

ALGUNS ASPECTOS DA FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL. II - O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

EMÍLIO ANTONIO FRANCISCHETTI *, WILLE OIGMAN **, VIRGÍNIA GENELHU DE ABREU FAGUNDES ***,
ANTONIO FELIPE SANJULIANI ****, FÁTIMA REGINA CARVALHO CORRÊA NETTO ****,
AYRTON PIRES BRANDÃO *****

A renina foi descoberta em 1898, no Instituto Karolinska, em Estocolmo, por Robert Tigerstedt e Per Bergman¹³⁹. Esse acontecimento ocorreu como resultado de um projeto repleto de detalhes, expressão de um modelo de trabalho razoavelmente amparado no método científico e cujas repercussões só emergiram 40 anos depois, quando Goldblatt produziu, experimentalmente, hipertensão arterial graças a um “clamp” de prata que, aplicado na artéria renal principal de cães, determinava elevação da pressão arterial¹⁴⁰.

A identificação feita por Tigerstedt, em extratos renais, de um princípio vasopressor, foi um marco na história da Medicina.

A hipótese de Tigerstedt era a de que “uma substância que eleva a pressão arterial se forma nos rins e passa ao sangue”. Homogeneizados de rins de coelho, em solução salina, injetados na veia de outro coelho elevam, quase sempre, a pressão arterial. Além dessa constatação, Tigerstedt e Bergman observaram que a substância extraída da córtex renal era muito potente como agente pressor, tinha as características de uma proteína e atuava sobre a musculatura lisa arteriolar, sendo esse efeito independente da integridade dos centros vasomotores¹³⁹.

Tigerstedt faleceu em dezembro de 1923, antes, portanto, do período mais profícuo da história da hipertensão experimental, que ocorreria na próxima década, com as descobertas realizadas por Houssay, Taquini, Braun-Menendez, Helmer, Page, Kohlstaedt, Fasciolo e outros notáveis pesquisadores que, em Buenos Aires e Indianápolis, caracterizaram a natureza enzima-símile da renina, o substrato sobre o qual agia e o produto dessa reação a angiotonina de Braun-Menendez e a hipertensa de Page e Helmer. Em 1958, Braun-Menendez e Page uniformizaram a nomenclatura do polipeptídeo, denominan-

do-o angiotensina (formada de angiotensina e hipertensa), expressão que acabou por ser aceita universalmente.

ALGUNS ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS DO SISTEMA

Do ponto de vista bioquímico e fisiológico, a renina é caracterizada como uma protease ácida e, como tal, capaz de clivar a ligação “leu-leu” do seu substrato, gerando angiotensina I. Surge de início um primeiro problema, ainda não adequadamente abordado, que é: nem todas as reninas que atuam na ligação são estruturalmente semelhantes; a mais estudada é a renina renal, cuja estrutura e peculiaridades enzimáticas são mais bem definidas. As demais proteases, extraídas de outros tecidos, devem, até esclarecimentos ulteriores, ser denominadas de isoreninas¹⁴¹.

A renina renal é sintetizada e armazenada em grânulos citoplasmáticos das células do pólo vascular dos glomérulos. Essas células possuem também miofilamentos, o que empresta a tais estruturas a qualidade ímpar de serem controladoras do tônus arteriolar (células mioepiteliais). O casal Hartroft¹⁴², durante anos, dedicou-se ao estudo das mesmas, demonstrando que ratos alimentados com dieta pobre em sódio tinham número maior de grânulos no citoplasma dessas células, o inverso ocorrendo naqueles cujas dietas apresentavam conteúdo excessivo do cátion. Tais células predominam na arteríola aferente dos glomérulos que, juntamente com a arteríola eferente e células especializadas do túbulo distal, dispostas em palissada (mácula densa), constituem a estrutura conhecida como aparelho justa-glomerular¹⁴³. Fibras nervosas, adrenérgicas e colinérgicas, são aí encontradas, relacionando-se com as estruturas vasculares e tubulares. Células mesangiais também fazem parte

Cadeira de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

* Professor Titular.

** Professor Assistente.

*** Professor Auxiliar de Ensino.

**** Médico Estagiário. Professor Adjunto de Cardiologia.

A primeira parte desta atualização foi publicada no número de fevereiro de 1984 desta revista (Arq. Bras. Cardiol. 42: 153, 1984). “Eletrólitos, sistemas caliceína-cininas e prostaglandinas na hipertensão arterial” constitui a 3.ª parte e será publicada oportunamente nesta revista.

dessa estrutura. Seus componentes (vascular, tubular e intersticial) mantêm contatos variáveis, fornecendo o substrato anatômico para os mecanismos envolvidos no controle da síntese e liberação de renina.

Há evidências de nítida relação entre o efeito pressor de homogeneizados renais e a granulação das células justaglomerulares. A utilização da técnica com óxido de ferro, que permite a separação do glomérulo dos túbulos, permitiu identificar que a renina estaria presente apenas nos pólos vasculares dos glomérulos¹⁴⁴. Anticorpos anti-renina, marcados com fluoresceína, têm localizado, também, os grânulos de renina nas células justaglomerulares¹⁴⁵. Por fim, registram-se vários casos, na literatura, de tumor-secretante de renina. A cultura dessas células confirma a hipótese de que as mesmas sejam a fonte renal principal de produção da enzima¹⁴⁶.

Até recentemente, admitia-se que a renina seria uma substância única, de origem renal, com peso molecular de 40000 daltons. Porém, durante a última década, formas múltiplas de renina, com dimensões variadas, foram identificadas, caracterizando-se por apresentarem diferentes graus de atividade e peculiaridades cromatográficas¹⁴⁷. Enzimas com atividade semelhante à renina têm sido identificadas no útero¹⁴⁸, placenta¹⁴⁹, cérebro, tronco cerebral, hipotálamo, glândula pineal, hipófise¹⁵⁰, supra-renais¹⁴¹ grandes artérias e veias¹⁵¹ e glândulas submaxilares de rato branco¹⁵². Até o momento pode-se, apenas, especular sobre as possíveis ações fisiológicas dessas enzimas.

Pró-renina

Existem duas formas de renina no plasma humano. A primeira, a renina ativa, tem PM de 48.000 daltons quando estimada pela gelfiltração. A segunda forma, renina inativa, denominada pró-renina, tem PM de 57.000 daltons e compreende cerca de 90v% da renina total no plasma humano normal¹⁴⁷. A pró-renina está presente no plasma de indivíduos anéfricos em concentrações habitualmente elevadas¹⁵³. É também encontrada em altas concentrações no líquido amniótico¹⁴⁷.

A pró-renina plasmática pode ser ativada, "in vivo", por técnicas de criativação ou por ativação ácida¹⁴⁴. Pode ser convertida em renina ativa por proteases séricas neutras, como a tripsina, calicreína glandular e plasmática, plasmina, e por proteases ácidas tais como a pepsina e a catepsina D. Tanto a crio como a ácido ativação parecem ser mediadas pelas calicreínas plasmáticas endógenas¹⁴⁷.

Não existem evidências definitivas de que a pró-renina seja a precursora da renina ativa. Caso o fosse deveria fazer parte do metabolismo intermediário intracelular e, uma vez liberada na circulação, não se converteria mais em renina. Alternativamente, poderia ser um zimogênio que seria convertido a renina ativa, em sítios diferentes de suas células de origem¹⁴⁷.

O fato de que a pró-renina plasmática pode ser ativada pela calicreína urinária (renal) "in vitro", leva à suposição de que as calicreínas urinárias possam estar envolvidas na biossíntese da renina. Há uma relação anatômica entre as células justaglomerulares onde a renina é sintetizada e armazenada, e o túbulo convoluto distal, onde a calicreína tem sido encontrada. Assim, as concentrações teciduais de renina e calicreína nos rins coincidem, estando ambas densamente presentes no córtex e praticamente ausentes na papila. Essas observações levam à formulação da hipótese de que a calicreína possa ser a enzima responsável pela ativação da pró-renina ao nível das células justaglomerulares (fig. 3). Por outro lado, a calicreína poderia ativar a pró-renina após sua secreção no interstício renal. Desse modo, a renina e a calicreína poderiam coordenar o controle da pressão arterial e da perfusão renal. Nesse sistema, as calicreínas ativariam a pró-renina, e a renina, liberada na circulação, manteria ou reajustaria a pressão arterial sistêmica via formação de angiotensina II. Concomitantemente, o sistema calicreína-cininas atuaria na intimidade do rim, mantendo o fluxo tecidual local face à vasoconstrição sistêmica induzida pela angiotensina II¹⁵⁵.

Os níveis plasmáticos de pró-renina estão praticamente normais em pacientes hipertensos, ao contrário dos da renina ativa, que se distribuem dentro de ampla variabilidade na população hipertensa¹⁴⁷.

Os níveis plasmáticos de pró-renina se elevam ao período gestacional, alcançando o máximo na 8.^a semana e assim permanecendo até o termo¹⁵⁶. A pró-renina está também alterada na nefropatia diabética¹⁵⁷, e nos pacientes com insuficiência supra-renal¹⁵⁸, enquanto ampla variação ocorre na hipertensão renovascular¹⁵⁸.

Tanto a dieta hipossódica quanto o uso de diuréticos aumentam os níveis circulantes de pró-renina; porém, esse aumento é relativamente lento e quase sempre precedido por um aumento de renina ativa, de tal forma que a relação entre renina ativa/pró-renina aumenta, consideravelmente, na circulação^{159,160}.

Os níveis plasmáticos de pró-renina tendem, em termos absolutos, a seguirem os da renina ativa. Há, entretanto, duas situações clínicas que não seguem essa regra. Os pacientes com deficiência de pré-calicreína apresentam renina ativa baixa e pró-renina alta¹⁶¹, e os portadores de síndrome de Bartter cursam com renina ativa alta e pró-renina baixa¹⁴⁷.

Em geral, os bloqueadores beta-adrenérgicos reduzem os níveis de renina ativa, enquanto os níveis de pró-renina permanecem inalterados, ou até aumentam com o uso prolongado da droga. A resposta da pressão arterial ao propranolol correlaciona-se com a resposta da pró-renina à droga, parecendo haver relação inversa entre mudança da PA e os níveis de pró-renina^{160,162}.

A indometacina reduz os níveis plasmáticos de renina ativa, pela sua ação sobre as prostaglandinas,

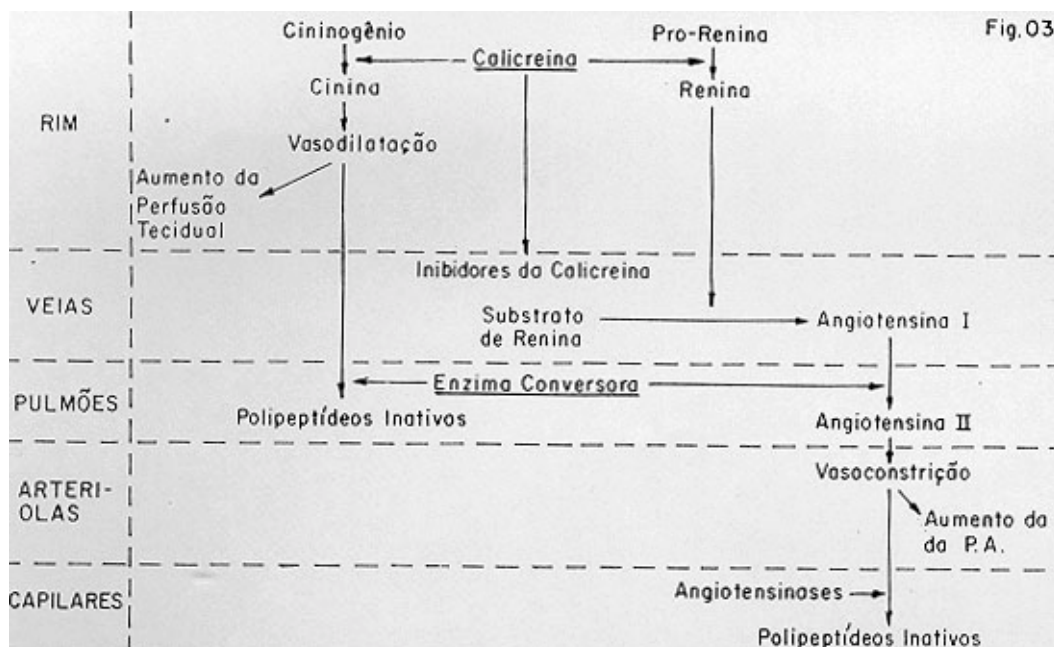


Fig. 3 - Ativação do cininogênio e da pró-renina pela caliceína; sítios de formação e inativação das angiotensinas e das cininas. (apud ref. 155).

enquanto nenhum efeito é observado, ao nível da pró-renina, após uma semana do emprego da droga ^{162,163}.

Os níveis plasmáticos de pró-renina não se alteram quando se infunde saralasin ou imediatamente após o uso de inibidores da enzima conversora ¹⁶⁴. Entretanto, esse mesmo parâmetro se eleva, consideravelmente, com o uso prolongado de captopril. ¹⁴⁷.

Outras formas de renina

“Big” renina e “big big” renina são moléculas de alto peso molecular, 140.000 daltons aproximadamente, encontradas, principalmente, no rim de porco e outras espécies ¹⁴⁷.

A “big big” renina isolada do rim humano tem alguma atividade quando o plasma é usado como substrato, e a reação enzima e substrato se processa a pH 4. Tais enzimas, de alto peso molecular, não são ativadas por acidificação ¹⁶⁵.

Anticorpos anti-renina

Haber e Slater ¹⁶⁶, após extração, precipitação e purificação utilizando cromatografia por afinidade, conseguiram um produto final, com elevada atividade específica, que permitiu a preparação de anticorpos anti-renina altamente específicos, e a mensuração direta, quantitativa, da renina plasmática.

Recentemente Dzau e cols. ¹⁶⁷ imunizaram camundongos com renina canina de alta pureza. Conseguiram depois a fusão somática das células esplênicas, que sintetizam esses anticorpos, com células de cultura de células híbridas da qual se selecionaram linhagens; monoclonais imor-

tais e que produzem grandes quantidades de anticorpos com homogeneidade molecular. Um dos anticorpos reage, cruzadamente, com renina de várias espécies inclusive com a renina humana. Esses anticorpos monoclonais têm o potencial notável de responderem a questões de enorme significado no sentido de definirem-se estrutura, biossíntese, localização tecidual e ações fisiológicas da renina. Por outro lado, essa pesquisa traz a esperança de conseguir-se a síntese de um inibidor “in vivo” da renina humana que seja específico e efetivo. Comparações entre a ação terapêutica de um inibidor e análogos da AU e inibidores da ECA sobre os estados hiper-reninêmicos não foram ainda estabelecidas ¹⁶⁷.

Metabolismo da renina

A vida média da renina é de 40 a 120 minutos, o que interfere nas concentrações plasmáticas da enzima, resultantes de estímulos vários ¹⁶⁸. É, predominantemente, inativada pelo fígado ¹⁶⁹. Os rins interferem pouco no metabolismo da renina, o que reforça a idéia de que os resultados que expressam a APR nas veias remais sejam fiéis indicadores do que está sendo sintetizado pelo órgão ¹⁷⁰.

Controle da secreção de renina renal

A secreção de renina pelo aparelho justaglomerular se faz em resposta a alterações registradas no volume sanguíneo efetivo, pressão arterial e balanço de sódio. Os mecanismos que ajustam a secreção a tais alterações envolvem os barorreceptores ao

nível de arteríola aferente¹⁷¹, as células em palissada da mácula densa¹⁷², alguns agentes hormonais ou hormônio-símiles, tais como a vasopressina¹⁷¹ e a angiotensina II¹⁷³,

receptores α e β intrarrenais¹⁷⁴ e o sistema nervoso autônomo que atua, via nervos simpáticos, no papel de vias eferentes¹⁷⁵ (fig. 4).

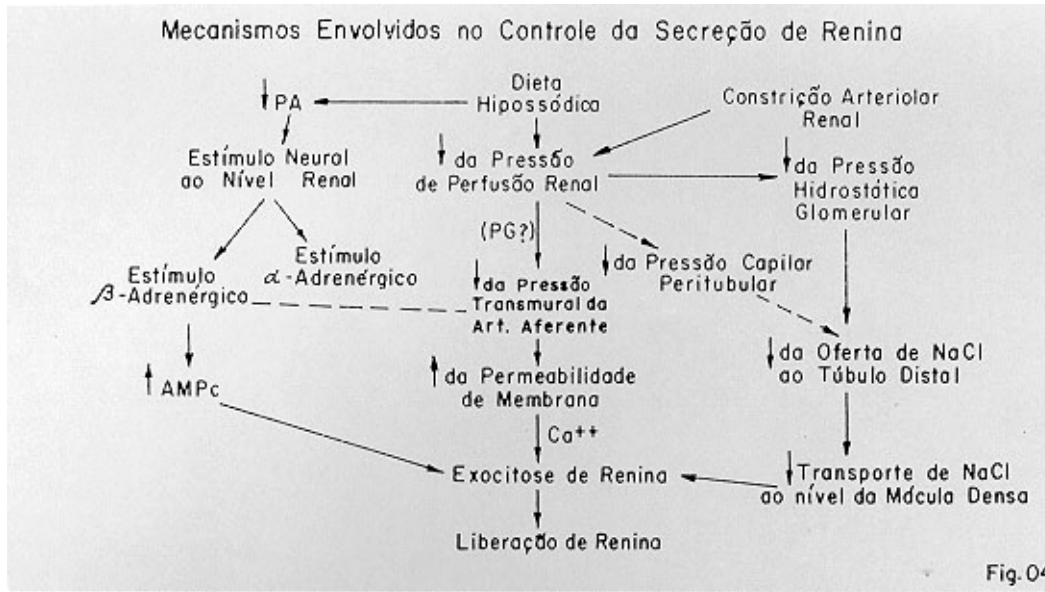


Fig. 4 - Controle da síntese e liberação de renina pelo aparelho justaglomerular.

1. Barorreceptores - O aumento na liberação de renina ocorre tanto na presença de constricção quanto de dilatação arteriolar renal¹⁷¹. Essa resposta ocorre via estimulação de receptores vasculares. O receptor responde às mudanças na tensão da parede da arteríola aferente. Entre os fatores que influenciam os receptores no controle da renina, podem enumerar-se: 1) mudanças no diâmetro da arteríola aferente; 2) mudança no gradiente arteriolar transmural; 3) mudança no tônus arteriolar renal secundária à atividade nervosa simpática; 4) o fator miogênico intrínseco relacionado com a auto-regulação renal; 5) as alterações do componente elástico da parede dos vasos.

2. Mácula densa - Existem evidências sugerindo que a mácula densa detecta um sinal transmitido pelo líquido tubular renal¹⁷². Ao contrário dos barorreceptores, conhece-se menos sobre a importância da mácula densa nas várias situações clínicas e experimentais. Duas hipóteses tentam explicar o papel da mácula densa na secreção da renina. A primeira, proposta por Vander¹⁷⁶, diz que a secreção de renina é inversamente relacionada à concentração de sódio na mácula densa. Assim, em situações em que a filtração glomerular de sódio está reduzida, (hipovolernia aguda, vasodilatação com hipotensores, etc.) a conseqüente redução da concentração de sódio no túbulo distal, seria o estímulo fundamental para o aumento na liberação de renina. Por outro lado, Thuraun¹⁷⁷ propõe que a liberação de renina esteja relacionada, positivamente, com a concentração tubular de sódio. O aumento na concentração do cátion, ao nível da mácula densa, estimularia a secre-

ção de renina e conseqüentemente a produção intrarenal de angiotensina II, promovendo constricção arteriolar aferente, redução na filtração glomerular e, como resultado, o colapso dos túbulos proximais. Essa resposta expressaria a tentativa de poupar sódio e manter a volemia.

A presença de um mecanismo de transporte ativo para o cloro no segmento espesso da alça de Henle sugere que o cloro possa ser mais importante que o sódio nos mecanismos relacionados com a mácula densa¹⁷⁸.

Uma outra hipótese seria a de um "feedback" negativo para o controle da taxa de filtração glomerular encontrado no néfron isolado, que inibiria o sistema renina. Entretanto, o significado fisiológico de tal mecanismo ainda não foi demonstrado¹⁷².

3. Angiotensina II - A angiotensina II e seu metabólico heptapeptídeo - angio III, por mecanismos de retroalimentação, inibem a secreção de renina pelas células justaglomerulares e esses efeitos são, provavelmente, diretos, uma vez que eles também ocorrem "in vitro"¹⁷³.

4. Hormônio antidiurético - A vasopressina inibe a secreção de renina por uma possível ação direta sobre o rim¹⁷¹. Uma vez que a angiotensina II circulante atua no cérebro, estimulando a secreção de vasopressina, admite-se a existência de uma alça de auto-regulação renina-vasopressina. O significado dessa alça, no controle da pressão arterial e da balança de sódio e água corporal, permanece ainda a ser esclarecido.

5. Sistema nervoso simpático - Os nervos simpáticos renais têm as suas terminações localizadas

em áreas muito próximas às células justaglomerulares. As alterações na atividade simpática influenciam a liberação de renina por diversos mecanismos ¹⁷⁵, incluindo: 1) ação direta sobre as células justaglomerulares; 2) efeito no tônus das arteríolas aferente e eferente e nos receptores vasculares; 3) modificação na pressão capilar glomerular e na concentração de sódio e cloro filtrados.

A noradrenalina e a adrenalina influenciam, diretamente, a liberação de renina através de suas ações nas células justaglomerulares e no tônus da arteríola aferente. Há evidências de que receptores de dopamina também estariam envolvidos na liberação de renina ¹⁷⁹.

6. Sistema nervoso central - O papel do sistema nervoso central na secreção de renina começa a tornar-se mais claro. Assim, o estímulo elétrico, ao nível da ponte ¹⁸⁰, mesencéfalo ¹⁸¹ e hipotálamo ¹⁸² aumenta a secreção de renina. Por outro lado, a secreção de renina pode ser alterada pela ação de fármacos de ação central. A clonidina inibe a secreção de renina quando administrada centralmente em doses que são ineficazes por via endovenosa ¹⁸³.

As vias eferentes, pelas quais o sistema nervoso central influencia a secreção de renina, ainda não estão bem definidas. Evidências sugerem que a vasopressina e o ACTH são mediadores dessa regulação ¹⁷⁵ e que a via eferente mais importante seria o sistema nervoso simpático. Os efeitos da estimulação elétrica do cérebro sobre a secreção de renina podem ser bloqueados pela desnervação renal ou por bloqueadores adrenérgicos. A inibição da secreção de renina pela clonidina e pela L-dopa e carbidopa é prevenida pela desnervação renal ¹⁸³. A oclusão das carótidas, as hemorragias não hipotensoras, o ortostatismo e manobras que reconhecidamente estimulam a secreção de renina têm seus efeitos abolidos pela desnervação renal, adrenalectomia ou administração de fármacos bloqueadores adrenérgicos ¹⁸⁴.

7. Receptores intra-renais envolvidos no controle da liberação da renina - Os receptores beta-adrenérgicos intra-renais fazem a mediação da resposta das catecolaminas liberadas ao nível de terminações simpáticas renais. As seguintes observações dão suporte a essa hipótese: 1) inibição, pelo propranolol, do aumento da APR produzida pela hipoglicemia, e reforço dessa resposta pela fenoribenzamina ¹⁸⁶; 2) redução pelo propranolol, mas não pela fenoxibenzamina, da liberação da renina quando o tronco cerebral é estimulado ¹⁸⁰; 3) abolição pelo propranolol, mas não pela fenoxibenzamina, da estimulação de renina pela adrenalina e isoproterenol ¹⁸⁶; 4) bloqueio pelo propranolol da liberação de renina em resposta à estimulação dos nervos simpáticos temais ¹⁸⁷.

Outros estímulos que aumentam a liberação de renina, tais como anestesia, choque elétrico e drogas vasodilatadoras (que reduzem a pressão arterial), parecem ter sua ação mediada por receptores beta, que são inibidos pelo propranolol ¹⁸³.

O papel dos receptores alfa na regulação fisiológica da secreção de renina está, presentemente, mais bem definido. Evidências sugerem que esses receptores, quando estimulados, inibem a secreção de renina ¹⁷⁴. As drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas, tais como a fenoxibenzamina e a fentolamima, aumentam "in vitro" a secreção de renina estimulada pela noradrenalina ¹⁸⁹. A supressão da secreção de renina pela clonidina poderia, em parte, ser explicada pela estimulação dos receptores alfa intra-renais ¹⁷⁴.

8. Papel do cálcio - Aumento nas concentrações plasmáticas de cálcio atua promovendo a diminuição da síntese de renina pelo aparelho justaglomerular ¹⁹⁰. Tal fato parece ocorrer graças à inibição do transporte de sódio pelo túbulo renal e aumento da concentração do cátionte (sódio) na altura da mácula densa.

Apesar dos conhecimentos já adquiridos sobre os mecanismos responsáveis pela secreção de renina, persistem ainda incógnitos os fenômenos envolvidos no início e manutenção da hipertensão arterial. Para isso, certamente, vem contribuindo a visão parcial que se tem tido sobre a atuação desses mesmos mecanismos no controle da liberação da enzima no hipertenso. Ressalte-se, por exemplo, que 10 a 25% da população de hipertensos essenciais têm APR suprimida, sem que se saiba o exato significado desse dado ¹⁹¹.

Substrato

A concentração, no soro humano, de substrato de renina, é maior do que em outros mamíferos. Em certas condições patológicas, a concentração do substrato pode estar significativamente alterada, estando aumentada na presença de excesso de glucocorticóides ou estrógenos ¹⁹². Pode estar diminuída ou mesmo ausente na insuficiência supra-renal ¹⁹³, na cirrose hepática ¹⁹⁴ ou no envenenamento por clorofórmio ¹⁹⁵.

É uma glicoproteína sintetizada no fígado e que, na eletroforese de papel, corresponde à fração α -globulina. Fazendo-se agir a tripsina sobre ela consegue-se degradá-la em um peptídeo de peso molecular menor. A renina, atuando sobre a ligação leucina-leucina desse tetradecapeptídeo, transforma-o num decapeptídeo - angiotensina I - que corresponde aos 10 primeiros aminoácidos. "In vitro", a reação é inibida pela pepstatina, análogos sintéticos e outras proteases ¹⁹⁶. Fosfolipídeos ¹⁹⁷, prostaglandinas ¹⁹⁸ e outras substâncias mal definidas podem diminuir o ritmo de formação do substrato. Admite-se que em certas formas de hipertensão humana, hipertensão renovascular, por exemplo, haveria diminuição de inibidores que ocorrem normalmente, aumentando, assim, os níveis de AU II.

Os exaustivos trabalhos realizados, durante anos, por Skeggs e seus colaboradores ¹⁹⁹, demonstraram que a máxima afinidade da enzima pelo substrato (o mais baixo valor de Km) foi alcançada somente quando a molécula inteira do tetradecapeptídeo estava pre-

sente. A remoção, por exemplo, do ácido aspártico ou da arginina do N-terminal aumenta o Km, diminuindo a afinidade. O mesmo grupo confirmou essa constatação e mostrou que as menores moléculas passíveis de reação com a renina eram os octapeptídeos His⁶ ... Tir¹³ e Pro⁷ ... Ser¹⁴. Embora esses octapeptídeos sejam efetivos competidores da reação renina e substrato, não atuam como tal na presença de soro ou plasma, terminando assim com as esperanças de usá-los como agentes anti-hipertensivos.

O substrato da renina tem sido encontrado no cérebro e no líquido céfalo-raquidiano, desconhecendo-se, porém, até o momento, a ocorrência de síntese do peptídeo no sistema nervoso central ou se o substrato aí detectado é o mesmo sintetizado pelo fígado.

Nos indivíduos nefrectomizados bilateralmente, os níveis de substrato plasmático estão bastante elevados Hasegawa e col.²⁰ identificaram, no plasma de animais nefrectomizados bilateralmente, um fator estimulador da síntese de angiotensinogênio sem determinarem, porém, onde tal fator é sintetizado e como atua.

Em verdade, sabe-se pouco a respeito do substrato, principalmente em relação à sua participação na gênese e/ou manutenção da hipertensão essencial. Os fatos são mais claros quando se está diante de estados hipertensivos ocorrendo em mulheres que usam contraceptivo oral ou

em grávidas. A hipertensão induzida por anticoncepcional está amplamente divulgada, sendo bem documentada na literatura internacional^{192,201}.

A constatação de que a maioria das mulheres que utiliza a droga tem elevação, a longo prazo, de 4 a 5 mmHg em seus níveis pressóricos poderá ter algum significado, principalmente quando não se conhecem as repercussões previstas de tal incremento pressórico.

Enzima conversora (EC)

A enzima conversora é uma dipeptidil-carboxipeptídeo his-leu, transformando assim a angiotensina I no octapeptídeo AU II²⁰². A enzima conversora também hidrolisa a bradicinina pela remoção seqüencial de dipeptídeos do terminal carboxílico²⁰³. Aminopeptidases convertem a AU II no nonapeptídeo des-aspartil-AU I; essa conversão ocorre no plasma e é muito lenta.

Aminopeptidases hidrolisam a AU II no heptapeptídeo AU III. Por outro lado, a des-aspartil AU I é transformada em AU III pela enzima conversora. A maior fonte de AU III é a AU II. Des-aspartil-angio I, AU I e AU II transformam-se em múltiplos fragmentos inativos pela ação combinada de carboxipeptidases, aminopeptidases, endopeptidases, e dipeptil-aminopeptidases (fig. 5).

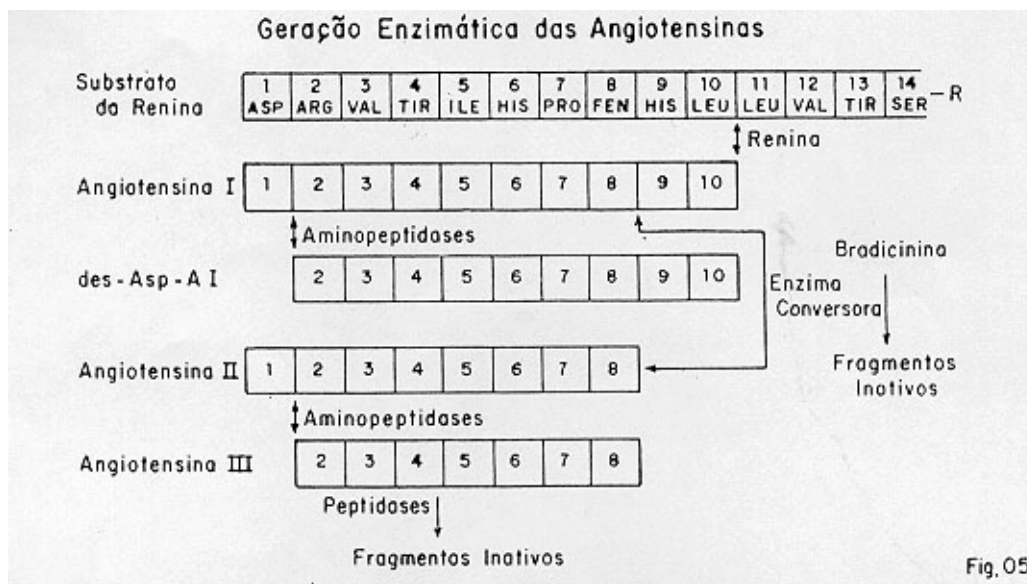


Fig. 5 - Formação, a partir do substrato, das angiotensinas I, II e III e da Des-Aspartil - Angio I.

A enzima conversora é encontrada em elevadas concentrações nos pulmões, embora seja detectada também nos rins, sangue circulante e leitos vasculares. As células do endotélio vascular pulmonar são os sítios onde se encontra a enzima em maior quantidade²⁰⁴

A enzima tem sido extraída, também, do baço de pacientes portadores de doença de Gaucher²⁰⁵ e de linfonodos de indivíduos com sarcoidose²⁰⁶. É provável que as células epiteliais de ambos os granulomas sintetizem a EC e expliquem os níveis elevados da enzima no plasma desses doentes, embora não se

tenha estabelecido relação causal entre o fenômeno e a etiopatogenia dessas doenças. Os níveis de EC poderiam atuar como marcadores biológicos das patologias mencionadas e terem valor diagnóstico e prognóstico. A redução e supressão da atividade plasmática da EC em casos de DPOC, câncer de pulmão, tuberculose e fibrose cística teriam igualmente as mesmas repercussões para a prática médica ²⁰⁷.

Ações das angiotensinas

A angiotensina I é uma substância destituída de ação pressora, existindo porém evidências de que a síntese de catecolaminas na medula adrenal e o funcionamento de neurônios vasomotores do sistema nervoso central sejam estimulados pelo decapeptídeo ²⁰⁸.

As angiotensinas II e III possuem ações já bem definidas por exaustivos estudos experimentais em animais, e observações clínicas e que podem assim ser resumidas (fig. 6):

1. **Ações sobre o sistema cardiocirculatório** - As angiotensinas II e III atuam nas arteríolas periféricas, elevando a pressão arterial. Os efeitos vasopressores atribuídos às duas substâncias, além de expressarem uma ação constritora direta sobre a musculatura lisa dos vasos, mediada possivelmente por receptores ²⁰⁹, correspondem também a: a) potencialização da resposta vasoconstrictora secundária ao estímulo nervoso simpático ²¹⁰; b) elevação dos níveis periféricos de catecolaminas ²¹¹ e c) ação pressora, de natureza central, secundária à estimulação de receptores localizados na área postrema ²¹².

Nos últimos anos, tem-se avaliado a formação de angiotensina em alguns territórios do organismo e o papel que a mesma exerce no controle da circulação regional. Essa ação, porém, não parece ocorrer exclusivamente às custas da (s) angiotensina (s) sendo, provavelmente, o produto de interação entre as mesmas e prostaglandinas e cininas geradas também localmente ²¹³.

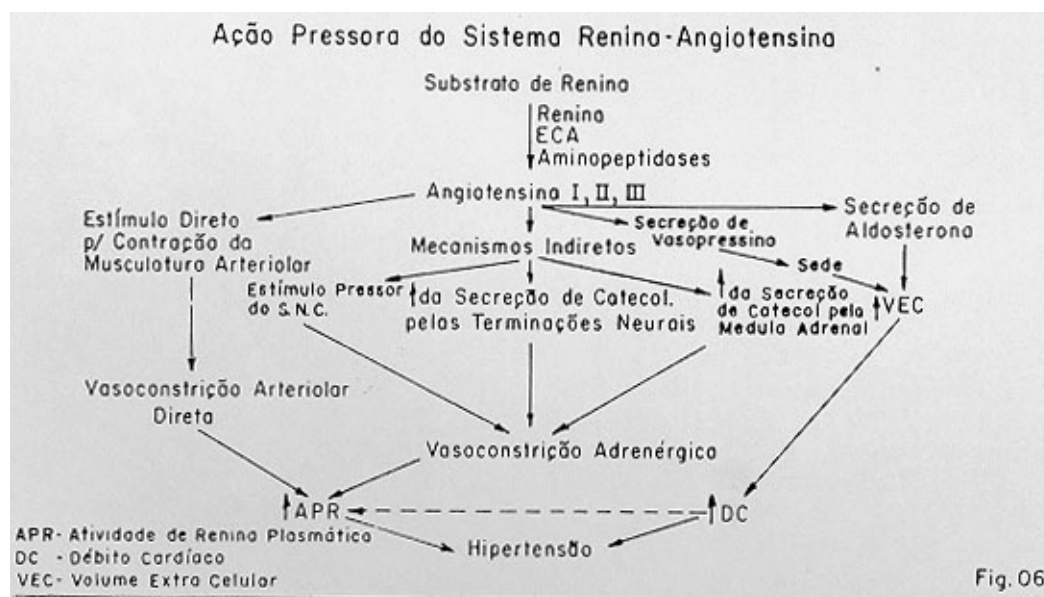


Fig. 6 - Ação da angiotensina sobre a supra-renal (córtex e medula); terminações nervosas; musculatura arteriolar (receptores) e secreção de hormônio anti-diurético.

Estudos clínicos realizados com antagonistas da AU II e inibidores da enzima conversora trouxeram alguma luz à fisiologia de algumas patologias. Assim, o SRA parece interferir na manutenção dos níveis pressóricos em situações clínicas que cursam com baixo débito cardíaco e nos indivíduos acutadamente depletados de sódio ²¹⁴.

2. **Ações das angiotensinas sobre a zona glomerulosa adrenal** - Os mecanismos bioquímicos que explicam a ação das angiotensinas (AU II e AU III) e da des-Asp¹ angio I são pouco conhecidos, existindo evidências de que a interferência desses peptídeos se faça numa fase precoce (entre colesterol e aldosterona) da síntese dos mineralocorticóides

ma glomerulosa adrenal. Existem também investigações que apontam uma ação estimulante da AU II, via possível receptor, sobre as zonas mais internas do córtex adrenal explicando, assim, o aumento da secreção de cortisol. Os mecanismos celulares intrínsecos desse fenômeno parecem ser potássio dependentes ²¹⁴.

3. Ação sobre a função renal.

3. 1. **Controle da função glomerular** - O papel da angiotensina como mediador do fenômeno da autorregulação da circulação renal já foi exposto em parágrafos anteriores (ver controle da secreção da renina).

A disponibilidade de antagonistas da AU II, bloqueadores β -adrenérgicos e prostaglandinas, ferramentas; úteis na análise do fenômeno da autorregulação, tem possibilitado o surgimento de inúmeros projetos de investigação. Existem, presentemente, evidências de que a AU II não é responsável pela diminuição da resistência arteriolar renal nas circunstâncias que se acompanham de redução da perfusão renal^{215,216}.

3.2. Controle da função tubular - A participação do polipeptídeo farmacologicamente ativo na reabsorção de sódio pelos túbulos renais estimulou, nos últimos anos, várias investigações, todas tentando demonstrar os mecanismos pelos quais essa substância interfere no metabolismo do iante. O problema é que a maioria dos investigadores tenta elucidar tal fenômeno biológico por meio de estudos de "clearance", os quais medem apenas modificações grosseiras que se passam com o sódio, sem caracterizar os fatores locais que participam do transporte do iante pelo epitélio tubular. Por outro lado, sendo a angiotensina substância vasoativa, esse tipo de metodologia não oferece elementos para se distinguir entre a ação da mesma sobre o controle da circulação renal e, conseqüentemente, do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular, da sua ação direta nos prováveis sistemas transportadores.

Resumidamente, a literatura acumulada até agora revela os seguintes dados a respeito da ação da angiotensina sobre o transporte de sódio pelos túbulos renais: 1) ações diuréticas e anti-diuréticas, provavelmente dose-dependentes. As investigações de Barraclough e col.²¹⁷ demonstraram que a administração de 0,5 nanograma de AU por Kg peso/min, a ratos anestesiados, diminui a excreção de sódio pelo rim. Nesse estudo, a taxa de filtração glomerular manteve-se invariável, pelo que se pode inferir dos dados obtidos pelo "clearance" do iodo¹²⁵. Quando, porém, doses significativamente maiores, de 50 nanogramas por kg peso/min, foram injetadas, obteve-se uma resposta bifásica, primeiramente anti-diurética.

Os estudos de Louis e Doyle²¹⁸ e o de Collingnon e Kulbertus²¹⁹ comprovaram as investigações anteriores e forneceram elementos para que se pudesse relacionar claramente o efeito natriurético do polipeptídeo com a fase de experiência, na qual a pressão arterial se elevou às custas de altas doses de angiotensina, iguais ou maiores que 2,5 microgramas/kg/min. Leyssac²²⁰ é de opinião que a angiotensina tem um efeito inibidor direto na reabsorção de sódio. Usando como índice da reabsorção do cátion pelo rim o tempo gasto para obter-se a oclusão tubular completa (T.O.T.C.), após a cessação do fluxo plasmático renal, esse investigador observou que, nos animais do grupo-controle, nos quais não se havia injetado angiotensina, o T.O.T.C. encurtava com o aumento da taxa de filtração glomerular, o que indicava uma correlação muito estreita entre a taxa de filtração glomerular e a capacidade de reabsorção para o sódio. Quando, porém, a angiotensina

era administrada em doses crescentes de 5 a 25 mg, verificou-se uma correlação inversa entre o T.O.T.C. e a taxa de filtração glomerular. As observações do grupo de Thureau²²¹, que trabalhou com a mesma metodologia, não comprovaram os resultados de Leyssac²²⁰, quando o polipeptídeo foi infundido em doses que variam de 12,5 a 90 ng.

Cannon, Ames e Laragh²²² são de opinião que o peptídeo não inibe a reabsorção de sódio diretamente. O efeito antinatriurético observado com a infusão intravenosa, em cães conscientes, nas doses de 4 microgramas por minuto, são reversíveis quando os animais são anestesiados pelo fenobarbital. A infusão direta, na artéria renal, de angiotensina em doses subpressoras, acarretou discreta retenção de sódio; quando, porém, doses de comprovado efeito pressor foram administradas, a resposta eletrolítica não foi constante. Quando a natriurese ocorreu, o rim infundido não excretou quantidade de sódio significativamente maior que o rim contralateral. Autores sugerem que a molécula da angiotensina não possui efeitos inibidores diretos sobre o transporte de sódio tubular e nas reações metabólicas que fornecem energia para esse processo. Preferem concluir que a atuação da substância na reabsorção de sódio pelos túbulos é feita através da ação nas circulações sistêmica e renal.

As experiências que analisam a ação da angiotensina sobre o sistema de transporte ativo de sódio²²³ não evidenciaram nenhuma ação direta da substância sobre a ATPase da membrana. É necessário, porém, que se faça breve crítica aos estudos citados. Assim, Bouting e col.²²³ não trabalharam com frações microssomais (a Na-K-ATPase é enzima microssomal) e Marc-Aurèle e Bergeron²²⁴ preferiam verificar a ação da angiotensina "in vivo". Estudos realizados em nosso laboratório, com a angiotensina II sintética²²⁵, demonstraram uma nítida ativação da sódio-potássio ATPase, quando se incubava essa substância, numa concentração 10^{-7} M, com a fração microssomal de rins de ratos. Há indícios suficientes para interpretar essa ativação angiotensino-dependente como mediada pelo potássio endógeno, proveniente do microssoma.

4. Ações sobre o cérebro - Anteriormente já se fez referência à ação vasopressora da AU II pelos seus efeitos sobre um dos órgãos circunventriculares - a área postrema. Essa área, contrariamente ao que ocorre nas demais partes do encéfalo é, anatomicamente, um grupo de ilhotas cuja permeabilidade vascular permite que as alterações bioquímicas do sangue circulante sejam aí captadas²²⁶. A interação AU e sistema nervoso central resulta de alterações nas concentrações plasmáticas de angiotensina e do aumento subsequente da descarga simpática.

Presentemente, pode-se considerar a AU II como o hormônio da sede²²⁷. A privação de água eleva os níveis de AU II circulante que assim se mantém, também, nos períodos pós-refeição imediatos. Nas

condições clínicas de desidratação, a perda de água estimula a liberação de renina renal e o aumento subsequente de angio II, que se associam ao surgimento e aumento progressivo da sede. O apetite salino parece também ser mediado pelo sistema renina-angiotensina. Injeções de AU II na artéria vertebral não só aumentam a sede como seletivamente promovem o seu sacio pela ingestão de soluções salinas²²⁸.

A AU II é um potente estímulo para a síntese de vasopressina e ACTH pelo cérebro, sendo possível que parte das ações vasopressoras das angiotensinas se explique pela elevação dessas substâncias no plasma²²⁹.

Receptores de angiotensina

Receptores específicos para a AU II já foram identificados na supra-renal, útero, aorta, rins e cérebro^{230,231}. Têm, à semelhança de receptores para outros peptídeos, alta especificidade e afinidade, localizando-se, habitualmente, na membrana plasmática das células dos órgãos alvos. Os sítios de combinação desses receptores com a angiotensina incluem sua especificidade em relação à angiotensina e seus análogos, como é o caso da saralasin²³².

Angiotensinases

O plasma humano normal, os eritrócitos e todos os tecidos orgânicos contêm enzimas que destroem "in vitro" as angiotensinas I, II e o tetradecapeptídeo. Destas, uma aminopeptidase (angiotensinase A) e uma endopeptidase (angiotensinase B) são as que têm sido caracterizadas em relação às suas propriedades físico-químicas^{233,234}. A maioria dos órgãos, exceto os pulmões, hidrolisa "in vivo" as angiotensinas, de modo a reduzir a meia-vida desses peptídeos a uma duração menor que seu tempo de circulação. Grandes quantidades de AU II exógena são degradadas a metabólitos inativos numa simples passagem pelo leito capilar desses órgãos²³⁵. Alterações na atividade plasmática e tecidual das angiotensinases têm sido propostas em algumas síndromes hipertensivas do homem. Até o momento, porém, não se demonstrou um papel relevante para tais achados²³⁶.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ALDOSTERONA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

1. Modelos experimentais

1.1. Hipertensão de origem renal

1.1.1. Hipertensão Goldblatt I e II - A oclusão parcial da artéria renal principal induz à hipertensão em muitas espécies de mamíferos, tais como o cão, rato e coelho. A técnica de Goldblatt consiste na constrição de uma ou de ambas artérias renais, usando um "clamp" de prata ajustável¹⁴⁰.

Na hipertensão de Goldblatt tipo II, o rim colateral à estenose é deixado intacto, enquanto na hipertensão de

Goldblatt tipo I se remove o rim contralateral²³⁷. Assim, o primeiro tipo é o modelo de hipertensão renino-dependente, uma vez que a atividade plasmática da renina está aumentada 3 a 4 vezes nas primeiras semanas após a produção da estenose, sendo a hipertensão prevenida ou atenuada pelo uso de inibidores da enzima conversora^{238,239}.

Por outro lado, o mecanismo envolvido na manutenção dos níveis tensionais do modelo Goldblatt tipo I é, basicamente, o aumento do volume extracelular que surge secundariamente à retenção de sódio e água. É o protótipo da hipertensão volume-dependente²⁴⁰. Nessa situação, o uso de inibidores da enzima conversora ou de análogos da angiotensina não reduz a pressão arterial, enquanto que a remoção de sódio por meios dialíticos extra-renais diminui, significativamente, os níveis pressóricos²⁴⁰.

No início do desenvolvimento do processo hipertensivo de ambos os modelos, a função renal está normal quando avaliada pelos "clearances" de creatinina, inulina, e para-amino-hipurato. Entretanto, o curso da hipertensão Goldblatt II pode complicar-se com o surgimento da fase maligna, onde se constata progressiva deterioração da função renal pelas alterações vasculares peculiares a tal patologia. Por vezes, a retirada do "clamp" não reverte as cifras pressóricas aos níveis normais, principalmente se o mesmo for removido dois meses após sua colocação. Nessa situação, a nefrectomia contralateral usualmente reduz a pressão arterial, apontando o possível responsável pela manutenção da HA²⁴⁰⁻²⁴¹. Isso ocorre em razão das lesões vasculares do rim contralateral, secundárias à longa duração da hipertensão. O rim, que tem o diâmetro luminal de sua artéria reduzido, permanece como que protegido pelo "clamp".

No modelo Goldblatt I, o mecanismo inicial de elevação dos níveis pressóricos é também renino-dependente. Entretanto, à medida que ocorre retenção de sódio e água, na ausência do rim oposto, que eliminaria o excesso de volume e sódio retidos, o componente-volume passa a ser predominante, verificando-se, progressivamente, diminuição da APR. O emprego de inibidores da ECA tem pouco efeito na redução dos níveis da PA, enquanto que a retirada, por diálise peritoneal, do excesso de sódio e água apresenta um efeito significativo sobre o controle dos níveis tensionais²⁴². Embora vários estudos tenham demonstrado que o volume de líquido extracelular está expandido quando a APR está suprimida, não há evidências conclusivas de que o volume plasmático esteja aumentado nesse modelo²⁴³; mais ainda, não há indicação de que um aumento do volume plasmático possa, necessariamente, levar à elevação da pressão arterial, uma vez que os vasos de capacitância podem acomodar a sobrecarga adicional de volume sem uma mudança na resistência vascular periférica²⁴⁴. A teoria que justifica o modelo hipertensão volume-dependente está baseada principalmente no efeito de que diuréticos reduzem a quantidade de sódio e volume plasmático e, conseqüentemente, a pressão

arterial, embora o exato mecanismo pelo qual sobrecargas de sódio causam elevação da pressão arterial permaneça, ainda, por definir-se. As catecolaminas ou outros possíveis vasoconstrictores parecem também estar envolvidos na manutenção de níveis tensionais elevados nas hipertensões volume-dependentes ²⁴⁵.

1.1.2. Hipertensão renopriva - A nefrectomia unilateral não causa hipertensão e/ou lesões cardiovasculares. Entretanto, a remoção de um rim e dois terços do contralateral acompanha-se de aumento progressivo da pressão arterial. A retenção de sódio resultante está associada à elevação do volume sanguíneo efetivo. O débito cardíaco aumenta na fase inicial, porém, progressivamente, observa-se que a resistência periférica se eleva e o débito cardíaco se normaliza ou reduz ²⁴⁶. Esse aparente paradoxo de resistência vascular periférica elevada em presença de excesso de enchimento e distensão arteriolar é explicado pela rapidez com que o volume plasmático se difunde para o espaço intersticial. A vasoconstricção arteriolar observada resulta da elevação súbita dos níveis de vasopressina, cuja secreção fica estimulada. Tal fato se comprova quando a utilização de antagonistas específicos da vasopressina prontamente controla os níveis de pressão arterial ²⁴⁶.

Os mecanismos pelos quais o excesso de sódio causa elevação da pressão arterial, em estados renoprivos, não são bem compreendidos, sendo improvável que o conceito mecânico de “superenchimento” do leito arterial, conseqüente à expansão de volume, seja uma hipótese única e exclusivamente correta ²⁴⁵.

1.1.3. Modelos genéticos de hipertensão - A primeira referência na literatura relacionada aos ratos espontaneamente hipertensos (REH) surgiu com Okamoto e Aoki em 1963 ²⁴⁷. Após sistemáticos cruzamentos de ratos da espécie Wistar, cuja pressão arterial era a mais elevada da prole, obtinham descendentes que apresentavam níveis pressóricos significativamente maiores logo ao nascerem. A gênese e a manutenção desse fenômeno genético-hipertensivo ainda não são conhecidas, embora se saiba que os REH jovens apresentam circulação hipercinética com débito cardíaco e pressão arterial aumentados, e mecanismo de reação de defesa altamente sensibilizados, caracterizando uma hiperatividade adrenérgica. Os REH adultos têm débito cardíaco normal ou diminuído, resistência periférica significativamente elevada, sem os sinais marcantes do aumento da atividade adrenérgica. Parece existir uma informação, geneticamente programada, na qual a fase de aumento da atividade adrenérgica, de origem central, predominaria nos momentos iniciais do processo hipertensivo, não persistindo, porém, durante o período de envelhecimento ²⁴⁸. Concomitantemente, ocorrem alterações estruturais acometendo o coração, grandes artérias e vasos de resistência pré-capilares, que, com possíveis influências excitatórias não neurogênicas se tomam progressivamente importantes para o desenvolvimento e

manutenção da hipertensão desses animais. A atividade plasmática da renina é variável, podendo encontrar-se valores normais ou diminuídos. Esse modelo experimental tem peculiaridades fisiopatológicas semelhantes, em alguns aspectos, ao que se passa na hipertensão arterial essencial do homem ²⁴⁹.

2. Hipertensão arterial crônica

A caracterização de hipertensos tendo por base seu “perfil de renina” é uma abordagem que vem sendo adotada por vários grupos que se dedicam à pesquisa da HA. A separação dos pacientes em grupos caracterizados pelos seus níveis de atividade plasmática de renina (baixos, normais ou elevados) começou quando se reconheceu que a APR era um instrumento diagnóstico de grande relevância na indicação cirúrgica da hipertensão renovascular e do hiperaldosteronismo primário ²⁵⁰.

Embora o perfil da APR seja, talvez, a estratégia mais utilizada no reconhecimento da heterogeneidade da população de hipertensos essenciais ²³⁸ e para o diagnóstico das formas secundárias de hipertensão já mencionadas, deve-se ressaltar que as técnicas de mensuração da enzima apresentam detalhes diversos e discutíveis que impedem a reprodutibilidade desejável para a adequada avaliação dessa variável.

As medidas que têm sido recomendadas para melhor avaliação da APR são: dietas padronizadas quanto ao conteúdo de sódio, manobras destinadas a aumentar a secreção de renina (deambulação por 2 horas, administração de furosemide antes da colheita de sangue), além da mensuração do sódio urinário de 24 horas ²⁵¹.

Hipertensão com renina normal - A maioria dos hipertensos essenciais mostra APR dentro dos níveis da normalidade. Muitos desses pacientes apresentam, também, secreção normal de aldosterona, e a relação renina/aldosterona mantém-se dentro de limites fisiológicos quando o balanço de sódio é adequado ²⁵². Se o sistema RAA tem papel preponderante na etiopatogenia da hipertensão arterial com APR normal, eis um assunto em questão. Alguns investigadores acreditam que não, uma vez que esses hipertensos respondem, eficazmente, aos diuréticos e às drogas que atuam sobre o sistema nervoso central. Outros, entretanto, admitem que inicialmente haveria elevação transitória da APR, que estimularia a secreção de aldosterona, redundando em um balanço de sódio positivo, que aumentaria a sensibilidade vascular às substâncias pressoras, tais como a AU II e NE. Posteriormente, os níveis, agora inapropriadamente normais de APR e aldosterona, seriam suficientes para manter a PA elevada ²⁵³.

Hipertensão com renina baixa - Esse grupo de hipertensos constitui-se num universo heterogêneo de hipertensos nos quais a supressão da APR ocorre por diferentes causas.

Um número variado de teorias tenta explicar a hipertensão essencial com renina baixa. É conhecido, há muito tempo, que tanto a secreção de renina quanto a de aldosterona diminuem com a idade. Pacientes hipertensos, com renina normal, podem evoluir para níveis de renina baixos, à medida que envelhecem²⁵⁴. Portanto, para um determinado porcentual de hipertensos, a hipertensão com APR baixa expressaria um estágio tardio da história natural da doença, ao invés de uma entidade à parte.

Tem-se também demonstrado que o volume sanguíneo extracelular (VEC) e o sódio total intercambiável estão aumentados nesse grupo de hipertensos. Esses dados, acrescentados da observação de que muitos desses pacientes controlam sua pressão arterial com o uso apenas de diuréticos, levaram à formulação da hipótese de que o sódio total armazenado e o volume extracelular estão aumentados nessa situação, como resultado de uma retenção anormal de sódio pelos rins²⁵⁵.

Outros sugerem que o aumento do VEC decorreria da secreção de um mineralocorticoide, diferente da aldosterona pelo córtex supra-renal. Excreção urinária aumentada da desoxicorticosterona, 18-OH-DOCA, 16 α -18-dihidroxi-DOCA, e 16 β -OH-dehidroepiandrosterona tem sido encontrada em um número pequeno de pacientes com renina baixa²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Outras evidências sugerem uma anormalidade renal nesse grupo com APR baixa. Os indivíduos dessa categoria não eliminam uma sobrecarga salina como fazem os normotensos-controle. Tal evidência parece ser familiar e racial, sendo mais encontrada nos hipertensos da raça negra²⁵⁹⁻²⁶⁰.

Hipertensão com renina alta - Cerca de 10% de pacientes com hipertensão essencial apresentam APR elevada em relação à excreção urinária de sódio nas 24 horas. Tais pacientes têm, geralmente, níveis tensionais mais alterados que os dos grupos anteriores (APR baixa e normal), além de apresentarem leve grau de hipocalemia, hiperaldosteronemia e hiperaldosteronúria. Alguns, entretanto, mostram uma aldosterona baixa, refletindo, provavelmente, a ação inibitória da hipocalemia sobre a secreção do mineralocorticoide. A retinopatia hipertensiva avançada e o comprometimento renal não são incomuns nesse grupo, sendo que alguns de seus constituintes evoluem para hipertensão maligna²⁵²⁻²⁵³.

Ressalte-se, por outro lado, que a APR se eleva em situações outras, tais como a depleção de sódio induzida por dieta e diuréticos e hiperatividade do sistema nervoso simpático²⁶¹.

Hipertensão renovascular humana

A estenose de uma das artérias renais principais é causa bem conhecida de hipertensão arterial humana, ocorrendo em cerca de 2 a 5% da população hipertensa^{262,263}. As lesões anátomo-patológicas mais comuns associadas à hipertensão renovascular humana (HRV), mantendo com

a mesma possível relação de causa e efeito, são as placas ateroscleróticas que ocluem parcialmente o lúmen das artérias renais e a displasia fibromuscular da íntima. A hiperplasia fibromuscular é mais comum nas mulheres jovens, enquanto as lesões ateroscleróticas comprometem, preferencialmente, os homens idosos²⁶².

A HRV cursa com níveis elevados de APR. Na presença de obstrução fixa à perfusão, os barorreceptores intra-renais e, provavelmente, a mácula densa são estimulados para aumentarem a secreção de renina. A angiotensina II e a aldosterona elevam-se conseqüentemente, sendo o resultado final a retenção de sódio e água. Porém, devido à obstrução do fluxo sanguíneo ao nível da artéria renal ou de seus ramos, a síntese de renina não é interrompida e os níveis da APR e da aldosterona permanecem elevados²⁶³. Embora controvérsias existam sobre o papel da renina na gênese e manutenção da FIRV, concorda-se que a determinação da APR no sangue das veias renais é o mais importante meio diagnóstico da patologia^{264,265}. A demonstração de uma lesão anatômica estenosante ao nível da artéria renal é insuficiente. A documentação de possível implicação funcional da lesão anatômica requer a demonstração de produção exagerada de renina pelo rim envolvido^{266,267}. Quando a APR, no sangue venoso efluente do rim afetado, for no mínimo 1,5 vezes maior do que no lado não envolvido, a probabilidade de melhora da pressão arterial após a correção, seja pela cirurgia ou pela angioplastia da lesão arterial, é de aproximadamente 80%²⁶⁸.

Estimulando-se a secreção de renina com manobras tais como posição do paciente (45° ou ortostatismo), restrição de sódio, administração de diuréticos ou vasodilatadores, registra-se aumento considerável da liberação de renina pelo rim afetado²⁶⁷.

Na interpretação dos resultados é importante lembrar que o aumento da liberação de renina pode estar restrito aos segmentos do rim distais à área estenosada, estando a renina suprimida ou diminuída nos segmentos restantes. A mistura de sangue proveniente de áreas normo e anormalmente perfundidas pode resultar em níveis falsamente baixos de APR não exprimindo, assim, a situação verdadeira. Portanto, a obtenção de amostra de sangue de vela correspondente ao segmento possivelmente acometido é recomendada para definir as indicações de nefrectomia parcial em hipertensos com estenose de ramo da artéria renal, e outras anormalidades localizadas, tais como infarto renal, cisto renal ou tumores secretores de renina. Uma vez que esses tumores são demasiadamente pequenos para serem visibilizados pela angiografia e com a APR da veia renal principal pode não estar muito aumentada, a coleta segmentar de sangue poderá ser útil na localização do tumor²⁶⁹.

A mensuração exclusiva da APR no sangue venoso periférico não é, em geral, útil para a identificação de hipertensos; renovasculares ou como prognóstico da correção cirúrgica²⁷⁰.

A avaliação farmacológica do SRA-A, com antagonistas da angiotensina II ou inibidores da enzima conversora, tem sido amplamente empregada na identificação dos pacientes com hipertensão renovascular^{271,272}. A queda da pressão arterial que se observa imediatamente após a administração de um desses agentes farmacológicos é tomada como evidência de que a hipertensão é angiotensina mediada e interpretada como um teste positivo. A saralásina (1-Sar-8 Ala-angiotensina II) e o SQ 14425 (captopril) tem sido os agentes mais utilizados com esse intuito^{273,274}. Reações falso-negativas à saralásina são registradas na presença de lesões funcionalmente significantes, e esse fato é explicado pelo efeito agonista parcial que a saralásina exerce sobre os receptores da angiotensina II. Alguns autores preconizam a necessidade de depletar-se volume antes do emprego da saralásina, a fim de estimular-se, ao máximo, o sistema renina angiotensina. Deve-se, porém, ressaltar que hipotensões graves podem ocorrer quando da utilização desses testes farmacológicos, principalmente nos pacientes que estão em uso de medicação anti-hipertensiva^{275,276}.

REFERÊNCIAS

139. Tigerstedt, R.; Bergman, P. G. - Niere und kreisleuf, Scand. Arch. Physiol. 8: 223, 1898.
140. Goldblatt, H.; Lynch, J.; Hanzal, R. F.; Summerville, W. W. - Studies on experimental hypertension I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med. 59: 347, 1934.
141. Ganten, D.; Hutchinson, J. S.; Schelling, P.; Ganten, U.; Fischer, H. - The isorenin angiotensin systems in extrarenal tissue. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 3: 103, 1976.
142. Hartroft, P. M.; Hartroft, S. - Studies on renal juxtaglomerular cells. Variation produced by sodium chloride and desoxycortisone acetate. J. Exp. Med. 07: 415, 1953.
143. Gormaghtigh, N.- Existence of an endocrine gland in the media of the renal arterioles. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42: 688, 1939.
144. Cook, W. F.; Pickering, G. W. - The localization of renin in the rabbit kidney. J. Physiol. (London) 149: 526, 1959.
145. Edelman, R.; Hartroft, P. M. - Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. Circ. Res. 9: 1069, 1961.
146. Robertson, P. W.; Klidjian, A.; Harding, L. X.; Walter, G.; Lee, M. R.; Robb-Smith, A. H. T. - Hypertension due to a renin secreting renal tumor. Am. J. Med. 43: 963, 1967.
147. Sealey, J. E.; AtMas, S. A.; Laragh, J. H. - Prorenin and other large molecular weight forms of renin. Endoc. Rev. I (n.º 4): 365, 1980.
148. Symonds, E. M. Stamley, M. A.; Skinner, S. L. - Production of renin by in vitro cultures of human chorion and uterine muscle. Nature, 217: 1152, 1968.
149. Fracischetti, E. A.; Dutra, N. A.; Rumjanek, F. D. - Isolation of vasoactive polypeptides from human placental extracts and hog substrate. Acts, Endocrin. Panam. 3: 1, 1972.
150. Severs, W. B.; Dardel-Severs, A. I. - Effects of angiotensin on the central nervous system. Pharmacol. Rev. 25: 415, 1973.
151. Gould, A. B.; Skeggs, L. T.; Khan, J. R. - The presence of renin activity in blood vessel walls. J. Exp. Med. 119: 389, 1964.
152. Michelakis, A. M.; Yoshida, H.; Menzie, J.; Murakami, K.; Inagami, T. - A radioimmunoassay for direct measurement of renin in mice and its application to submaxillary gland and kidney studies. Endocrinology, p.4. 1101, 1074.
153. Capelli, J. P.; Wesson, L. G.; Aponte, G. E.; Faraldo, C.; Jaffe, E. - Characterization and source of renin like enzyme in anephric humans. J. Clin. Endocrinol. 28. 221, 1968.
154. Atlas, S. A.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E. - Activation of inactive plasma renin: evidence that both cryo - and acid - activation work by liberating a neutral serine protease from endogenous, inhibitors. Clin. Sci. Mol. Med. 55: 135, 1978.
155. Sealey, J. E.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H. - Linking the kallikrein and renin systems via activation of inactive renin: new data and a hypothesis. Am. J. Med. 65: 994, 1978.
156. Skinner, S. L.; Cran, E. J.; Gibson, R.; Taylor, R.; Walter, W. A. W.; Catt, K. J. - Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity and angiotensinase in human liquor amnii ad plasma. Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 626, 1975.
157. Deleiva, A.; Christlieb, A. R.; Melby, J. C.; Graham, C. A.; Day, R. P.; Luetscher, J. A.; Zager, P. G. - Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 295: 639, 1976.
158. Derkx, F. H. M.; Wenting, O. J.; Man In't Ueld, A. J.; Verhoeven, R. P.; Shalekamp, M. A. D. H. - Control of enzymatically inactive renin in man under various pathological conditions: implications for the interpretation of renin measurements in peripheral and renal venous plasma. Clin. Sci. Mol. Med. 54: 529, 1978.
159. Weinberger, M.; Aoi, W.; Grim, C. - Dynamic responses of active and inactive renin in normal and hypertensive human. Circ. Res. (Suppl. 2) 41: 21, 1977.
160. Atlas, S. A.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H.; Moon, C. Plasma renin and "prorenin" and essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade and reduced arterial pressure. Lanc. et. 2: 785, 1077.
161. Sealey, J. E.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H.; Silverberg, M.; Kaplan, A. P. - Initiation of plasma renin activation by Hageman factor-dependent conversion of plasma prekallikrein to kallikrein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76: 5914, 1979.
162. Mckenzie, J. K.; Reisin, E. - Acid-activated renin responses to hydrochlorothiazide, propranolol and indomethacin. Clin. Sci. Mol. Med. 65: 151S, 1978.
163. Rumpf, R. W.; Schachterle, B.; Schn.Lidt, S.; Becher, K.; Scheler, P. - Different responses of active and inactive plasma renin to various stimuli. Clin. Sci. Mol. Med. 55: 155, 1978.
164. Kappelgaard, A. M.; Giese, J.; Ibsen, H.; Nielsen, M. D.; Rabol, A. - Different secretions patterns of active and inactive renin in man. Cli. Sci. Mol. Med. 65: 143S, 1978.
165. Inagami, T.; Murakami, K. - Pure renin: isolation from hog kidney and characterization. J. Biol. Chem. 252: 2978, 1977.
166. Haber, E.; Slater, E. E. - Purification of renin. Circ. Res. 40 (Suppl. 1): 36, 1977.
167. Dzau, V.; Hunter-Muctgett, M.; Kapler, G.; Haber, E. Monoclonal antibodies binding renal renin. Hypertension, 3: 114, 1981.
168. Harmon, R. C.; Deruyck, R. P.; Joossens, J. U. - Amery, A. K. - Disappearance rate of endogenous renin from the plasma after bilateral nephrectomy in humans. J. Endocrinol. 29: 1420, 1969.
169. Heacox, R.; Harvey, A. M.; Vander, A. J. - Hepatic inactivation of renin. Circ. Res. 21: 149, 1967.
170. Lumbers, E. R.; Skinner, S. L. - Observations on the origin of renin in human urine. Circ. Res. 24: 689, 1969.
171. Davis, J. O.; Freeman, W. H. - Mechanisms regulating renin release. Physiol. Rev. 56: 1, 1976.
172. Kokko, J. P. -Membrane characteristics governing salt and water transport in the loop of Henle. Fed. Proc. 33: 25, 1974.
173. Naftilan, A. J.; Oparil, S. - Structural requirements for the inhibition of renin release in vitro by the angiotensins. Am. J. Physiol. 235: 62, 1978.
174. Pettinger, W. A.; Keeton, T. K.; Campbell, W. B.; Harper, D. C. - Evidence for a renal alpha-adrenergic receptor inhibiting renin release. Circ. Res. 38: 338, 1976.
175. Ganong, W. P.; Reid, M. A. - The role of the sympathetic nervous system and central alpha and beta-adrenergic receptors in the regulating of renin secretion. In: Onesti,

- G. et al - Regulating of Blood Pressure by the Central Nervous System. Grune & Stratton, New York, 1976. p. 261.
176. Vander, A. J.; Miller, R. - Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Amer. J. Physiol.* 207: 537, 1964.
 177. Thureau, K. - Influence of sodium concentration a macula densa cells on tubular sodium load. *An. N. Y. Acad. Sci.* 139: 388, 1966.
 178. Burg, M.; Green, H. - Effect of mersalyl on the thick ascending limb of Henle's loop. *Kidney Intern.* 4: 245, 1973.
 179. Henry, D. P.; Act, W.; Weinberger, M. H. - The effects of dopamine on renin release in vitro. *Endocrinology*, 101: 279, 1977.
 180. Richardson, D.; Stella, A.; Leonetti, G.; Bartorelli, A.; Zanchetti, A. - Mechanisms of renal release of renin by electrical stimulation of the brainstem in the rat. *Circ. Res.* 34: 425, 1974.
 181. Ueda, H.; Yasuda, H.; Takabatake, Y.; Iizuka, M.; Iizuka, T.; Ihori, M.; Yamamoto, M.; Sakamoto, Y. - Increased renin release evoked by mesencephalic stimulation in the dog. *Jap. Heart J.* 8: 498, 1967.
 182. Zanchetti, A.; Stella, A. - Neuronal control of renin release. *Clin. Sci. Mol. Med.* 48: 215s, 1975.
 183. Reid, I. A.; Mc Donald, D. M.; Pachnis, B.; Ganong, W. F. - Studies concerning the mechanism of suppression of renin secretion by clonidine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 192: 713, 1975.
 184. Reid, I. A. - Physiological mechanism involved in the control of renin secretion. *Excerpta Mod. Int. Cong. Series*, 302: 300, 1973.
 185. Lowder, S. C.; Frazer, M. G.; Lidle, G. W. - Effect of insulin-induced hypoglycemia upon plasma renin activity in man. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 41: 97, 1975.
 186. Hofbauer, K. G.; Zschiedrich, H.; Gross, F. - Regulating of renin release in the isolated perfused rat kidney. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 3: 73, 1976.
 187. Atlas, D. - β -adrenergic receptors in rat kidney. Direct localization by a fluorescent β -blocker. *Lab. Invest.* 36: 465, 1977.
 188. Leenen, F. H.; Shapiro, A. P. - Effect of intermittent electric shock on plasma renin activity in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146: 534, 1974.
 189. Nolly, H. L.; Reid, I. A.; Ganong, W. F. - The effect of theophylline and adrenergic blocking drugs on the renin response to norepinephrine in vitro. *Circ. Res.* 35: 575, 1974.
 190. Kotchen, T. A.; Manel, K. I.; Luke, R.; Rees D.; Flamenbaun, W. - Effects of acute and chronic calcium administration on plasma renin. *J. Clin. Invest.* 54: 1279, 1974.
 191. Padfield, P. L.; Brown, J. J.; Lever, A. F.; Schalekamp, M. A. D. H. - Is low renin hypertension a stage in the development of essential hypertension or a diagnostic entity. *Lancet*, 1: 548, 1975.
 192. Krakoff, L. R.; Eisenfeld, A. J. - Hormonal control of plasma renin substrate. *Circ. Res.* 41 (suppl. II): 43, 1977.
 193. Stockigt, J. R.; Hewett, M. J.; Topliss, D. J.; Higgs, E. J.; Taft, P. - Renin and renin substrate in primary adrenal insufficiency. *Am. J. Med.* 66: 915, 1979.
 194. Ayers, C. R. - Plasma renin activity and renin substrate concentration in patients with liver disease. *Circ. Res.* 20: 594, 1967.
 195. Loyke, H. F. - Angiotensinogen effect of CCl_4 treated experimental hypertension. *Amer. J. Med. Sci.* 247: 177, 1964.
 196. Skeggs, L. T.; Lentz, K. E.; Hochstrasser, H.; Kahn, J. R. - The chemistry of renin substrate. *Can. Med. Assoc. J.* 90: 185, 1964.
 197. Sen, S.; Smeby, R. R.; Bumpus, P. M. - Isolation of a phospholipid renin inhibitor from kidney. *Biochemistry*, 6: 1572, 1967.
 198. Kotchen, T. A.; Miller, M. C. - Effect of prostaglandins on renin reactivity. *Am. J. Physiol.* 226: 314, 1974.
 199. Skeggs L. T.; Lentz, K. E.; Kahn, J. R.; Hochstrasser, H. - Kinetics of the reaction of renin with nine synthetic peptide substrate. *J. Exp. Mod.* 128: 13, 1968.
 200. Hasegawa, H.; Shainoff J. R.; Lewis, L. A.; Masson, G. M. C. - Further evidence for the existence of angiotensinogen stimulating activity (ASA) after nephrectomy. *Proc. Soc. Exp. Med.* 153: 37, 1976.
 201. Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Ledinham, J. G. G.; Newton, M. A. - Oral contraceptives: renin, aldosterone, and high blood pressure. *JAMA*, 201: 918, 1967.
 202. Skeggs, L. T.; Kahn, J. R.; Shumway, N. P. - Preparation and function of hypertensin converting enzyme. *J. Exp. Med.* 103: 295, 1956.
 203. Bakhle, Y. S.; Vane, J. R. - Pharmacokinetic function of the pulmonary circulation. *Pharmacol. Rev.* 54: 1007, 1974.
 204. Lanzillo, J. J.; Famburg, B. L. - Membrane-bound angiotensin converting enzyme from rat lung. *J. Biol. Chem.* 249: 2312, 1974.
 205. Lieberman, J.; Bentler, E. - Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.* 294: 1442, 1976.
 206. Lieberman, J. - Elevation of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 59: 365, 1975.
 207. Oparil, S.; Low, J.; Koerner, T. J. - Altered angiotensin I conversion In pulmonary disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 51: 537, 1976.
 208. Peach, M. J. - Adrenal medullary stimulation Induced by angiotensin I angiotensin II and analogues. *Circ. Res.* 28: (suppl. 11): 107, 1971.
 209. Jolenhofen, K.; Weston, A. H. - Excitatory and Inhibitory effects of angiotensin and vasopressin on vascular smooth muscle. *J. Physiol.* 246: 54, 1975.
 210. Campbell, W. B.; Jackson, E. K. - Modulation of adrenergic transmission by angiotensins in the perfused rat mesentery. *Am. J. Physiol.* 236: H.211, 1979.
 211. Needleman R.; Marshall, G. R.; Johnson, E. M. - Determinants and modification of adrenergic and vascular resistance In the kidney. *Am. J. Physiol.* 227: 665, 1974.
 212. Ferrario, C. M.; Gildemberg, P. L.; Mc Cubbin, J. W. - Cardiovascular effects of angiotensin mediated by central nervous system. *Circ. Res.* 30: 257, 1972.
 213. Muirhead, E. E.; Brown, G. B.; Germain, G. S.; Leach, B. E. - The renal medulla as an antihypertensive organ. *J. Lab. Clin. Med.* 76: 641, 1970.
 214. Johnson, J. A.; Davis, J. O. - Effects of a specific competitive antagonist of angiotensin II on arterial pressure and adrenal steroid secretion in dogs. *Circ. Res.* 32-33 (suppl. I): 159, 1974.
 215. Kaloyanides, O. J.; Dibona, G. F. - Effect of an angiotensin II antagonist on autoregulation in the isolated dog kidney. *Am. J. Physiol.* 230: 1078, 1976.
 216. Anderson, R. J.; Taber, M. S.; Cronin, R. E.; Mc Donald, K. M.; Schrier, R. W. - Effect of beta-adrenergic blockade and inhibitors of angiotensin II and prostaglandins on renal autoregulation. *Am. J. Physiol.* 229: 731, 1975.
 217. Barraclough, M. A.; Jones, N. F.; Marsden, C. D. - Effect of angiotensin on renal function in the rat. *Am. J. Physiol.* 212: 1153, 1967.
 218. Louis, W. J.; Doyle, A. E. - The effect of varying doses of angiotensin on renal function and blood pressure in man and dog. *Clin. Sci.* 29: 489, 1965.
 219. Collingnom, P.; Kulbertus, H. - Influence de la pression de perfusion sur la réponse à l'angiotensine du rein du chien transplanté en cou. *Arch. Intern. Physiol. Biochim* 74: 565, 1966.
 220. Leyssac P. P. - The in vivo effect of angiotensin on the proximal tubular reabsorption of salt in rat kidneys. *Acta Physiol. Scand.* 62: 436, 1964.
 221. Thureau, R.; Schnermann, J.; Nagel, W.; Harster, N.; Wahe, M. - Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circ. Res.* 20.21 (suppl. II): 79, 1967.
 222. Cannon, P. J.; Ames, R. P.; Laragh, J. H. - Indirect action of angiotensin infusion to inhibit renal tubular sodium reabsorption in dogs. *Am. J. Physiol.* 211: 1021, 1966.
 223. Bounting S. L.; Canady, M. R.; Hawkins, N. M. - Angiotensin and renal $\text{Na} + \text{K}$ + activated adenosine triphosphatase. *Biochem. Biophys. Acta* 82: 427, 1964.

224. Marc-Aurèle, J.; Bergeron, M. - Lack of evidence for inhibitory effect of angiotensin on Na + K + adenosine triphosphatase. *Rev. Can. Biol.* 25: 107, 1966.
225. Chaves-Ribeiro, J. M.; Rumjaneck, F. D.; Oigman, W.; Noronha, A.; Francischetti, E. A. - Ativação da N + K + ATPase da fração microssomal renal de rato pela angiotensina. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.* 5 (4): 123, 1972.
226. Weindl, A. - Neuroendocrine aspects of circum ventricular organs. In: Ganong, W. F.; Martini, L. Ed. *Frontiers in Neuroendocrinology*, Oxford University Press, New York, 1973. p. 3.
227. Epstein, A. N. - The neuroendocrinology of thirst and salt appetite. In Ganong, W. F., Martini, L. Ed. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, New York. 1978.
228. Rolls, D. J.; Wood, R. J. - Role of angiotensin in thirst. *Pharmacol. Biochemistry and Behavior*, 6: 245, 1977.
229. Schrier, R. W.; Berl, T. - Nonosmolar factors affecting renal water secretion. *N. Engl. J. Med.* 272: 81, 1975.
230. Lin, S. Y.; Goodfriend, T. L. - Angiotensin II receptors. *Am. J. Physiol.* 218: 1319, 1970.
231. Goodfriend, T. L.; Lin, S. Y. - Receptors for angiotensin I e II. *Circ. Res.* 26.27 (suppl. 1): 163, 1970.
232. Douglas, J.; Saltman, S.; Fredlund, P.; Kondo, T.; Catt, K. J. - Receptor binding of angiotensin II and antagonists. Correlation with aldosterone production by isolated canine adrenal glomerulosa, cells. *Circ. Res.* 32 (suppl. 11): 108, 1976.
233. Kairallah, P. A.; Bumpus, F. M.; Page, I. H.; Smeby, R.R. - Angiotensinase with a high degree of specificity in plasma and red cells. *Science*, 140: 672, 1962.
234. Pickens, P. T.; Bumpus, F. M.; Lloyd, A. M. - Measurement of renin activity in human plasma. *Circ. Res.* 17: 438, 1965.
235. Oparil, S.; Sanders, C. A.; Haber, E. - In vivo and in vitro conversion of angiotensin I to angiotensin II in dog blood. *Circ. Res.* 26: 591, 1970.
236. Tapia, H. R.; Johnson, E. C.; Strong, C. G. - Reninangiotensin system in normal and in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet*, 2: 847, 1972.
237. Davis, J. O. - The pathogenesis of chronic renovascular hypertension. *Circ. Res.* 40: 439, 1977.
238. Krieger, E. M.; Salgado, H. C.; Assan, C. J.; Greene, L. L. J.; Ferreira, S. H. - Potencial screening test for detection of over activity of renin and angiotensin system. *Lancet*, 1: 269, 1971.
239. Miller, E. D.; Samuels, A. I.; Haber, E.; Barger, A. C. - Inhibition of angiotensin conversion in experimental renovascular hypertension. *Science*, 172: 1108, 1972.
240. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Thurston, H.; Laragh, J. H. - Reciprocation of renin dependency with sodium . volume dependency in renal hypertension. *Science*, 188: 1316, 1975.
241. Mohring, J.; Mohring, B.; Petri, M.; Haack, D.; Hackenthal, F. - Studies on the pathogenesis of the malignant course of renal hypertension in rats. *Kidney Intern.* 8 (suppl.): 174s, 1975.
242. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. H. - Renin and aldosterone and the pathogenesis of hypertensive vascular damage. *Progress in Cardiovascular. Research*, 28: 39, 1974.
243. Coleman, T. G.; Guyton, A. C. - Hypertension caused by salt loading in the dog. *Circ. Res.* 25: 153, 1969.
244. Hatznolkolaou, P.; Gavras, H.; Brunner, H. R.; Gavras, M. Sodium Induced elevation of blood pressure in the anephric state. *Science*, 209: 935, 1980.
245. Gavras, H.; Gavras, I - The renin angiotensin system in hypertension. In: Brenner, B. M.; Stein, J. H. *Hypertension*. Churchill Livingstone, New York. 1981, p. 80.
246. Cowley, A. W.; Guyton, A. C. - Baroreceptor reflex effects on transient and steady-state hemodynamics of salt-loading hypertension in dogs. *Circ. Res.* 26: 636, 1975.
247. Okamoto, S. H. R.; Okamoto, K.; Aoki, K. - Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circ. J.* 27: 282, 1963.
248. Frohlich, E. D.; Pfeffer, A.; Weirs, A. K.; Brecher, G. A. - Variability of arterial pressure in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 140: 145, 1072.
249. Sen, S.; Smeby, R. R.; Bumpus, F. M. - Renin in rats with spontaneous hypertension. *Circ. Res.* 31: 876, 1972.
250. Brunner, H. R.; Laragh, J. H.; Baer, L.; Newton, A.; Goodwin, F. T.; Krakoff, L. R.; Bard, R. H.; Buhler, F. R. - Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.* 286: 441, 1972.
251. Report of the hypertension task force. U.S. Department of Health, Education and Welfare. National Institute of Health, volume eight, 1979, p. 72.
252. Brunner, H. R.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H. - Renin subgroups in essential hypertension. *Cir. Res.* 32.33 (suppl. 1): 99, 1973.
253. Laragh, J. H.; Sealey, J. E. - The renin-angiotensin-aldosterone hormonal system and regulation of sodium potassium and blood pressure homeostasis. In: *Handbook of Physiology*, pg 831 Washington, D.C. American Physiology Society, 1973.
254. Dunn, M. J.; Tanner, R. L. - Low renin hypertension kidney. *Internat.* 5: 317, 1974.
255. Vaughan, E. D.; Laragh, J. H.; Gavras, I.; Buhler, F. R.; Gavras, H.; Brunner, H. R.; Baer, L. - The volume factor in low and normal renin essential hypertension. Its treatment with either spironolactone or chlortalidone. *J. Cardiol.* 32: 522, 1973.
256. Biglieri, E. G.; Stockigt, J. R.; Schambelan, M. - Adrenal mineralocorticoids causing hypertension. *Am. J. Med.* 52: 623, 1972.
257. Melby, J. C.; Dale, S. L.; Wilson, T. E. - 18-hydroxyde-soxycorticosterone in human hypertension. *Circ. Res.* 28.29 (suppl. 2): 143, 1971.
258. Liddle, G. W.; Sennet, J. A. - New mineralocorticoids In the syndrome of low-renin essential hypertension. *J. Steroid Biochem.* 6: 751, 1975.
259. Kawasaki, T.; Delea, C. S. S Bartter, P. C.; Smith, H. - The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure with other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am. J. Med.* 64: 193, 1978.
260. Helmer, O. M.; Judson, W. E. - Metabolic studies on hypertensive patients with suppressed plasma renin activity not due to hyperaldosteronism. *Circulation*, 38: 965, 1968.
261. Gavras, H.; Ribeiro, A. B.; Gavras, I.; Brunner, H. R. - Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 295: 1278, 1976.
262. Hunt, J. C.; Strong, C. C. - Renovascular hypertension. Mechanisms, natural history and treatment. *Am. J. Cardiol.* 32: 562, 1973.
263. Maxwell, M. H. - Cooperative study of renovascular hypertension: Current states. *Kidney Internat.* 8 (suppl. 5): 153, 1975.
264. Judson, W. E.; Helmer, O. M. - Diagnostic and prognostic values of renin activity in renal venous plasma in renovascular hypertension. *Hypertension. Proc. Council for High Blood Pressure. Res.* 13: 79, 1964.
265. Winer, B. M.; Lubbe, W. F.; Simon, M.; Williams, J. A. - Renin in the diagnosis of renovascular hypertension. *JAMA*, 202: 121, 1967.
266. Fitz, A. - Renal venous renin determinations in the diagnosis of surgically correctable hypertension. *Circulation*, 36: 942, 1967.
267. Strong, C. G.; Hunt, J. C.; Straps, S. G.; Tucker, R. M.; Bernatz, P. - Renal venous renin activity: enhancement of sensitivity of lateralization by sodium depletion. *Am. J. Cardiol.* 27: 602, 1971.
268. Vaughan, E. D.; Buhler, R. F.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Baer, L.; Bard, R. H. - Renovascular hypertension: renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. *Am. J. Med.* 55: 402, 1973.
269. Schambelan, M.; Glickman, M.; Stockigt, J.; Biglieri, E. - Selective renal-vein renin sampling in hypertensive patients with segmental renal lesions. *N. Engl. J. Med.* 290: 1153, 1974.
270. Amsterdam, E. A.; Couch, N. P.; Christlies, R.; Harrison, J. H.; Crane, C.; Dobrzinsky, S. J.; Hickler, R. - Renal vein renin activity in the prognosis of surgery for renovascular hypertension. *Am. J. Med.* 47: 860, 1969.

271. Case, D. B.; Wallace, J. M.; Keim, H. J.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H. - Limitations and usefulness of saralasin, a partial competitive antagonist of angiotensin II for evaluation the renal and sodium factor in hypertensive patients. *Am. J. Med.* 60: 825, 1976.
272. Pettinger, W. A.; Mitchell, H. C. - Angiotensin antagonists as diagnostic and pharmacologic tools. In: *Drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system*, Stokes, G. S.; Edwards, K. D. G. Ed. *Progr. Biocem. Pharm.* 12: 209, 1976.
273. Streeten, D. H.; Anderson, G. H.; Dalakos, T. G. - Use of an angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. *N. Engl. J. Med.* 292: 657, 1975.
274. Case, D. B.; Wallace, J. M.; Keim, H. J.; Weber, M. A.; Sealey, J. E.; Laragh, J. H. - Renin-sodium profiling and converting enzyme inhibition in hypertension. *N. Engl. J. Med.* 296: 641, 1977.
275. Gavras, H.; Brunner, H. R.; Laragh, J. H.; Sealey, J. E.; Gavras, I.; Vukovich, Z. A. - An angiotensin converting enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* 291: 817, 1974.
276. Duhme, D. W.; Sancho, J.; Athanasoulis, C.; Haber, E.; Koch-Weser, J. - Hypertension during administration of angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 20881. *Lancet*, I: 408, 1974.