

ALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO

Bruno Fialho Braga *

SINOPSE: Considerações em torno do Aldosteronismo secundário.

INTRODUÇÃO

Chamamos de Aldosteronismo secundário à superprodução de aldosterona pela camada glomerulosa da suprarrenal, em decorrência de estímulos extra-adrenais constantes.

O número de situações fisiopatológicas, capazes de estimular a produção de aldosterona, não é conhecido. Algumas dessas situações já foram reconhecidas por pesquisas efetuadas, com crescente intensidade, a partir de 1930 — ano em que se verificou que a porção amorfa de estratos suprarrenais continham uma importante substância com capacidade de reter sódio. Outros mecanismos ainda são meras suposições.

A secreção de aldosterona pode sofrer as seguintes interferências, segundo o que se conhece até o momento:

a) do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): a maioria dos estímulos que, reconhecidamente, incentivam a secreção de aldosterona atuam pouco ou nada em hipofisecto-

misados e a remoção da hipófise de alguns animais com aldosteronismo secundário crônico pode causar nítida diminuição da secreção de aldosterona — quantitativamente maior do que a observada após nefrectomia (3). Aparentemente, o ACTH é necessário à manutenção adequada de algumas etapas do metabolismo suprarrenal, essenciais à secreção de aldosterona.

b) de eletrólitos: a depleção em sódio se constitui em um potente estímulo à secreção de aldosterona em várias espécies animais estudadas, incluindo o homem. A maneira como o sódio interfere nessa secreção não está de todo elucidada; provavelmente, através de vários mecanismos (p. ex.: depleção — incentivo de produção de renina; excesso — inibição do efeito estimulante da angiotensina e inibição da produção de renina).

Em 1957 Laragh e Stoerk (cit. 3) demonstraram, que a depleção de potássio, em cães e no homem, diminui a secreção de aldosterona e seu excesso a aumenta. Logo, o efeito do potássio sobre a secreção da aldosterona é antagônico ao do sódio (quadro 1).

* Auxiliar-de-Ensino, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da UFRGS. Internista pela AMB.

Na	K	Aldosterona
↑	↓	↓
↓	↑	↑

Quadro 1: Relação dos níveis de sódio e potássio no organismo e secreção de aldosterona

O efeito do potássio parece ser por ação direta sobre a suprarrenal, independentemente de alterações no balanço de sódio, volume intravascular ou pressão arterial.

c) do sistema nervoso central. Os mecanismos neuronais que regulam a secreção de ACTH interferem — indiretamente — na secreção de aldosterona. A interferência da pineal é sugerida. A ação do sistema nervoso periférico é duvidosa.

d) da angiotensina. O efeito da angiotensina é direto, como é demonstrado pela injeção da substância nas artérias que suprem a suprarrenal isolada; ou *in vitro*, pela adição da angiotensina a fragmentos de suprarrenal humana, incubados em meio ótimo.

Supõe-se, então, que alterações nos mecanismos estimulantes da secreção de aldosterona, se mantidos permanentemente, possam levar a um estado de **aldosteronismo secundário**. Na maioria das vezes a alte-

ração encontra-se no eixo renina-angiotensina-aldosterona.

EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

A Renina é um polipéptido, ainda não obtido em forma pura, e determinado através da quantidade de angiotensina produzida sob adequadas condições de incubação. Mede-se a atividade relativa da renina e não a sua quantidade.

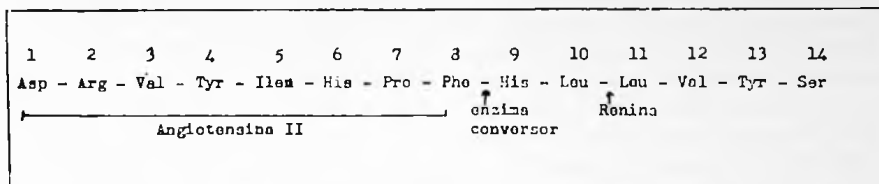
O Angiotensinogênio é um componente da fração alta 2-globulina. É um tetrapeptídeo sobre o qual age, enzimaticamente, a Renina para formar um decapeptídeo, a **angiotensina I**. Esta é alterada por um enzima conversor plasmático, a fim de formar um octopeptídeo, a **angiotensina II**, com definida atividade vasoconstritora e estimulante da secreção de aldosterona (2) (quadros 2 e 3).

Os estímulos capazes de incrementar a secreção de renina atuam ao nível do **complexo Justaglomerular**. Este é formado pelos seguintes tipos celulares:

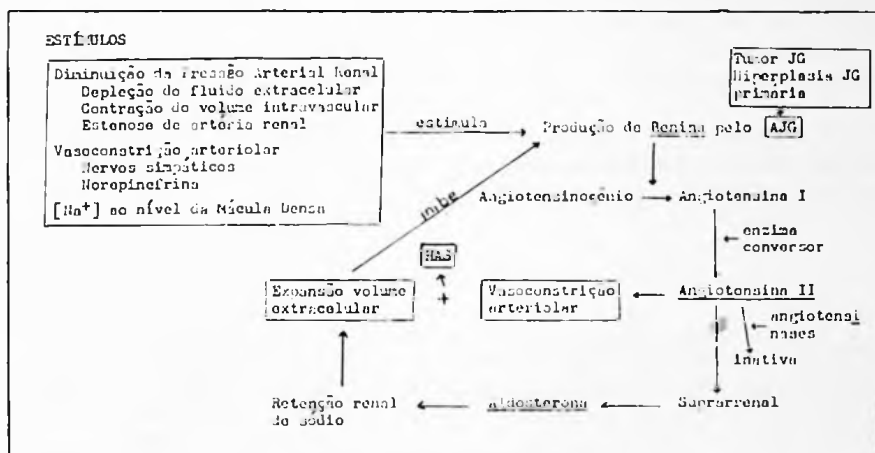
a) as **justaglomerulares**, localizadas na média da arteríola aferente, um pouco antes dessa penetrar no glomérulo. Caracterizam-se por conter grânulos, relativamente homogêneos, densos e osmíofílicos, rodeados por membrana;

b) as **agranulares** (Polkissen) que ocupam o espaço triangular, formado por ambas as arteríolas, o

ANGIOTENSINOGENIO



Quadro 2: Ação da Renina e do enzima conversor plasmático sobre o angiotensinogênio.



Quadro 3: Eixo Renina - Angiotensina - Aldosterona

túbulo distal e o polo (hilo) glomerular. São contínuas com as paredes da arteriolar aferente e eferente, substituindo algumas células nucleares. Possuem um citoplasma claro, têm pequeno tamanho e são arredondadas.

c) as da mácula densa, localizadas no lado glomerular do túbulo distal, mais curtas que as demais células dessa porção do nefron. As maiores diferenças são vistas à mi-

croscopia eletrônica (mitocôndrios curtos e irregularmente distribuídos).

O complexo justaglomerular contém terminações nervosas adrenérgicas e apresenta continuidade com as células mesangiais glomerulares.

A renina é formada e depositada no complexo Justaglomerular, mas sua localização nesse ainda é objeto de debate. Para alguns, a renina

seria formada na mácula densa e parcialmente depositada nas células granulares. Para outros, fundamentados em estudos de coloração direta com anti-renina fluorescente, as células granulares seriam o sítio primário de localização de renina.

Substâncias renina-símeis têm sido isoladas de outros tecidos, além do rim, tais como placenta, útero, fígado, baço, etc.. Não está, no entanto, provado que esses princípios sejam idênticos à renina.

Como a renina e a angiotensina, sob adequadas condições podem adquirir propriedades de antigenicidade, a formação de anticorpos capazes de eliminar a atividade biológica da renina é também possível (anti-renina).

O quadro 3 esquematiza os estímulos conhecidos e capazes de incrementar a produção de renina. Dois possíveis mecanismos, não mutuamente exclusivos, poderiam controlar a liberação de renina pelo complexo justaglomerular (3):

a) teoria do barorreceptor intrarenal, segundo a qual as alterações no gradiente de pressão entre o lúmen arteriolar e o interstício seriam as responsáveis pela maior ou menor liberação de renina. Grandes gradientes inibiriam a liberação; pequenos gradientes a estimulariam. A localização das células granulares e a hiperplasia do complexo justaglomerular, em casos de estenose de artéria renal, favorecem grandemente esta teoria.

b) teoria da Mácula Densa, segundo a qual a concentração de sódio no fluido tubular ao nível da Mácula Densa regularia a liberação de renina.

Haveria, por outro lado, outros estímulos de origem neural e humoral implicados na liberação de renina.

A secreção aumentada permanente de renina levaria ao estado de aldosteronismo secundário.

ALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO NOS CASOS DE EDEMA

Excreção aumentada de aldosterona na urina de 24 horas, pode ser encontrada em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva, Ascite em decorrência de Cirrose hepática e síndrome Nefrótica (2,3). Nessas situações, o aumento na secreção de aldosterona não é, usualmente, acompanhado de Hipertensão Arterial Sistêmica. A razão disso não é conhecida.

Nos casos de Insuficiência Cardíaca, os níveis de angiotensina estão inconstantemente elevados. Na Cirrose Hepática, há, além de uma maior produção, uma menor inativação do hormônio pelo fígado. É nesse tipo de edema, onde os antagonistas da aldosterona (espironolactona) obtêm o melhor efeito diurético.

No síndrome nefrótica, haveria uma definida correlação entre hipovolemia e liberação de renina, como é demonstrado pela diminuição dos

níveis desta, quando o comportamento intravascular é expandido pelo uso de expansores plasmáticos.

ALDOSTERONISMO SECUNDÁRIO E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A interferência da aldosterona no metabolismo do sódio é capaz de não só causar um balanço positivo, como alterar sua distribuição interna — fato que seria o último responsável pela gênese — da hipertensão, mesmo em animais com reduzida ingestão de sódio.

Inúmeros trabalhos experimentais demonstram que a renina é liberada pela redução da pressão de perfusão renal, com elevação dos níveis de angiotensina e aldosterona — com nítida tendência a causar, facilitar e sustentar a hipertensão (6). Por outro lado, a recuperação da pressão de perfusão é capaz de reduzir não só os níveis dessas substâncias, como os tensionais.

O quadro 4 relaciona a condições clínicas, nas quais encontramos o componente de aldosteronismo secundário.

Situações clínicas acompanhadas de aldosteronismo secundário, usualmente sem HAS:

- 1) Edema cardíaco
- 2) Edema hepático
- 3) Edema da síndrome nefrótica
- 4) Síndrome de Bartter (hiperplasia primária do complexo JG)

Situações clínicas acompanhadas de aldosteronismo secundário e HAS:

- 1) Afecções Reno-vasculares
 - Aterosclerose da artéria renal principal
 - Hiperplasia fibromuscular da média
 - Arterites sífilítica e de Takayasu
 - Tromboses e embolias
 - Aneurisma dissecante
 - Compressão extrínseca
 - Hipoplasia congênita
- 2) Afecções Renais
 - Tumor renal secretor de Renina
 - Isquemia intrarrenal
- 3) Fase maligna da HAS

Quadro 4: Situações clínicas nas quais o aldosteronismo secundário toma parte.

Nas afecções reno-vasculares, o diagnóstico é feito em bases clínicas e radiológicas (1).

O papel desempenhado pelo aldosteronismo secundário, na gênese da Hipertensão Arterial Maligna, não é conhecido, comprovando-se apenas, maiores níveis de angiotensina e aldosterona nesses casos (3).

COMENTÁRIOS

A regulação do balanço de sódio e da pressão arterial está intimamente relacionada com o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona.

Situações de edema são acompanhadas de níveis aumentados na angiotensina sérica e na excreção de aldosterona nas 24 horas. As condições de hipovolemia, como ocorrem nas hipoproteinemias intensas, seriam as principais desencadeantes do mecanismo referido.

Na hipertensão maligna, o aldosteronismo parece ser a consequência de aumentados níveis de angiotensina circulante, resultante do dano renal (arteriolonecrose?). A severidade dessa afecção estaria relacionada a maior produção das duas substâncias hormonais.

Na hipertensão reno-vascular nem sempre há um aumento na secreção de aldosterona, fato encontrado nas formas mais agudas e severas (3,4).

O papel desempenhado por esse mecanismo na hipertensão primária é, ainda, muito controverso.

Na síndrome de Bartter, a aumentada excreção de potássio parece não ser devida unicamente ao aldosteronismo — uma vez que não é suprimido pela adrenalectomia (7). Nessa síndrome, em que o achado histológico fundamental é a hiperplasia do complexo JG, não há hipertensão — apesar dos níveis aumentados de renina e angiotensina.

No tumor renal secretor de renina, a hipertensão está presente (5). O que faz com que a hipertensão não esteja presente na maioria dos casos de edema c/aldosteronismo, e na Síndrome de Bartter não é conhecido.

Os níveis séricos normais de atividade renina e angiotensina, além dos níveis urinários de aldosterona variam com os métodos usados (Aldosteronúria: 5 — 25 ug/24 hs).

HISTÓRICO:

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA

Histórico

- 1898 — Tigerstedt e Bergman: ação pressórica de extratos de rim (Renina).
- 1914 — Volhard e Fahr: relação entre hipertensão e nefrosclerose.
- 1925 — Ruyter: descrição do aparelho justaglomerular.
- 1934 — Goldblatt et col.: hiperten-

são reproduzível pelo constricção da artéria renal.

1940 — Page, Helmer, Braun-Menendez: identificação da angiotensina.

1944 — Goormaghtigh: função endócrina do aparelho justaglomerular

1954 — Simpson et col: identificação da aldosterona.

1954 — Conn, J. W.: Aldosteronismo primário e secundário.

RESUMO: O autor tece considerações sobre o aldosteronismo secundário. Cita suas principais causas, os prováveis mecanismos envolvidos e as conseqüências que dele decorrem.

SUMMARY: The author makes some considerations about secondary aldosteronism. He mentions its main causes, the probable mechanisms involved and the consequences that issue.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — BRAGA, Bruno Fialho et alii. Orientação diagnóstica na hipertensão sistêmica. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul, 14:219-37, Dez. 1970.
- 2 — MULROW, P.J. «Aldosterone in hypertension and edema». In: BONDY, P.K. Diseases of Metabolism. 6.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1969, cap. 20, p.1083-102.
- 3 — PAGE, H.L. & McCUBBIN, J.W. Renal hypertension. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1968.
- 4 — PICKERING, G. High blood pressure, 2.ed. London, Churchill, 1968, cap. 6, p.102-39.
- 5 — ROBERTSON, P.W. et alii. Hypertension due to a renin-secreting renal tumor. The American Journal of Medicine, 43:963-76, Dec. 1967.
- 6 — TAQUINI, A.C.; BLAQUIER, P.; TAQUINI, Jr. A.C. On The production and role of renin. Canadian Medical Association Journal, 90: 210-3, Jan. 1964.
- 7 — TRYGSTAD, Care W. et alii. A Sibship with Bartter's syndrome: failure of total adrenalectomy to correct the potassium wasting. Pediatrics, 44(2):234-42, Aug. 1969.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1 — MULROW, P.J. & COFFINET, J.A. «The Renin-angiotension system». In: WESSON, L.G. Physiology of the human kidney. New York, Grunne & Stratton, 1969, cap. 21, p.465-520.