

REVISÃO DA GÊNESE DA HIPERTENSÃO NOS PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Cleber Aparecido Leite – Centro Universitário Anhanguera de Santo André

Priscila Aikawa – Faculdade Anhanguera do Rio Grande

Liziane Ragonezi – Hospital Marcia Braido

Angélica Rossi Sartori – Faculdade Anhanguera de Campinas - unidade 1

Ricardo Henrique Marques – Universidade de Mogi das Cruzes - UMC

Maria Tereza Bonitatibus Assis – Centro Universitário Anhanguera de Santo André - UniA

Aurilucia Alves Leite – Centro Universitário Anhanguera de Santo André - UniA

Zaira Barbara da Silva – Universidade Anhanguera de São Paulo - UniA

Vanessa Franquini Nogueira – Centro Universitário Anhanguera de Santo André

RESUMO: Os transplantes de órgãos são considerados uma possibilidade de terapia por meio da substituição do órgão em insuficiência terminal. Uma das complicações após o transplante renal é a hipertensão, que está associada à diminuição da sobrevida do enxerto, podendo não ser a causa e sim um marcador de déficit de sua função deste. Tem sido demonstrado que o aumento da pressão sanguínea pós-transplante ocorre em 90% dos casos. A maioria dos casos ocorre em decorrência do uso das drogas imunossupressoras como, por exemplo, a ciclosporina A (CsA), a prednisona ou à própria disfunção renal do enxerto.

ABSTRACT: Organ transplants are considered a potential therapy by replacing the terminal organ failure. One of the complications after renal transplantation is hypertension, which is associated with decreased graft survival, can not be the cause but as a marker of its function of this deficit. It has been shown that the increase in blood pressure post-transplantation occurs in 90% of cases. The majority of cases occur due to the use of immunosuppressive drugs such as cyclosporin A (CsA), prednisone or renal graft itself.

PALAVRAS-CHAVE:

Transplante, ciclosporina, Hipertensão.

KEYWORDS:

Transplantation, cyclosporine, Hypertensiony

Revisão de Literatura

Recebido em: 26/12/2012

Avaliado em: 23/01/2013

Publicado em: 28/11/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

Transplante

No início do século XX, foram realizados os primeiros transplantes experimentais, sendo que o rim foi utilizado na maioria dos estudos por tratar-se de um órgão par, de vascularização simples e de fácil avaliação de função, por meio da eliminação da urina (1). No ano de 1902, em Viena, Alfred von De Castello realizou transplantes renais entre cães (2). Williamson, na Clínica Mayo, realizou, de 1920 a 1926, auto, alo e xenotransplantes renais (3) observando que as variações na sobrevida estavam relacionadas com as diferenças genéticas.

Vários estudos foram também feitos com humanos e, em 1954, foi realizado, em Boston, o transplante renal entre gêmeos univitelinos, no Peter Brigham Hospital, demonstrando que, sem rejeição, a saúde poderia ser restaurada (4).

A tipagem HLA foi usada rotineiramente a partir de 1962. Nos anos 70 houve a consolidação dos transplantes e se estabeleceu o uso rotineiro de azatioprina, corticóide e globulina antitimocítica. Somente em 1976 foi introduzida a ciclosporina como droga imunossupressora, revolucionando assim os transplantes na década de 80 (1).

Os transplantes de órgãos são considerados uma possibilidade de terapia por meio da substituição do órgão em insuficiência terminal. Uma das complicações após o transplante renal é a hipertensão, que está associada à diminuição da sobrevida do enxerto, podendo não ser a causa e sim um marcador de déficit de sua função deste (5) (6). Com isso, a função renal pode ser prejudicada, já que ocorre um decréscimo da taxa de filtração glomerular pós-transplante, decorrente do aumento da pressão sangüínea (6). Assim, a investigação do doador em relação a ele quanto ser portador ou apresentar predisposição para o desenvolvimento da hipertensão, pode auxiliar na prevenção da instalação da doença pós-transplante.

Hipertensão

Hipertensão é um fator de risco cardiovascular de alta prevalência em vários países (7). A hipertensão arterial sistêmica tem uma prevalência estimada em 25-30% dos indivíduos adultos, sendo uma causa freqüente de consultas ambulatoriais. Assim, aproximadamente 1 bilhão de pessoas são hipertensos no mundo (8) (9) (10) No Brasil, mais especificamente em Porto Alegre, a incidência estimada de novos casos de hipertensão foi de 39/1000 pessoas-ano e elevou-se para 59/1000 pessoas-ano entre pré-hipertensos, indicando que aproximadamente 60% deles tornam-se hipertensos um período de dez anos.

Mais de 90% dos casos de hipertensão não têm causa definida (11), visto que a hipertensão arterial sistêmica é uma doença multifatorial complexa, caracterizada pelo acometimento de

vários genes e cuja manifestação depende, além da interação desses genes, de múltiplos fatores ambientais, tais como: aumento de peso corporal (11), consumo de sal e estilo de vida. Muitos fatores fisiopatológicos têm sido relacionados com a gênese da hipertensão, tais como: o aumento da atividade do sistema nervoso simpático; a produção de agentes vasoconstritores e de hormônios retentores de sódio; a ingestão de alta concentração de sódio por um longo período; uma dieta inadequada de potássio; deficiência de vasodilatadores, como prostaciclina, óxido nítrico e peptídeos natriuréticos; anormalidades da resistência vascular, incluindo lesão seletiva na microvasculatura renal, diabetes melito, resistência à insulina; aumento da atividade de fatores de crescimento vascular; alteração na expressão do sistema caliceína-cinina e aumento ou secreção inapropriada de renina com conseqüente aumento na produção de Ang II e aldosterona (11).

A hipertensão predispõe humanos e ratos a acidente vascular cerebral, doenças coronárias, insuficiência do coração, doença vascular periférica e danos renais. Quanto mais elevada a pressão arterial, mais grave é o quadro da doença cardiovascular. Os animais mimetizam o que acontece com humanos hipertensos, por isso o rato espontaneamente hipertenso é um exemplo clássico associado à hipertensão essencial. Conforme descrito na literatura a identificação de 30 a 36 regiões para a hipertensão essencial no genoma humano, regiões que correspondem à pressão arterial de forma homóloga no genoma do rato. Embora seja improvável que todas as mutações encontradas em modelos de rato sejam relevantes em populações humanas, a evidência atual indica que linhagens hipertensas de ratos, dentre eles os ratos espontaneamente hipertensos (SHR), Dahl sal-sensíveis, Milan, Lyon entre outros, e seres humanos suscetíveis apresentam aspectos fisiológicos e genômicos comuns (12).

Os estudos genéticos, em humanos e roedores, de formas mendelianas da hipertensão apresentam forte evidência de que o rim é certamente o órgão-chave determinante e chave na regulação da pressão arterial em longo prazo.

Em modelos de transplante experimentais, a pressão sangüínea é determinada também pelo genótipo do doador do rim e não somente pelo genótipo do receptor. Assim, o transplante de rim proveniente de um doador hipertenso aumenta a pressão sangüínea de um animal geneticamente normotenso, enquanto que o transplante de um rim geneticamente normotenso pode normalizar a pressão sangüínea de um receptor hipertenso. Existem também evidências de que o mesmo possa ocorrer em seres humanos (13) (14) (15) (16).

Tem sido demonstrado que o aumento da pressão sangüínea pós-transplante ocorre em 90% dos casos. A maioria dos casos ocorre em decorrência do uso das drogas imunossupressoras como, por exemplo, a ciclosporina A (CsA), a prednisona ou à própria disfunção renal do enxerto (17) (18).

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipeptídeo que contém

11 aminoácidos. É um imunossupressor eficaz que prolonga a sobrevivência de transplantes alogênicos de pele, coração, rins, pâncreas, medula óssea, intestino delgado e pulmão em animais. Diversos estudos sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento das reações mediadas por células, incluindo-se imunidade a aloenxertos, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freund, reação enxerto-versus-hospedeiro e também produção de anticorpos timodependentes.

Na célula, a ciclosporina inibe a produção e a liberação de linfocinas, inclusive a interleucina 2, fator de crescimento de células T (TCGF). Ao que parece, a ciclosporina bloqueia os linfócitos durante a fase G0 ou fase G1 do ciclo celular e inibe a liberação de linfocinas, desencadeadas por antígenos e pelas células T ativadas. Todas as evidências sugerem que a ciclosporina especificamente, atua de maneira reversível nos linfócitos.

O uso de CsA ou prednisona como um imunossupressor é freqüente na prática médica, porém há uma série de complicações induzidas por estas drogas, tal como toxicidade vascular e renal (18).

A hipertensão induzida pela CsA em humanos tem sido atribuída a vários fatores. Dentre estes, está a vasoconstrição persistente da arteríola aferente, que provoca redução da filtração glomerular, diminuição do fluxo sanguíneo renal e retenção de sódio, além de provocar modificações nos fatores que controlam o tônus vasomotor, tal como o sistema renina angiotensina (SRA), eicosanóides (tromboxano A2 e prostaciclina) e fatores endoteliais (óxido nítrico e endotelina) (19) (5).

Sistema Renina Angiotensina (SRA)

O SRA tem um papel importante na regulação da pressão sanguínea local e sistêmica, do fluxo sanguíneo (20-22) além de manter a hemodinâmica renal e a homeostase de fluídos e eletrólitos.

O SRA é uma cascata coordenada que tem início com a biossíntese e secreção da renina nas células justaglomerulares da arteríola renal aferente, que cliva o angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I). A Ang I é degradada em peptídeo ativo, a angiotensina II (Ang II), pela enzima conversora de angiotensina I (ECA), que também degrada a bradicinina (BK) (23), interligando assim dois sistemas clássicos: SRA e sistema caliceína cinina.

O seu desequilíbrio é responsável pelo desencadeamento de várias doenças cardiovasculares. Foi verificado que o SRA possui um potencial efeito local independente do sistema endócrino, sendo que esta ação tem sido descrita em vários tecidos (24,25). Dentre os tecidos que possuem o SRA, o rim é o principal local de ação deste sistema. Foi evidenciada a expressão de RNAm e proteína para angiotensinogênio, renina e ECA nas células mesangiais, do túbulo proximal e coletor (24, 26-30) .

Enzima Conversora de Angiotensina I (ECA)

Duas formas distintas da ECA são expressas em humanos e geradas a partir do mesmo gene por locais de iniciação de transcrição alternativos. A ECA somática, uma metalo-enzima glicoproteica com massa molecular variando de 130 a 190 kDa, é formada por uma cadeia polipeptídica. Uma isoenzima menor, com massa molecular variando entre 90-100 kDa, é encontrada nos testículos e é similar à porção C-terminal da ECA somática (31).

Ela é distribuída em todo o organismo, sendo mais abundante no rim, duodeno, íleo e útero. No rim, está localizada principalmente nas células endoteliais glomerulares e na borda em escova do túbulo proximal, além das células mesangiais e do ducto coletor (30, 32-34). A ECA é responsável pela conversão da Ang I no octapeptídeo ativo, Ang II, por meio da remoção do dipeptídeo His-Leu da extremidade carboxiterminal da molécula (35, 36).

Em estudos prévios de laboratório, ECAs N-domínios foram descritas. Detectou-se a presença das isoformas da ECA com massas moleculares de 190 e 65 KDa (N-domínio) nas urinas de indivíduos normotensos, diferenciando-se das encontradas em pacientes hipertensos com massas moleculares de 90 e 65 KDa, sendo ambas formas N-domínio da ECA (37-39). Marques e cols. (2003) (40) descreveram, na urina de ratos SHR, as isoformas N-domínio de 80/90 e 65 KDa; e nas urinas de ratos Wistar, as isoformas de 190 e 65 KDa, repetindo, portanto, o perfil descrito por Casarini e cols. (1992; 1995; 2001) (37-39) para a urina dos indivíduos hipertensos e normotensos, respectivamente. Analisando esses dados em conjunto, concluiu-se que a isoforma de 80/90 KDa é um possível marcador genético de hipertensão (40).

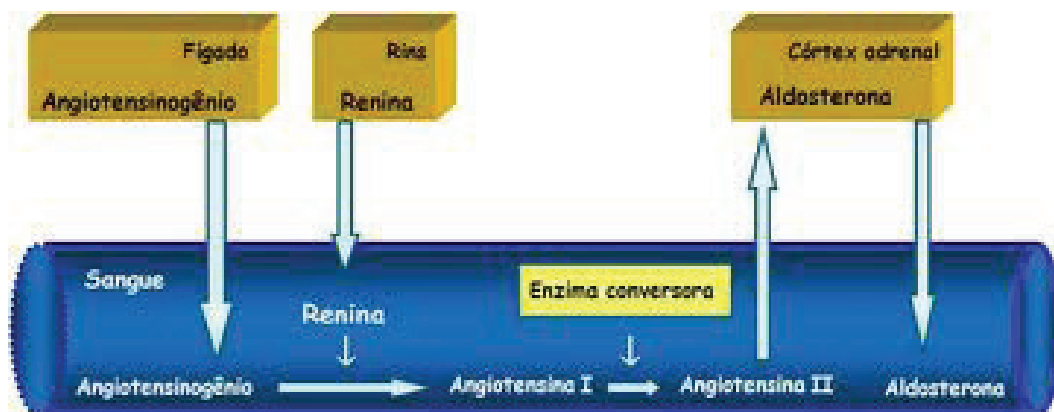


Fig. 1. Representação do Sistema Renina Angiotensina.

Portalsaofrancisco.com.br (acesso em 27/12/2012)

2. OBJETIVOS

Avaliar por uma ampla revisão de literatura a relação da hipertensão com o transplante renal, visto que essa é uma causa comum de perda do enxerto.

3. METODOLOGIA

Este é um estudo que analisa a produção científica sobre a relação da hipertensão nos pós-transplante renal.

As fontes de referências para o levantamento bibliográfico utilizadas neste estudo foram: Portal Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino de nível Superior); Bireme, biblioteca da Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP. Para seleção dos mesmos utilizamos os seguintes palavras para busca: hipertensão, sistema renina angiotensina aldosterona, transplantes, ciclosporina. Como expressões na língua inglesa, foram usadas: hypertension, Transplantation, ciclosporin.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A introdução da ciclosporina na terapêutica imunossupressora foi muito importante para a sobrevivência dos transplantes. Em contrapartida, essa droga tem o inconveniente de provocar uma intensa vasoconstrição levando a hipertensão. Os mecanismos envolvidos na nefrotoxicidade são múltiplos desde alterações hormonais modificando a hemodinâmica glomerular até alterações estruturais vasculares e tubulares. As alterações hemodinâmicas renais determinando vasoconstrição, redução do fluxo sanguíneo e queda da taxa de filtração glomerular desempenham um papel significativo na nefrotoxicidade da ciclosporina. O controle do fluxo sanguíneo renal é finalmente regulado por substâncias vasoconstritoras através de vários sistemas ou substâncias que incluem o sistema renina angiotensina, sistema autônomo, prostaglandinas, citocinas, cálcio intracelular, endotelina, hormônio anti-diurético, fator ativador das plaquetas, frutose-1,6-difosfato e endotelina (43-48).

Um fator atenuante deste mecanismo é a utilização de drogas bloqueadoras de canais de cálcio, estes são indicados para reverter a vasoconstrição (47). Sabidamente a ciclosporina estimula o sistema renina angiotensina tanto em nível local quanto circulante (48).

Portanto, a hipertensão no transplante é multifatorial podendo levar a vários mecanismos fisiopatológicos, prejudicando de forma sistemática a função fisiológica normal bem como a perda do enxerto (49).

REFERÊNCIAS

1. Garcia VD, Filho MA, Neumann J, Pestana JOM. Transplante de órgãos e tecidos. In: Farma S, editor. 2a. ed. São Paulo; 2006. p. 3-6.
2. De Castello A. Ueber experimentelle Nierentransplantation Wien Klin Wschr 1902;15:317.
3. Williamson CS. Some observations on the length of survival and function of homogeneous kidney transplants. J Urol 1923;10:275.
4. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human

- kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160(4):277-82.
5. Wang M, Bai J, Baumann M, Heemann U. New model for simultaneous heart and kidney transplantation in mice. *Microsurgery* 2003;23(2):164-8.
 6. Basset el EA, Berthoux P, Cecillon S, Deprle C, Thibaudin D, De Filippis JP, et al. Hypertension after renal transplantation and polymorphism of genes involved in essential hypertension: ACE, AGT, AT1 R and ecNOS. *Clin Nephrol* 2002;57(3):192-200.
 7. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000;101(3):329-35.
 8. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345(7):479-86.
 9. Whelton PK, Adams-Campbell LL, Appel LJ, et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153(2):186-208.
 10. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. [Prevalence of systemic arterial hypertension and associated risk factors in the Porto Alegre metropolitan area. Populational-based study]. *Arq Bras Cardiol* 1994;63(6):473-9.
 11. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139(9):761-76.
 12. Takahashi N, Smithies O. Human genetics, animal models and computer simulations for studying hypertension. *Trends Genet* 2004;20(3):136-45.
 13. Hausberg M, Kosch M, Hohage H, Suwelack B, Barenbrock M, Kisters K, et al. Antihypertensive treatment in renal transplant patients--is there a role for ACE inhibitors? *Ann Transplant* 2001;6(4):31-7.
 14. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Whelchel JD, Jones P, et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309(17):1009-15.
 15. Humes HD, Jackson NM. Cyclosporine effects on isolated membranes, proximal tubule cells, and interstitium of the kidney. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 3):748-58.
 16. Guidi E, Bianchi G, Rivolta E, Ponticelli C, Quarto di Palo F, Minetti L, et al. Hypertension in man with a kidney transplant: role of familial versus other factors. *Nephron* 1985;41(1):14-21.
 17. Strandgaard S, Hansen U. The donor factor in hypertension after renal transplantation. *Acta Med Scand Suppl* 1986;714:49-53.
 18. Clyburn EB, DiPette DJ. Hypertension induced by drugs and other substances. *Semin Nephrol* 1995;15(2):72-86.
 19. Rolles K, Calne RY. Cyclosporine in the first month posttransplant. *Transplant Proc* 1986;18(2 Suppl 1):55-8.
 20. Peach MJ. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977;57(2):313-70.
 21. Suvannapura A, Levens NR. Local control of mesenteric blood flow by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 1988;255(3 Pt 1):G267-74.
 22. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension* 2001;37(4):1047-52.
 23. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(6):274-81.
 24. Pollare T. Insulin sensitivity and blood lipids during antihypertensive treatment with special reference to ACE inhibition. *J Diabet Complications* 1990;4(2):75-8.
 25. Henriksen EJ, Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003;196(1):171-9.

26. Skidgel RA, Erdös EG. The renin-angiotensin system. In: Robertson J.I.S NMG, editor. London: Gower Medical Publishers; 1993. p. 10.1-10.10.
27. Sigmund CD. Genetic manipulation of the renin-angiotensin system in the kidney. *Acta Physiol Scand* 2001;173(1):67-73.
28. Latta H. Ultrastructure of glomerulus and juxtaglomerular apparatus. Washington; 1973.
29. Leite CA. Renin similar to the submaxillary gland form is expressed in mouse mesangial cells: subcellular localization and AII generation under control and glucose-stimulated conditions. *Cell Physiol Biochem* 2003;13(6):357-366.
30. QUINTO BMR AM, RONCHI FA, SANTOS EL, CORREA SAA, SHIMUTA SI, PESQUERO JB, MORTARA RA, CASARINI DE. Expression of angiotensin I-converting enzymes and bradykinin B(2) receptors in mouse inner medullary-collecting duct cells. *International Immunopharmacology* 2008;8:254-260.
31. Lattion AL, Soubrier F, Allegrini J, Hubert C, Corvol P, Alhenc-Gelas F. The testicular transcript of the angiotensin I-converting enzyme encodes for the ancestral, non-duplicated form of the enzyme. *FEBS Lett* 1989;252(1-2):99-104.
32. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, John M, Tregear G, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(24):9386-90.
33. Ronchi FA, Andrade MC, Carmona AK, Krieger JE, Casarini DE. N-domain angiotensin-converting enzyme isoform expression in tissues of Wistar and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2005;23(10):1869-78.
34. Camargo de Andrade MC, Di Marco GS, de Paulo Castro Teixeira V, Mortara RA, Sabatini RA, Pesquero JB, et al. Expression and localization of N-domain ANG I-converting enzymes in mesangial cells in culture from spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290(2):F364-75.
35. Skeggs LT, Jr., Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med* 1956;103(3):295-9.
36. FISHER B, LEE S. Microvascular surgical techniques in research with special reference to renal transplantation in the rat. *Surgery* 1965;58:904-914.
37. Casarini DE, Alves KB, Araujo MS, Stella RC. Endopeptidase and carboxypeptidase activities in human urine which hydrolyze bradykinin. *Braz J Med Biol Res* 1992;25(3):219-29.
38. Casarini DE, Carmona AK, Plavnik FL, Zanella MT, Juliano L, Ribeiro AB. Calcium channel blockers as inhibitors of angiotensin I-converting enzyme. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 2):1145-8.
39. Casarini DE, Plavnik FL, Zanella MT, Marson O, Krieger JE, Hirata IY, et al. Angiotensin converting enzymes from human urine of mild hypertensive untreated patients resemble the N-terminal fragment of human angiotensin I-converting enzyme. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33(1):75-85.
40. Marques GD, Quinto BM, Plavnik FL, Krieger JE, Marson O, Casarini DE. N-domain angiotensin I-converting enzyme with 80 kDa as a possible genetic marker of hypertension. *Hypertension* 2003;42(4):693-701.
41. Assis SMA, Monteiro JL, Seguro AC. L-Arginine and allopurinol protect against cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*. 1997; 63 (8): 1070-1073
42. Burdmann EA, Andoh TF, Lindsley J, Munar MY, Elzinga LW, Bennett WM. Experimental nephrotoxicity, hepatotoxicity and pharmacokinetics of cyclosporine G versus cyclosporine. *Kidney Int*. 1994; 45: 684-691.
43. Cardoso LR, Santos OFP, Boim MA. Barros EJG, Ajzen H, Schor N. Fructose-1,6-Diphosphate: Potential protection in cyclosporine-induced renal impairment. *Nephron*. 1996; 72: 67-71.
44. Meyer-lehnert H, Bokemeyer D, Friwdrichs U, Backer A, Kramer HJ. Cellular mechanisms of cyclosporine A-associated side-effects: Role of endothelin. *Kidney Int*. 1997; 52 (S61):S-27-S31.

45. Santos OFF, Boim MA, Bregman R, Draibe AS, Barros EJJ, Pirotzky E, Schor N, Braquet P. Effect of platelet-Activating factor antagonist on cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*. 1989; 47 (4): 592-595.
46. Barros AE. Efeitos renais da ciclosporina. *J. Bras. Nefrol.* 1997; 19(4): 409-411.
47. Coffman TM, Himmelstein S, Best C, Klotman PE. Post-transplant hypertension in the rat: effects of captopril and native nephrectomy. *Kidney Int* 1989;36(1):35-40.
48. Rettig R, Bandelow N, Patschan O, Kuttler B, Frey B, Uber A. The importance of the kidney in primary hypertension: insights from cross-transplantation. *J Hum Hypertens* 1996;10(10):641-4.
49. Pinheiro ME, Alves PMC. Hipertensão Arterial na diálise e no transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* 2003; 25 (3): 142-8.