

# Valor e limitações das dosagens de renina plasmática na prática clínica

Cibele I. Saad Rodrigues, Fernando A. de Almeida  
*Departamento de Medicina – Disciplina de Nefrologia*  
*Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba – CCMB-PUC/SP*

O sistema renina-angiotensina (SRA) tem sido objeto de intensa investigação após o advento da biologia molecular, permitindo a confirmação de que não se trata apenas de um sistema endócrino tradicional e sim de amplas possibilidades funcionais teciduais, na medida em que foram detectados e identificados RNAs mensageiros para renina em inúmeros órgãos: vasos sanguíneos, miocárdio, adrenais, cérebro, rim e órgãos do sistema reprodutor. Hoje sabemos que esses tecidos podem sintetizar e secretar angiotensinas, que exercem efeitos intrácrinos, parácrinos, autócrinos, além daqueles clássicos endócrinos (a distância).

Mais de um século já se passou após a descoberta da renina por Robert Tigerstedt. Em 1898, ele demonstrou que a injeção de extrato renal em coelhos continha um fator hipertensor, que determinava vasoconstrição e possivelmente estivesse implicado na gênese da hipertensão arterial. No entanto, como seus experimentos não puderam ser confirmados, a renina ficou esquecida até 1934, quando foram divulgados os clássicos estudos de Harry Goldblatt, que a colocaram novamente em lugar de destaque no mundo científico.

Em 1939, Braun-Menendez et al. comprovaram que a renina era uma enzima, que, hoje sabemos, pertence à família das aspartilproteases e é responsável pela clivagem do angiotensinogênio (substrato de renina), que por sua vez é uma proteína de peso molecular de aproximadamente

60 kD, produzido em vários tecidos, como no adiposo, fígado e cérebro além de outros. Da ação enzimática da renina sobre o angiotensinogênio resulta a liberação do decapeptídeo angiotensina I.

A história também nos remonta a 1956, quando Skeggs descreveu a transformação proteolítica da angiotensina I (AI) em angiotensina II (AII) pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). Infelizmente, à época, não se pode demonstrar correlação entre atividade plasmática de renina (APR) e diferentes formas de hipertensão clínica.

Os estudos sobre a síndrome da hipertensão arterial maligna por Laragh et al., na década de 1960, possibilitaram a identificação de um estado clínico com freqüente elevação de APR, em contraposição ao hiperaldosteronismo primário, em que a APR se apresenta com valores muito diminuídos.

Atualmente, a identificação do gene da renina e de todas as suas etapas de produção pertence ao cotidiano dos investigadores, mas foge ao escopo deste texto. Cabe lembrar que a pró-renina representa 80% a 90% de toda renina circulante no plasma humano, porém não tem papel fisiológico ou patológico definido. A renina é liberada na circulação pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes renais e se transforma em renina ativa principalmente nos tecidos. Por outro lado, os níveis de APR têm sido utilizados como marcadores da atividade do SRA, apesar de que esta é, sem dúvida,

uma visão inadequada e simplificada deste complexo mecanismo endócrino.

Múltiplos fatores influenciam a secreção de renina e os níveis de APR. Enumerá-los se faz necessário ao entendimento da participação de cada um deles:

1) o principal estímulo para liberação de renina é a queda da pressão de perfusão renal (arteríola aferente) e a hiperperfusão tem efeito inverso, o que significa afirmar que sobrecarga salina, excesso de mineralocorticóides e síndrome de Cushing diminuem a APR, enquanto a hipoperfusão renal verificada em algumas formas de hipertensão arterial como a renovascular e a maligna, hipovolemia, cirrose hepática, insuficiência cardíaca e síndrome nefrótica aumentam a liberação de renina;

2) o sistema nervoso adrenérgico através de estímulo beta-adrenérgico tem efeito tônico sobre a liberação de renina. A hipoglicemia, o hipertireoidismo, o feocromocitoma e o uso de vasodilatadores de ação direta aumentam a APR por estímulo simpático e o contrário também é verdadeiro: disfunção autonômica de diferentes etiologias, uso de betabloqueadores e simpatolíticos inibem a secreção de renina;

3) se for excessiva a quantidade de sódio ofertada à mácula densa, há inibição da secreção de renina e, se por outro lado, essa quantidade for pequena, há aumento de sua secreção;

4) há um controle da secreção de renina pelos níveis de AII, através de alça de *feedback* negativo. O uso de

inibidores da ECA (IECA) e de antagonistas dos receptores AT<sub>1</sub> da AII (ARAI) provoca, obviamente, aumentos significantes dos níveis circulantes de renina.

O método de dosar renina foi desenvolvido por Sealey, James e Laragh, a partir dos anos de 1960 e, desde então, tem sido motivo de grandes debates quanto a sua sensibilidade e acurácia, quando comparado à mensuração da APR. Neste último caso, trata-se de ensaio enzimático cinético que utiliza angiotensinogênio endógeno como substrato e quantifica a geração de AI por radioimunoensaio, na presença de inibidores de enzimas conversoras e que degradam AI. Habitualmente há correlação entre as duas variáveis: concentração e atividade de renina no plasma.

O primeiro estudo a tentar correlacionar hipertensão arterial essencial a níveis anormais de APR foi o conduzido por Brunner, e Laragh et al. em 219 pacientes não tratados, quando se observou que havia uma heterogeneidade nos perfis de APR: cerca de 30% apresentavam-se com APR baixa, 50% tinham níveis normais e aproximadamente 20% eram portadores de hipertensão com renina alta, diferentemente dos achados obtidos pelos mesmos autores em indivíduos normotensos-controle.

Ainda, é necessário ressaltar que o grupo de APR alta é aquele com maior probabilidade de apresentar complicações cardiovasculares, como já comprovado em vários estudos, incluindo um recente trabalho publicado no AJH<sup>1</sup>, que mostrou uma forte e independente associação entre níveis de APR e infarto agudo do miocárdio em 349 pacientes emergenciais, mesmo naqueles normotensos, revalidando o reconhecido trabalho de Alderman<sup>2</sup> et al. que, no seguimento de 1.717 pacientes hipertensos leves por um período de 8 anos, confirmaram que o perfil de APR basal alta é fortemente

preditivo de risco independente de eventos cardiovasculares. Infelizmente, outros autores não puderam encontrar uma associação tão evidente.

Não é improvável que a APR alta possa ser um fiel indicativo de mau prognóstico em pacientes hipertensos, portadores de insuficiência cardíaca, doença coronariana, acidente vascular cerebral ou insuficiência renal, nos quais a inibição do SRA poderia ser especialmente benéfica. Por outro lado, principalmente num país como o nosso, esta realidade está muito distante de ser conquistada e é indefensável do ponto de vista epidemiológico. Seguir as recomendações do grupo de Laragh seria indicar a aferição da APR em **todos** os pacientes hipertensos, tratados ou não, para orientação individualizada das melhores drogas anti-hipertensivas a serem empregadas de acordo com o perfil encontrado, não esquecendo ainda a possibilidade de sua dosagem para avaliação de risco cardiovascular, mesmo em condições de normotensão acompanhadas de fatores de risco.

Segundo as orientações preconizadas por Laragh et al., ter APR baixa (< 0,65 ng/ml/h) nos faz admitir um mecanismo hipertensor dependente de sódio e volume para o paciente, ao invés de renina-dependente. Também nos guia para a prescrição de diuréticos e bloqueadores de canais de cálcio. Nos pacientes com APR > 0,65 ng/ml/h os fármacos possivelmente mais eficazes seriam os betabloqueadores, inibidores da ECA e ARAII.

Finalmente, o uso mais apropriado da dosagem da APR se restringe à sua capacidade de auxiliar no diagnóstico de causas secundárias e curáveis de HA. É certo que não é o padrão-ouro de qualquer doença conhecida, mas pode direcionar a investigação minimizando custos e riscos de procedimentos mais invasivos, principalmente em locais com menor disponibilidade de recursos.

No entanto, temos a ponderar que, isoladamente, mesmo na presença dos indicadores clínicos de probabilidade, a medida da APR em sangue periférico tem baixas especificidade (66%) e sensibilidade (57%) para o diagnóstico de HA renovascular (HARV). Isso ocorre porque são detectados aumentos na APR em apenas 50% a 80% dos pacientes portadores de HARV e em aproximadamente 20% dos hipertensos essenciais, de tal sorte que todas essas considerações nos fazem desaconselhar esse teste como triagem diagnóstica.

Nos serviços em que há disponibilidade de realização da dosagem de APR é preferencial que ela seja feita de maneira estimulada, o que aumenta a capacidade discriminatória e o valor preditivo do teste. Na prática, o recomendável é aferir a pressão arterial (PA) por 30 a 60 minutos, na posição supina e coletar ao final deste período de repouso uma amostra sanguínea de veia periférica, para dosagem da APR basal. A administração em jejum de um inibidor da ECA de ação rápida, o captopril, na dose de 25 a 50 mg por via oral é seguida por mais 60 minutos a 120 minutos de medidas pressóricas. Ao término deste tempo, nova alíquota de sangue é colhida para dosagem da APR estimulada.

É importante ressaltar que a coleta adequada é imprescindível e inclui desde o preparo do paciente, com a supressão de drogas que possam interferir nos resultados, até pequenos pormenores como esvaziar a bexiga antes da primeira medida de PA e não deixar o paciente mudar de postura durante o teste. Também podem ocorrer erros nos resultados se garrotearmos o braço, se o tubo contendo EDTA não estiver refrigerado e se a técnica de mensuração não for acurada.

Portanto, muitos são os fatores limitantes, pois sequer há uma padronização internacionalmente aceita para esse procedimento

diagnóstico. Alguns autores consideram a queda pressórica obtida com o IECA como parâmetro de positividade, especialmente se for superior a 20 mmHg na pressão diastólica, e outros não. A maioria utiliza apenas a dosagem da renina *per se* considerando o teste positivo quando os valores de renina pós-captopril excederem 12 ng/ml/h, ou quando houver aumento superior a 10 ng/ml/h em relação ao período basal, ou ainda quando ocorrer aumento de 150% com APR basal > 3 ng/ml/h ou de 400% com APR basal < 3 ng/ml/h.

A sensibilidade da APR estimulada varia entre 63% e 100%, a especificidade entre 72% a 100%, e seu valor preditivo é bastante inferior ao renograma radioisotópico obtido após administração de captopril, hoje o método mais útil no *screening* da HARV.

Não nos deteremos à medida de APR em veias renais, teste utilizado anteriormente para índice diagnóstico e preditor de cura cirúrgica da HARV. Devido ao grande número de falso-negativos e positivos não é mais preconizado para diagnóstico da lesão

obstrutiva das artérias renais, podendo ser útil na demonstração do significado funcional da obstrução.

Para finalizar, o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário (HAP) pode ser auxiliado pelo encontro de níveis elevados de aldosterona e suprimidos de APR em pacientes hipertensos com hipopotassemia espontânea e hiperpotassiúria. Valores de APR inferiores a 1,0 ng/ml/h que não se elevam acima de 2,0 ng/ml/h após restrição de sódio constituem teste positivo. Muitos são os fatores de falso-positivos e negativos, o que torna a determinação isolada de APR um teste pouco fidedigno no diagnóstico de HAP. Assim, são descritos casos de HAP com valores de APR normal ou até superiores a 2 ng/ml/h, quando em dieta com quantidades normais de sódio e, como já explicitado anteriormente, encontramos na população de hipertensos essenciais cerca de 30% de indivíduos com perfil de supressão dos níveis de APR. O diagnóstico de HAP, no entanto, só pode ser realizado ao se comprovar a autonomia da secreção de aldosterona, o que depende de sua dosagem, que

também apresenta críticas por sua confidencialidade. Os testes de supressão com solução salina e com deoxicorticosterona (DOCA), além do teste de postura são os mais utilizados na triagem desta patologia. Destes três testes, apenas o de postura tem se mostrado o mais sensível e específico para a orientação diagnóstica diferencial entre adenoma produtor de aldosterona (síndrome de Conn) e hiperaldosteronismo idiopático.

Concluindo, a APR está mais propensa a ré do que à absolvição e vem sendo substituída nos grandes centros para os diagnósticos de HA secundária, por métodos mais sensíveis e específicos. Em nosso meio, ainda tem seu espaço, apesar das dificuldades em se obter resultados confiáveis.

Quanto a sua dosagem rotineira em pacientes hipertensos, como realizado pelo grupo liderado por Laragh, certamente este procedimento está longe de nossa realidade. Grandes *trials* deverão trazer respostas definitivas para a capacidade preditiva da APR quanto à possibilidade de eventos cardiovasculares em pacientes normo e hipertensos.

## Referências

1. Blumenfeld JD, Sealey JE, Alderman MH et al. Plasma renin activity in the emergency department and its independent association with acute myocardial infarction. *Am J Hipertens* 2000; 13(8): 855-863.
2. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098-104.
3. Laragh JH. Laragh's 25 lessons in pathophysiology and 12 clinical pearls for treating hypertension. Review Course. *Am J Hipertens* 2001;14.