

## Mecanismos hipertensores em indivíduos portadores de nefropatia crônica

Joel C. Heimann, Armando Ferreira Vidonho Jr. e Gilson Fernandes Ruivo

### Resumo

A pressão arterial varia com o tempo, tanto em indivíduos sadios como em portadores de hipertensão arterial. Esta variabilidade é controlada por mecanismos de regulação que mantêm a pressão dentro de limites estreitos. O único mecanismo de regulação da pressão arterial que é capaz de corrigir integralmente qualquer distúrbio que ocorra é o mecanismo renal denominado natriurese pressórica. Qualquer alteração funcional renal decorrente de patologias renais ou

de modificações funcionais devidas a estímulos externos aos rins pode comprometer a natriurese pressórica e gerar aumentos da pressão mantidos cronicamente. A prevalência de hipertensão é de cerca de 90% na presença de doenças renais crônicas. Nestas doenças renais, os seguintes mecanismos foram identificados como possíveis responsáveis pela manutenção de pressão arterial elevada: aumento da volemia, hiperatividade dos sistemas renina-angiotensina e nervoso simpático, redução da atividade da via L-arginina-óxido nítrico, aumento de endotelina circulante etc.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial; Nefropatia; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Vasoconstritores; Óxido nítrico.

Recebido: 14/03/02 – Aceito: 28/04/02

Rev Bras Hipertens 9: 135-140, 2002

### Introdução

Este texto ultrapassa os objetivos de uma revisão dos mecanismos hipertensores que atuam em portadores de nefropatia crônica. Importância maior do que conhecer e entender mecanismos é uma visão crítica deste conhecimento e sua repercussão sobre o tratamento anti-hipertensivo. Mais ainda, há que se relevar não somente o objetivo terapêutico sobre a pressão arterial, porém mais importante ainda, o efeito sobre a incidência de complicações cardiovasculares.

Uma breve revisão dos mecanismos de regulação da pressão arterial

permite uma melhor compreensão dos fatores responsáveis pela hipertensão associada a nefropatia crônica.

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, em resposta a estímulos diversos, etc. Estas alterações são consideradas fisiológicas. Em indivíduos sadios, apesar destas oscilações, a pressão arterial é mantida dentro de limites estreitos.

Múltiplos são os mecanismos responsáveis pela regulação da pressão arterial. Tais mecanismos diferem entre si pela rapidez com que são

acionados, pelos limites de pressão nos quais agem, pela duração da sua ação e pela sua eficiência regulatória. Os mecanismos neurais – o arco reflexo do barorreceptor e do quimiorreceptor e a isquemia do sistema nervoso central – são mecanismos acionados em curtíssimo prazo, medidos em segundos, depois de ocorrido o distúrbio da pressão arterial. O mecanismo do barorreceptor corrige preferencialmente elevações e o quimiorreceptor, reduções da pressão. O mecanismo de regulação da pressão arterial vinculado à isquemia do sistema nervoso central somente é estimulado quando ocorrem hipotensões severas. Uma

---

#### Correspondência:

Joel C. Heimann

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Avenida Dr. Arnaldo, 455 - sala 3342

CEP 01246-903 – São Paulo, SP

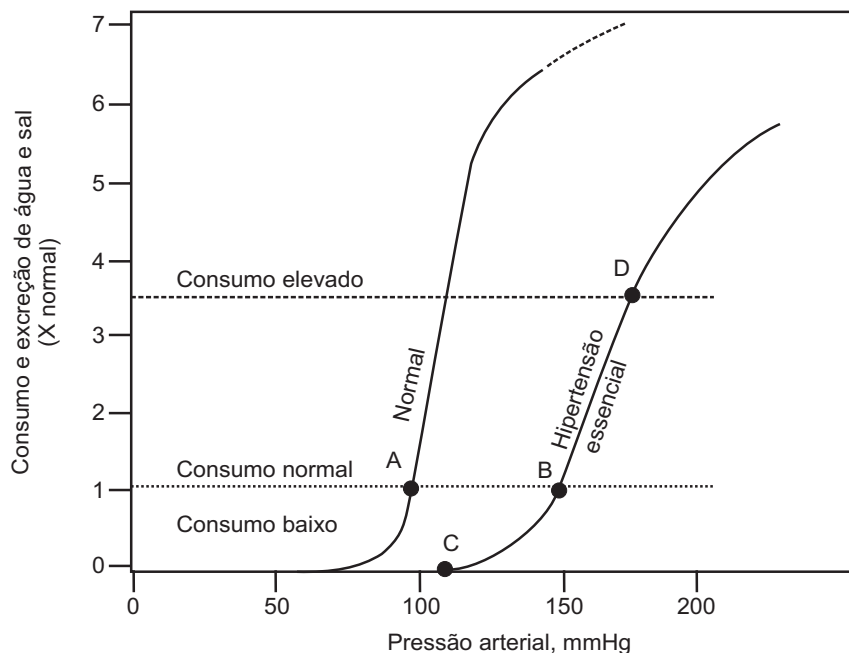
Tel.: (11) 3068-9428/3068-9429

E-mail: jheimann@usp.br

característica dos mecanismos neurais é a adaptação que ocorre após um certo tempo de vigência do distúrbio da pressão. Após minutos ou horas, os mecanismos neurais não reconhecem mais as alterações da pressão arterial como anormais. Este fenômeno é conhecido como adaptação ou, do inglês, *resetting*. Outros mecanismos importantes no controle da pressão arterial são os mecanismos hormonais. Dentre estes, destacam-se os seguintes: sistema renina-angiotensina-aldosterona, a via L-arginina-óxido nítrico, outros fatores endoteliais, a vasopressina, etc. Os mecanismos hormonais são acionados mais lentamente quando ocorrem modificações da pressão arterial. Estes mecanismos não sofrem o fenômeno da adaptação e sua duração de ação é bem mais longa do que o observado nos mecanismos neurais. No entanto, a eficiência destes mecanismos é limitada, sendo que a correção dos distúrbios é de pequena intensidade. Além dos mecanismos neurais e hormonais há que se comentar o relaxamento vascular e a perda de líquido do espaço intra para o extravascular. O mecanismo de relaxamento vascular ocorre toda vez em que há incremento na pressão arterial, tratando-se de um mecanismo misto mecânico e hormonal. O endotélio sofre a ação de diversos estímulos mecânicos, entre os quais a força de cisalhamento (*shear stress*). Em resposta a este estímulo, a enzima óxido nítrico sintase endotelial é estimulada havendo maior produção de óxido nítrico que é um vasodilatador. O resultado é uma redução na resistência vascular periférica com conseqüente tendência ao retorno da pressão aos valores existentes antes da sua alteração. Quando há uma elevação da pressão, ocorre uma passagem de líquido do espaço intra para o extravascular com redução do volume circulante e tendência de retorno da pressão aos valores prévios.

Todos os mecanismos mencionados de regulação da pressão arterial 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 do que falta a ser corrigido após a ação máxima do sistema de regulação. Por exemplo, quando ocorre uma elevação da pressão arterial de 100 para 130, seguida de uma correção para 110 mmHg, o ganho do sistema é 3 ( $30 \div 10 = 3$ ). O único sistema que tem eficiência máxima, isto é, ganho infinito, é o sistema renal de regulação da pressão, também conhecido como mecanismo de natriurese pressórica. Este sistema de manutenção da homeostase corrige integralmente qualquer variação da pressão. O funcionamento deste mecanismo de regulação da pressão está ilustrado na figura 1. Quando a pressão

se eleva, a natriurese aumenta, o que, na vigência de consumo hidrossalino inalterado, provoca redução da volemia e do débito cardíaco, o que resulta no retorno da pressão aos valores iniciais. Pode ser concluído que a manutenção de pressão elevada por tempo prolongado somente ocorre em duas circunstâncias: quando há um aumento no consumo de sal e água ou quando a curva de função renal (natriurese pressórica) é desviada para a direita em decorrência de anormalidades funcionais renais<sup>1</sup>. O desvio para a direita da curva de natriurese pressórica pode ser decorrente de alterações renais intrínsecas, congênicas ou adquiridas, ou devido à inserção dos rins em ambiente que modifica a função renal. As causas congênicas podem ser hereditárias ou não. Diversas são as causas denominadas ambien-



**Figura 1** – Relação entre pressão de perfusão renal e consumo e excreção renal de sal e água – curva de função renal ou natriurese pressórica. Quando a ingestão de sal e água é uma vez o normal, a pressão arterial é de 100 mmHg (ponto A). Na eventualidade de um incremento da pressão arterial, a excreção renal de sal e água aumenta proporcionalmente, gerando um balanço negativo quando o consumo permanece inalterado. Esta espoliação hidrossalina reduz a volemia e o débito cardíaco com conseqüente retorno da pressão aos valores basais. Doenças renais, semelhantemente ao que ocorre na hipertensão primária, podem desviar a curva de função renal para direita. Este desvio é responsável pela manutenção de pressão arterial elevada na vigência de consumo hidrossalino normal (ponto B). (Esta figura foi adaptada da referência 1).

tais que são responsáveis pelo desvio da curva de natriurese pressórica para a direita. Aumento da atividade dos sistemas renina-angiotensina e nervoso simpático e redução da atividade da via L-arginina-óxido nítrico, além de alterações anatômicas como menor número de néfrons, são algumas delas.

Para uma melhor compreensão do mecanismo renal de regulação da pressão arterial, quando ocorre um aumento da pressão arterial devido a uma vasoconstrição com conseqüente incremento da resistência periférica, a natriurese pressórica é acionada e o distúrbio da pressão arterial é corrigido integralmente. Este fenômeno ocorre desde que a hemodinâmica intra-renal não seja afetada pelo estímulo vasoconstritor o qual pode desviar a curva de função renal para a direita.

A presença de nefropatias pode comprometer o funcionamento do mecanismo renal de regulação da pressão. Nesta eventualidade, incremento da pressão em resposta à elevação da resistência periférica não é adequadamente corrigido. Portanto, a presença de qualquer nefropatia que comprometa a natriurese pressórica deixa a pressão arterial mais ou exclusivamente dependente da resistência periférica.

Situar a hipertensão que acompanha nefropatias crônicas em um contexto epidemiológico merece alguns comentários para evidenciar a importância da questão. Nos Estados Unidos, a causa mais comum de hipertensão secundária é a nefropatia crônica, que é a etiologia de 2% a 5% de todos os casos de hipertensão na população. A hipertensão é altamente prevalente em todos os casos de doença renal crônica e é um fator que contribui para a aceleração do declínio da função renal<sup>2,3</sup> (Figura 2). Na eventualidade de estes números serem semelhantes no Brasil, isto indica que cerca de 750.000 indivíduos são portadores de hipertensão por doença renal crônica, o que indica um importante problema de saúde pública.

Sabe-se que a hipertensão é um fator responsável pelo aumento na velocidade de declínio da função renal nas doenças renais crônicas. Este fenômeno estabelece um círculo vicioso no qual doença renal gera hipertensão que, por sua vez, piora a lesão nos rins, que é causa de elevação adicional da pressão arterial. Há evidências de que este círculo vicioso pode ser interrompido por meio de tratamento anti-hipertensivo intenso e precoce, tanto na nefropatia diabética<sup>5</sup>, quanto em doenças renais de outras naturezas<sup>6-8</sup>.

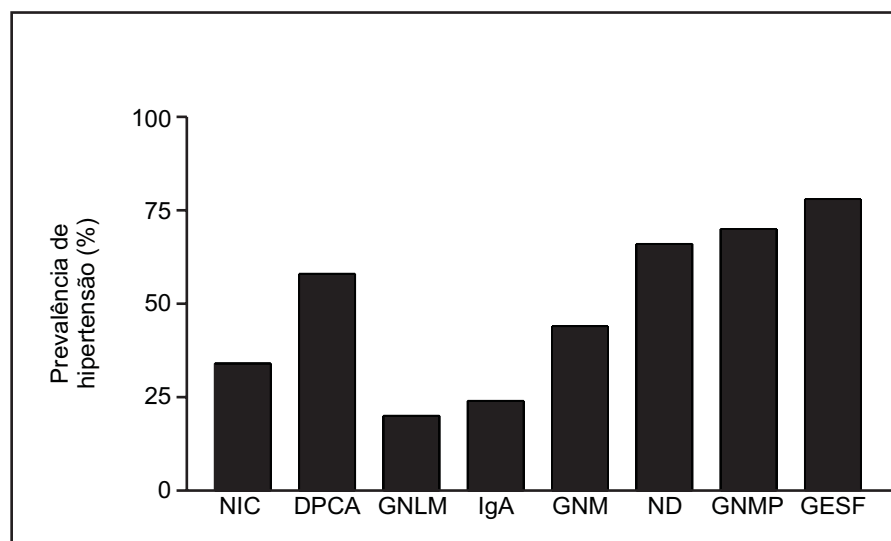
## Mecanismos hipertensores

Com base no exposto na introdução, a hipertensão que ocorre nas doenças renais crônicas é dependente de expansão do volume extracelular e de mecanis-

mos vasoconstritores. Alternativamente, é possível que sistemas vasodilatadores estejam com sua função comprometida, o que também resulta em maior resistência periférica total. Na tabela 1 estão os mecanismos que podem ser responsáveis por aumento da resistência vascular periférica na presença de doenças crônicas que acometem os rins.

## Mais uma vez o rim como mecanismo hipertensor

O comprometimento do mecanismo de natriurese pressórica é necessário, mas não é suficiente para a manutenção de pressão arterial elevada por tempo prolongado. Na eventualidade de um desvio para a direita da curva de função renal, somente deverá ocorrer incremento da pressão arterial quando o consumo de sal for acima de um limite mínimo ou quando há um aumento da



**Figura 2** – Prevalência de hipertensão em doenças renais parenquimatosas crônicas. A maioria das doenças renais crônicas é associada com hipertensão. Esta associação é mais evidente nas glomerulopatias, incluindo a nefropatia diabética (ND) e a glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), nas quais 70% a 80% dos pacientes são hipertensos. A glomerulonefrite de lesões mínimas (GNLM) é uma notável exceção. Doenças túbulo-intersticiais como a nefropatia por analgésicos, doença medular cística e nefropatia do refluxo são menos comumente afetadas por hipertensão. DPCA – doença policística do adulto, NIC – nefrite intersticial crônica, GESF – glomeruloesclerose segmentar e focal, GNM – glomerulonefrite membranosa. (Esta figura foi adaptada de Smith MC, Dunn MJ. Hypertension in renal parenchymal disease. In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension pathophysiology diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1995, pp. 2081-102.)

**Tabela 1 – Mecanismos que podem aumentar a resistência vascular periférica em doenças renais crônicas**

Aumento de vasoconstritores	Redução de vasodilatadores
Sistema renina-angiotensina	Via L-arginina-óxido nítrico
Sistema nervoso simpático	Prostaciclina
Endotelina	Peptídeo atrial natriurético
Tromboxane	Sistema caliceína-cinina
Arginina vasopressina	
Substância <i>digitalis</i> -semelhante	

Tabela adaptada de Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal parenchymal hypertension. *Arch Int Med* 1996; 156: 602-11.

resistência hemodinâmica. Para maior clareza, quando o consumo de sal é muito reduzido, mesmo na vigência de desvio da curva de função renal para a direita, há a possibilidade de manutenção da pressão arterial dentro dos limites da normalidade. Por outro lado, resistência periférica total muito baixa pode ser responsável por pressão normal, mesmo na presença de expansão volêmica.

Sabe-se que os rins estimulam a produção de vasoconstritores e vasodilatadores, além de serem fonte de impulsos neurais aferentes que estimulam o sistema nervoso simpático. Também devem ser mencionados o acúmulo de inibidores endógenos da óxido nítrico sintase, o aumento de endotelina circulante etc.

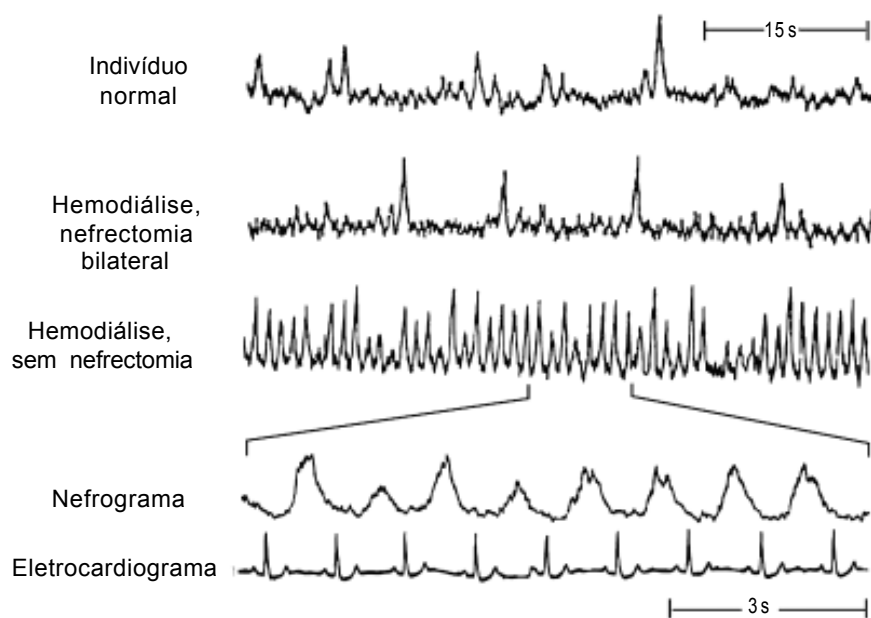
### O sistema renina-angiotensina

Existe uma pequena parcela de pacientes renais crônicos portadores de hipertensão extremamente severa e que são resistentes às terapêuticas medicamentosas conhecidas. Estes pacientes mesmo quando dependentes de diálise também não respondem ao controle do volume circulante. Estas são situações em que pode estar indicada a nefrectomia bilateral. Após a cirurgia, habitualmente a pressão arterial passa a ser facilmente controlável ao mesmo tempo em que a atividade de renina plasmática diminui sensivelmente. Este fenômeno é um

exemplo da participação do sistema renina-angiotensina nos mecanismos de hipertensão que ocorre na insuficiência renal crônica<sup>9</sup>. Além destes casos extremos, o sistema renina-angiotensina intra-renal pode ser ativado por isquemia glomerular, mesmo na presença de atividade de renina plasmática dentro de limites da normalidade. Nestas circunstâncias, há progressão da lesão renal, o que estimula mais ainda os mecanismos renais hipertensores<sup>10</sup>.

### Sistema nervoso simpático

A participação do sistema nervoso simpático na fisiopatogenia da hipertensão arterial associada a nefropatia crônica foi objeto de alguns estudos. Em um destes estudos, Converse et al. avaliaram a atividade nervosa simpática, por meio de microneurografia, em pacientes portadores de insuficiência renal crônica. Foi estudado um grupo-controle de indivíduos saudáveis, um grupo de pacientes em hemodiálise crônica e um grupo de pacientes em hemodiálise crônica submetidos a nefrectomia bilateral<sup>11</sup>. Foi observado que os pacientes em hemodiálise com rins *in situ* tinham maior pressão arterial e atividade nervosa simpática do que indivíduos normais e pacientes em hemodiálise submetidos a nefrectomia bilateral (Figura 3) Uma possível interpretação é a de que estímulos aferentes



**Figura 3** – Atividade nervosa simpática em doença renal crônica. Atividade adrenérgica está alterada na insuficiência renal crônica e pode participar no desenvolvimento de hipertensão. Estudos de microneurografia em pacientes em hemodiálise demonstram atividade nervosa aumentada que está associada com maior tônus vascular periférico<sup>11</sup>. Estudos em pacientes com nefrectomia bilateral demonstram atividade neural normal, sugerindo que estímulos aferentes originados nos rins modulam o efluxo adrenérgico central. (Figura adaptada da referência 11.)

originados nos rins são responsáveis pela maior atividade simpática. Esta maior atividade nervosa simpática, por sua vez, seria a causa de uma vasoconstrição periférica e conseqüente hipertensão arterial.

### Inibidores da óxido nítrico-sintase e endotelina

É conhecido que análogos da L-arginina são sintetizados pelo organismo de seres humanos e de animais de experimentação. Alguns destes análogos são dimetil-argininas assimétricas que inibem, por competição, a óxido nítrico sintase. Em indivíduos sadios, tais compostos não têm relevante importância biológica, uma vez que são pron-

tamente excretados pelos rins. Na vigência de insuficiência renal, há acúmulo destes compostos com resultante inibição da óxido nítrico-sintase e produção reduzida de óxido nítrico. Este é mais um mecanismo que pode contribuir para a elevação da pressão arterial nas nefropatias crônicas<sup>12</sup>.

Conforme já mencionado, em alguns casos de hipertensão severa associada a doenças renais crônicas em fase final, a nefrectomia bilateral é uma opção terapêutica que pode ser a solução para o distúrbio da pressão arterial. No entanto, em raros casos, a hipertensão persiste mesmo após a remoção de ambos os rins. Pelo menos em um estudo, foi verificado que nesta situação a endotelina pode ser o meca-

nismo responsável pela manutenção de pressão arterial elevada<sup>13</sup>.

### Conclusão

O comprometimento renal por doenças crônicas está associado a uma elevação da prevalência de hipertensão arterial. Múltiplos são os mecanismos hipertensores existentes na presença de alterações funcionais renais crônicas, com ênfase no comprometimento da natriurese pressórica. Além da alteração da natriurese pressórica, a hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina, a menor síntese de óxido nítrico etc. são alguns dos mecanismos hipertensores adicionais descritos.

### Abstract

#### Mechanisms of hypertension in patients with chronic renal disease

Blood pressure changes with time, both in normal and in hypertensive subjects. This variability is controlled by regulatory mechanisms that keep blood pressure between narrow limits. The only blood pressure regulatory mechanism that is capable to correct 100% of any disturbance is the mechanism called pressure natriuresis. Any renal functional

alteration due to kidney diseases or due to external stimuli to the kidneys may change the function of the pressure natriuresis and be responsible for the maintenance of chronic high blood pressure levels. The prevalence of hypertension in chronic renal diseases is about 90%. In this diseases, the following mechanisms were identified as possible hypertensive mechanisms: increased circulating volume, renin-angiotensin and sympathetic nervous system hyperactivity, low L-arginine-nitric oxide pathway activity, increases in circulating endothelin levels, etc.

**Keywords:** Arterial hypertension; Nephropathy; Renin-angiotensin-aldosterone system; Vasoconstrictors; Nitric oxide.

Rev Bras Hipertens 9: 135-140, 2002

### Referências

- Guyton AC, Coleman TG, Cowley, Jr AW, Scheel KW, Manning, Jr RD, Norman, Jr RA. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 584-94.
- Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study basel ine cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
- Working Group. 1995 update of the Working Group reports on chronic renal failure and renovascular hypertension [NIH Publication No. 95-3791]. Washington, DC: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1995.
- Sheinfeld J, Linke CL, Talley TE, Linke CA. Selective pre-transplant nephrectomy: indications and perioperative management. *J Urol* 1985; 133: 379-82.
- Parving H-H. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682-3.
- Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, Paranandi L, Peterson JC, Porush JG, Rauch S, Soucie JM, Stollar C. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The modification of diet in renal disease study group. *Hypertension* 1997; 29: 641-50.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood

- pressure control proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
8. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. Strict blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48: 851-9.
  9. Campbell DJ, Kladis A, Skinner SL, Whitworth JA. Characterization of angiotensin peptides in plasma of anephric man. *J Hypertens* 1991; 9: 265-74.
  10. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney Int* 1994; 45: 403-10.
  11. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.
  12. Brenner BM, Yu AS. Uremic syndrome revisited: a pathogenetic role for retained endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1992; 1: 3-7.
  13. Vajo Z, Moffitt RA, Parvathala S, Szekacs B, Dachman WD. Elevated endothelin-1 levels and persistent stage IV hypertension in nonvolume overloaded anephric patients. *Am J Hypertens* 1996; 9: 935-7.