicinina, alterando as funções hemodinâmicas locais¹¹.

Sensibilidade ao sódio

As alterações no metabolismo do sódio e no volume de líquido extracelular têm respostas heterogêneas nos indivíduos normotensos e hipertensos. Vários estudos epidemiológicos demonstram uma correlação direta entre a quantidade de sódio ingerida e a prevalência de HA¹⁴. Além disso, outros estudos mostram que em determinadas comunidades que ingerem uma dieta com menos de 60 mmol de sódio, a prevalência de HA é muito reduzida e parece não haver elevação da PA relacionado à idade¹⁴. Outros estudos epidemiológicos apontam a existência de alterações genéticas no transporte de sódio através da

membrana celular em determinados grupos de pacientes com HA essencial¹⁴. Quando a resposta individual ao sódio é avaliada, muitos estudos demonstram que a PA, em alguns indivíduos, é responsiva, ou “sensível” a manipulação do sódio, enquanto em outros ela é “resistente”¹⁴. Apesar do grande número de estudos epidemiológicos mostrando a associação entre consumo de sódio e HA, os dados sobre a fisiopatologia dessa associação são escassos.

Responsividade ao sódio

Os principais grupos de pacientes com sensibilidade aumentada ao sódio são mostrados no Quadro 2. Tem sido sugerido que um defeito no manuseio do sódio pelos rins pode ser responsável pela associação entre a sensibilidade ao sódio e a PA, entretanto, esta possibilidade não tem sido demonstrada de forma convincente¹⁵.

Quadro 2

Grupos com aumento da sensibilidade ao sódio
• Indivíduos idosos
• Hipertensos com renina-baixa (incluindo os negros)
• Diabéticos
• Pacientes com insuficiência renal
• Indivíduos com aumento da atividade simpática

Foi observado aumento na prevalência de sensibilidade ao sódio nos indivíduos idosos e um estudo recente mostrou que nos indivíduos normotensos há elevação maior da PA relacionado com a idade nos indivíduos sensíveis ao sódio, quando comparados com os resistentes, sugerindo que o aumento da PA relacionado com a idade pode ser reflexo da sensibilidade ao sal¹⁴.

Alguns estudos sugerem que os indivíduos sensíveis ao sódio têm aumento na atividade do sistema nervoso simpático, outros estudos mostram que aqueles pacientes com supressão da renina, chamados de hipertensão renina-baixa podem apresentar como resposta pressórica à depleção de sódio, redução da resposta vasoconstritora compensatória¹⁵.

A influência do sódio sobre a resposta pressora às substâncias vasoativas pode ser a provável explicação para a elevação da PA durante a sobrecarga de sódio na dieta de pacientes com níveis

elevados de catecolaminas e renina¹⁶. Também tem sido proposto que o sistema renal dopaminérgico pode ter um envolvimento importante na modulação da excreção renal de sódio e da resposta da PA à sobrecarga do sal¹⁶.

Mais recentemente, foram encontrados diferentes graus de correlação entre a sensibilidade ao sal em indivíduos com diferentes fenótipos de haptoglobina, α -adducina ou β -adrenérgicos receptores, sugerindo que a sensibilidade ao sódio pode ter uma base genética¹⁷.

Hipertensão, obesidade e resistência a insulina

A obesidade e a HA aumentam de forma independente o risco cardiovascular¹⁸. A HA e a obesidade central fazem parte de uma síndrome que tem como principais manifestações a resistência à insulina, dislipidemia característica (baixos níveis de HDL e elevados níveis de LDL pequeno e denso e de triglicérides), diabetes tipo II, sensibilidade ao sal, microalbuminúria e anormalidades protrombóticas da coagulação sanguínea¹⁸.

A relação entre obesidade e HA não é adequadamente explicada por alterações hemodinâmicas¹⁸. Embora os obesos tenham aumento no volume sanguíneo e no débito cardíaco comparado com os indivíduos magros, essas anormalidades são normalizadas quando corrigidas para o peso corpóreo¹⁸. A resistência vascular periférica é elevada nos obesos hipertensos quando comparada com os obesos normotensos¹⁸. A ingestão de sódio também é maior nos obesos, mas esse fato não é suficiente para explicar a HA, pois a redução de peso nos obesos com HA diminui a PA mesmo quando a ingestão de sódio não é reduzida¹⁸.

O desvio da curva pressão-natriurese decorrente da sensibilidade ao sódio pode ser decorrente do efeito do aumento da insulina e da atividade do sistema simpático sobre a reabsorção renal de sódio¹⁸. Os obesos com HA têm elevação da atividade simpática a nível renal e na musculatura lisa dos vasos¹⁸. A origem do aumento da atividade simpática nos obesos pode ser relacionada com a hiperinsulinemia¹⁸. A Figura 3 mostra a relação hipotética entre obesidade e HA, onde se observa a resistência à insulina e a hiperinsulinemia como um mecanismo compensatório para restaurar o balanço energético e estabilizar o peso corpóreo¹⁸. A HA é uma consequência inadvertida da hiperinsulinemia e da estimulação simpática¹⁹.

O mecanismo pelo qual a resistência à insulina e a hiperinsulinemia predispõe à HA não é totalmente esclarecido. A nível celular, a insulina atua em algumas bombas de canais que regulam a concentração intracelular de sódio e cálcio²⁰. Como o cálcio intracelular é um determinante da contração da musculatura dos vasos, postulou-se que o aumento do influxo celular desse cátion pela insulina pudesse estar relacionado com o desenvolvimento da HA na presença da resistência à insulina²⁰. Entretanto, a insulina é um peptídeo vasodilatador in vivo e vários estudos sugerem que a insulina reduz o fluxo de cálcio para dentro da célula da musculatura lisa dos vasos. Mas, essa ação da insulina em reduzir o influxo de cálcio parece estar comprometida em pacientes com resistência à insulina, podendo contribuir para o desenvolvimento da HA²⁰.

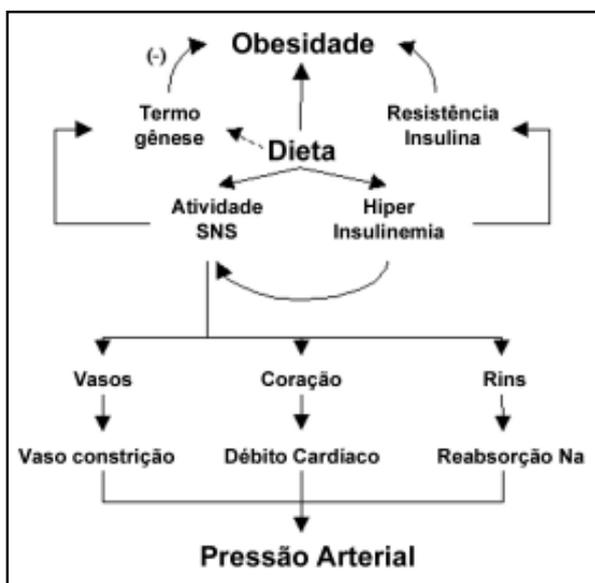


Figura 3
Relação hipotética entre obesidade e hipertensão. SNS: sistema nervoso simpático, (-) ação inibitória.
Landesberg L. Q J Med 236: 1081, 1986

Também tem sido descrito que nos indivíduos obesos, há aumento não somente nas concentrações plasmáticas de insulina, mas também de leptina, um hormônio produzido pelas células adiposas cuja função, entre outras, é reduzir o apetite e aumentar o gasto energético²¹. Vários estudos mostram que tanto a insulina quanto a leptina aumentam a atividade do sistema nervoso simpático, com conseqüente aumento no débito cardíaco e na resistência vascular periférica e da PA²¹. Entretanto, recentes estudos sugerem que a elevação da insulina parece não causar elevação da PA²². A administração de insulina, mesmo em altas doses farmacológicas,

não causa elevação da PA e até pode produzir pequenas reduções nos seus níveis²². A insulina parece também, atenuar o efeito vasopressor da norepinefrina e da angiotensina II em indivíduos normais sensíveis à insulina, mas não nos resistentes à insulina, sugerindo que a insulina nos indivíduos sensíveis à insulina é um potente vasodilatador²². Essa ação vasodilatadora é mediada, pelo menos em parte, pela liberação do óxido nítrico, um potente vasodilatador produzido pelas células do endotélio²². O óxido nítrico tem propriedades anti aterogênicas, e a redução de sua produção ou liberação pelo endotélio nos pacientes com resistência à insulina pode explicar a elevada prevalência de HA e doença macrovascular nos pacientes com resistência à insulina²².

A resistência à insulina pode levar à HA por reduzir a produção e liberação do óxido nítrico e aumentar a responsividade a hormônios vasopressores. A hiperinsulinemia e hiperleptinemia aumentam a atividade simpática e conseqüentemente a reabsorção de sódio e água^{21,22}. Também tem sido descrito que o aumento da atividade simpática nos hipertensos exacerbem a resistência à insulina. Entretanto essas hipóteses não estão totalmente confirmadas.

Endotelina

Em 1988, Yanagisawa e colaboradores descreveram a existência de um novo peptídeo, que chamaram de endotelina²³. Três formas foram descritas: a ET-1, ET-2 e ET-3, sendo a ET-1 de maior relevância biológica²³. A ET-1 é um peptídeo de 22 amionoácidos que é produto de um pró-hormônio (proET-1), o qual é processado para um peptídeo intermediário a Big ET-1 e posteriormente, através de pelo menos duas enzimas conversoras de ET-1 para a ET-1²³. A importância da ET-1 na biologia e nas doenças cardiovasculares foi sugerido pelo sua produção pelas células endoteliais e pela sua potente propriedade vasoconstrictora. A ET-1 é um peptídeo de origem endotelial, possui muitas propriedades que resultam não somente na elevação da PA, mas também em complicações nos órgãos envolvidos com a HA²³. As principais ações da ET-1 são: efeito miocárdio inotrópico positivo, fibrose do músculo cardíaco, vasoconstricção coronariana, secreção de peptídeo natriurético atrial, vasoconstricção renal, redução do ritmo de filtração glomerular e da excreção urinária de sódio, aumento da secreção de aldosterona, vasoconstricção e broncoespasmo pulmonar e hipertrofia vascular²⁴.

Nos pacientes portadores de HA essencial, os níveis circulantes de endotelina estão elevados somente com a coexistência de lesões ateroscleróticas em órgãos alvo²⁴. Entretanto, como este potente peptídeo vasoconstrictor é primariamente um hormônio de ação local autócrina ou parácrina, a sua determinação plasmática pode não refletir a secreção local ou a atividade da endotelina²⁴. Em alguns modelos animais de HA (ratos espontaneamente hipertensos), a administração de antagonistas de receptores de endotelina causa redução da PA. Essas observações sugerem que a endotelina pode contribuir, pelo menos em parte e em certas condições, para o desenvolvimento e manutenção da HA²⁴.

Óxido nítrico

O envolvimento do endotélio sobre a modulação do estado contrátil da musculatura lisa dos vasos não foi claramente estabelecido até a publicação de Furchgott e Zawadzki²⁵. Eles observaram que fragmentos de aorta pré-contráídos com norepinefrina produziam relaxamento como resposta a infusão de acetilcolina somente nos fragmentos que tinham a integridade endotelial preservada²⁶. Quando o endotélio era desnudo, havia perda do relaxamento ou até mesmo vasoconstricção em resposta a acetilcolina²⁵. Esses achados levaram esses autores a acreditar que uma substância liberada pelas células do endotélio fosse capaz de se difundir e atuar em um vaso sem endotélio²⁶. Esses fatores produzidos pelo endotélio têm uma variedade de estruturas químicas tais como o óxido nítrico, radicais livres, moléculas de adesão, endotelina e fatores de crescimento²⁶. Esses fatores derivados do endotélio têm efeitos opostos na atividade contrátil da musculatura dos vasos e interação entre eles, em diferentes níveis produzindo uma regulação endotelial complexa do tônus vascular²⁶.

Vários estudos foram realizados para tentar determinar se um defeito específico no sistema do óxido nítrico poderia explicar a redução da função vasodilatadora endotelial observada em pacientes com HA²⁶. Os achados do comprometimento da atividade do óxido nítrico em pacientes hipertensos podem ser a chave para o entendimento da origem da disfunção endotelial²⁶. A redução da biodisponibilidade associado à disfunção endotelial em hipertensos pode ser consequência da redução da síntese, aumento da degradação ou integração com outras substâncias derivadas do endotélio que resultam em diminuição da atividade do óxido nítrico²⁶.

Cininas

As cininas são autacóides vasodpressores importantes na regulação da função cardiovascular e renal²⁷. As principais cininas são a bradicinina e a lisil-bradicinina (calidin), que são liberadas a partir de extratos conhecidos como cininogenases²⁷. A principal cininogenase é a calicreína plasmática e tissular (glandular)²⁷.

Os cininogênios de alto e baixo peso molecular são sintetizados no fígado e encontrados em elevadas concentrações no plasma²⁷. A calicreína plasmática atua sobre o cininogênio de alto peso molecular induzindo à formação das cininas. As cininas são destruídas por enzimas conhecidas como cininases, localizadas principalmente nas células endoteliais dos capilares pulmonares e de outros tecidos²⁷. As principais cininases são a cininase II, também conhecida como ECA, endopeptidases 24.11 e 24.15, aminopeptidases e carboxipeptidases (Figura 4)²⁷.

A redução da atividade do sistema calicreína-cinina pode ter papel importante no desenvolvimento da HA. Em crianças, a excreção urinária reduzida de calicreína é um dos principais marcadores genéticos associados à história familiar de HA enquanto crianças com elevadas concentrações urinárias de calicreína têm menor probabilidade de ter HA²⁷. Em ratos, nos quais o receptor de bradicinina é excluído por recombinação homóloga, há o desenvolvimento de HA quando submetidos a dieta com elevada concentração de sódio. Portanto, a redução da atividade das cininas pode estar envolvida na patogênese da HA sódio-sensível²⁷.

O aumento das concentrações teciduais das cininas e a potencialização de seus efeitos podem ser decorrentes dos efeitos terapêuticos dos IECA²⁷. Essa hipótese é sustentada pelo fato da ECA ser a principal peptidase que hidrolisa as cininas. Há aumento das cininas tecidual e urinária após IECA, induzindo à vasodilatação e ao aumento da excreção de sódio e água em ratos com HA renovascular experimental e nos deficientes de cininogênio e cininas, os efeitos agudos dos IECA são significativamente reduzidos se comparados com ratos com níveis normais de cininas²⁷.

Peptídeos natriuréticos

A noção de que o miocárdio atuaria não somente como uma estrutura mecânica mas também exercendo funções endócrinas e parácrinas tornou-se possível após a descoberta de Bold e

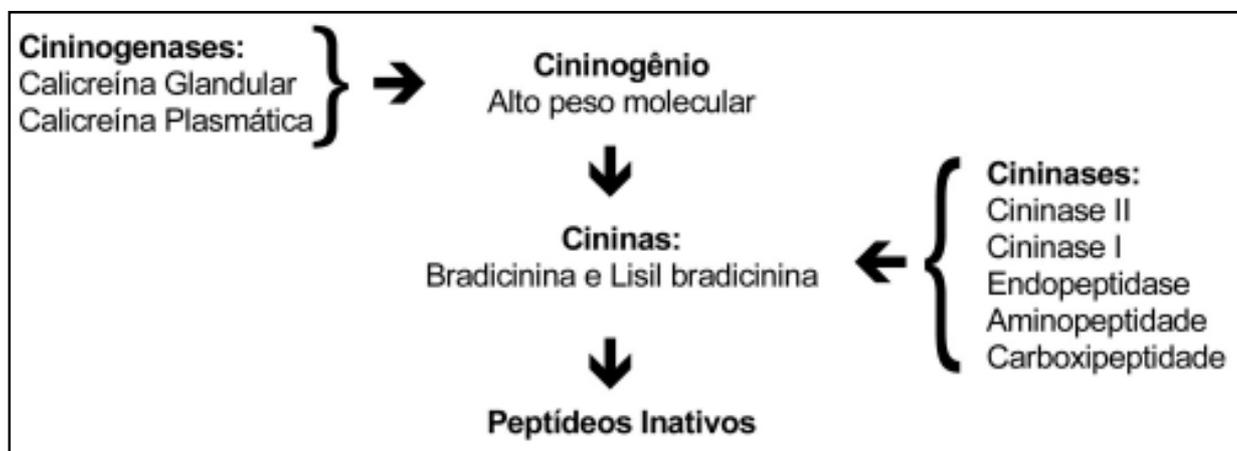


Figura 4

Sítios de quebra do cininogênio pelas principais cinogenases e das cininas pelas cininasas

colaboradores, mostrando que o extrato atrial de ratos tem potente atividade vasodepressora e natriurética²⁸. Isto levou ao descobrimento do peptídeo natriurético atrial (PNA) e o reconhecimento que esse hormônio é importante na regulação do balanço de sódio e da PA²⁸. Posteriormente, três outras estruturas relacionadas ao PNA, o peptídeo natriurético cerebral, o peptídeo natriurético tipo-C e o urodilatin foram identificados²⁸. O termo peptídeo natriurético permaneceu, mesmo sabendo que essas moléculas exercem outras importantes funções como vasodilatação, efeito anti proliferativo, remodelação vascular e modulação da transmissão noradrenérgica.

O envolvimento do PNA na regulação da PA e patogênese da HA é controverso. Alguns estudos mostram que a redução do PNA pode resultar em retenção de sódio e HA sódio-sensível²⁹. Essa possibilidade é suportada pelo fato de que a destruição do gene pró-PNA em ratos causa HA sódio-sensível²⁹. Em contraste, ratos transgênicos com super expressão do gene para PNA têm níveis de PA inferior aos ratos normais²⁹.

A mensuração do PNA em pacientes com HA tem resultados conflitantes, enquanto alguns estudos mostram valores normais ou reduzidos, outros o apontam como elevados. Entretanto, Ferrari e colaboradores³⁰ e Weidmann e colaboradores³¹ observaram acentuada redução plasmática do PNA durante elevada sobrecarga de sódio em descendentes de hipertensos comparados aos descendentes de normotensos. Esses autores sugerem que uma deficiência relativa do PNA pode predispor os indivíduos a desenvolverem HA³⁰. Também foi descrito que os hipertensos sódio-

resistentes não apresentaram um esperado aumento do PNA, enquanto os sódio-sensíveis mostraram redução paradoxal da PNA²⁹. Nesses pacientes, a redução do PNA pode, pelo menos em parte, ser responsável pela redução da capacidade de excretar sódio e conseqüentemente elevar a PA. Foi também descrito que alguns pacientes brancos com HA tinham tendência a redução do PNA durante a ingestão de sal, mas essa tendência parece não ter significância estatística³². Essas discrepâncias podem ser decorrentes de diferenças metodológicas na mensuração do PNA, da idade, da ingestão de sódio, da função do ventrículo esquerdo e de diferenças genéticas nas populações estudadas.

Referências bibliográficas

1. Page IH: Hypertension Mechanisms. Orlando, FL: Grune and Stratton, 1987.
2. Freis ED: Hemodynamics of hypertension. *Physiol Ver* 1960; 40:27-54.
3. Frohlich ED: (State of the Art); The first Irvine H. Page lecture: The mosaic of hypertension: past, present and future. *J Hypertens* 1988; 6(suppl 4):S2-S11.
4. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, Fauad-Tarazi F, Horan MJ, Marcus M, Massie B, Pfeffer MA, Ré RN, Roccella EJ, Savage D, Shub C: The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:998-1008.
5. Izzo JI Jr. Sympathoadrenal activity, catecholamines, and the pathogenesis of vasculopathic hypertensive target-organ damage. *Am J Hypertens* 1989; 2:305S-312S.
6. Julius S, Randall OS, Esler MD, Kashima T, Ellis C, Bennet J. Altered cardiac responsiveness and regulation in the normal cardiac output type of borderline hypertension. *Circ Res* 1975; 37(suppl 1):199-207.

7. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich ED, Gefford RW Jr, Hoffman GC. Plasma volume and chronic hypertension: relationship to arterial pressure levels in different hypertensive disease. *Arch Intern Med* 1970; 125:835-842.
8. Izzo JL Jr, Smith RJ, Larrabe PS, Kallay MC. Plasma norepinephrine and age as determinants of systemic hemodynamics in men with established essential hypertension. *Hypertension* 1987; 9:415-419.
9. Goldstein DS, Kopin IJ: The autonomic nervous system and catecholamines in normal blood pressure control and in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York, NY: Raven Press Ltd; 1990; 711-747.
10. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state: increased beta-receptor responsiveness. *Arch Intern Med* 1969; 123:1-7.
11. Sealey JE, Laragh JH: The renin-angiotensin-aldosterone system for normal regulation of blood pressure and sodium and potassium homeostasis. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. (Laragh JH and Brenner BM, eds). Raven Press, New York, 1995, pp.1287-1317.
12. Bühler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughan ED Jr, Brunner HR: Propranolol inhibition of renin secretion: A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med* 1972; 287:1209-1214.
13. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohan H, Sealey JE, Laragh JH: Association of the renin sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324:1098-1104.
14. Kurtz TW, AL-Bander HA, Morris RC Jr. "Salt-sensitive" essential hypertension in men: is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987; 317:1043-1048.
15. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int.* 1982; 21:371-378.
16. Rankin LI, Luft FC, Henry DP, Gibbs PS, Weinberg MH. Sodium intake alters the effects of norepinephrine on blood pressure. *Hypertension* 1981; 3:650-656.
17. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension.* 1996; 27:481-490.
18. Krieger DR, Landsberg L. Obesity and hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. New York, NY: Raven Press Ltd; 1995; 2367-2388.
19. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancina G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25:560-563.
20. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334:374-381.
21. De Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, et al. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? *Diabetic Med* 1997; 14:200-208
22. Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ Jr. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990; 258:F722-F731.
23. Yanagisawa M, Kunhara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332:411-415.
24. Sciffrin EI. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension.* 1995; 25:1135-1143.
25. Furchgott RF, Zawadzki. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
26. Ferro CJ, Webb DJ. Endothelium dysfunction and hypertension. *Drugs.* 1997; 53(suppl 1):30-41.
27. Bhoola KD, Figueroa CD. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogenio, and kininases. *Pharmacol Rev* 1992; 44:1-80.
28. Espiner EA, Richards AM. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:481-509
29. Jin H, Chen YF, Yang RH. Impaired release of atrial natriuretic factor in NaCl-load spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1988; 11:739-744.
30. Ferrari P, Weidmann P, Ferrier C. dysregulation of atrial natriuretic factor in hypertension-prone man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 1:944-951.
31. Weidmann P, Ferrari P, Allemann Y. Developing essential hypertension: A syndrome involving ANF deficiency? *Can J Physiol Pharmacol.* 1991; 69:1582-1591.
32. Campese VM, Tawadrous M, Bigassi R. Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension.* 1996; 28:335-340.