

CORRELAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E ÁCIDO ÚRICO

1. PARTICIPAÇÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR E RESISTÊNCIA PERIFÉRICA TOTAL

CARLOS DE OLIVEIRA MILACH *

RESUMO

Hipertensão arterial, contração do volume intravascular e aumento da resistência periférica total parecem estar associados à hiperuricemia em alguns pacientes. Nesta revisão, o autor questiona se aqueles fatores estão inter-relacionados ou se a hiperuricemia é decorrente de outros fatores desconhecidos.

Palavras-chaves: Hipertensão arterial; ácido úrico.

Fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares podem estar presentes, por muitos anos, antes do aparecimento de sintomas e sinais. Entre esses fatores estão a hipertensão arterial, o fumo, a elevação do colesterol total, a elevação da lipoproteína de densidade baixa e a elevação da glicemia.

Questiona-se se a hiperuricemia (elevação dos níveis plasmáticos de ácido úrico) seria um outro fator visto que, freqüentemente, está associada à aterosclerose e à hipertensão arterial. Assim, seria a hiperuricemia responsável primária, um fator associado, ou decorrente dos fatores de risco citados e/ou das doenças cardiovasculares?

Revisando a literatura, podemos verificar que há um aumento dos níveis plasmáticos de ácido úrico na hipertensão arterial em 20% (ou mais) dos casos e, que essa porcentagem pode ser elevada para 40% ou mais em pacientes tratados com drogas anti-hipertensivas¹⁶.

Em pacientes hipertensos hiperuricêmicos, a excreção de ácido úrico está tipicamente dentro da faixa normal, enquanto o ácido úrico plasmático está elevado.

Portanto, o "clearance" de ácido úrico está diminuído ou, segundo Messerli¹², a hiperuricemia seria atribuída a um "clearance" renal de ácido úrico, inapropriadamente baixo, em relação à taxa de filtração glomerular renal.

Não parece que a função renal seja responsável pela diminuição do "clearance" de ácido úrico, porque ela está conservada em muitos pacientes hipertensos

* Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna. Disciplina de Nefrologia. FURG.

com hiperuricemia e, além do mais, a hiperuricemia aparece, com certa freqüência, tardiamente nos pacientes com insuficiência renal crônica. Portanto, esse "clearance" baixo de ácido úrico, pode ser decorrente de outros fatores¹⁵.

Uma vez que o ácido úrico é uma substância filtrada, cuja reabsorção e secreção tubular renal são dependentes da função tubular renal normal e da circulação peritubular renal normal, caberia questionar se os pacientes hipertensos tratados com drogas anti-hipertensivas e os não tratados, apresentariam alterações da função tubular renal ou alterações da circulação intra-renal.

Segundo vários autores, os mecanismos citados abaixo poderiam, de certa forma, ser os responsáveis pela hiperuricemia. Entretanto, falta esclarecer se esses mecanismos estariam relacionados à alteração da função tubular renal e/ou a alterações da circulação peritubular, ou a outros fatores.

CONTRAÇÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

Há trabalhos¹⁷ e ¹⁹ demonstrando que, tanto a contração do volume intravascular provocada pela diminuição da ingesta de sódio ou por perda de sódio, como aquela provocada pelo uso de diuréticos² e ¹⁸, podem levar ao aumento dos níveis plasmáticos de ácido úrico. Ambas as situações podem provocar diminuição do fluxo sangüíneo renal e, portanto, diminuição da excreção de ácido úrico⁹. Deverá ser esclarecido se simplesmente a queda do fluxo sangüíneo renal, com conseqüente alteração da circulação peritubular intra-renal, é suficiente para diminuir a excreção de ácido úrico ou se a queda do fluxo sangüíneo renal conseqüente à depleção do intravascular e à liberação de substâncias vasoconstritoras provoca aumento da fração de filtração com maior reabsorção de ácido úrico.

É possível que os diuréticos, como sendo ácidos orgânicos, e tendo sua secreção pelo túbulo proximal possam, competitivamente, ser secretados com o ácido úrico, provocando diminuição da secreção desse último. Mas teria que ser descartada a possibilidade de que esses diuréticos, agindo preferentemente nas porções distais do nefrom, possam também interferir, de alguma forma, na reabsorção ou secreção de ácido úrico em lugares mais distais do nefrom.

Há trabalhos demonstrando que indivíduos, que usam diuréticos tiazídicos de forma crônica, apresentam contração do volume intravascular e hiperuricemia, entretanto, a expansão do volume intravascular desses pacientes com a administração de solução fisiológica, mesmo mantendo a administração do diurético, produz redução da hiperuricemia, sugerindo que a ação do diurético, em induzir hiperuricemia, seria pela contração do volume intravascular¹⁵.

Por outro lado, nem sempre a contração do volume intravascular por diminuição da ingesta de sódio ou por perda de sódio, como aquela provocada pelo uso de diuréticos, levaria à hiperuricemia, mesmo nas situações de contração significativa do volume intravascular ou quando há insuficiência renal funcional concomitante com a queda do fluxo sangüíneo renal. Portanto, podemos concluir que os níveis plasmáticos de ácido úrico estão sob a influência de outro (s) fator (es) ou mecanismo (s), e não somente sob a influência do fluxo sangüíneo renal¹¹.

Como foi citado anteriormente, a contração do volume intravascular,

com concomitante aumento da fração de filtração, poderia ser responsável pela hiperuricemia e trabalhos recentes¹⁰ demonstram que os pacientes hipertensos apresentam aumento da fração de filtração, mas se a hiperuricemia dos pacientes hipertensos dependesse, fundamentalmente, da fração de filtração era de se esperar que todos os pacientes hipertensos fossem hiperuricêmicos, portanto tal correlação não é válida.

Por todas essas considerações, torna-se claro que os níveis plasmáticos de ácido úrico podem servir como indicadores de contração do volume intravascular em certos indivíduos e em certas circunstâncias. Uma vez que, a contração do volume intravascular não é o "sine qua non" do efeito diurético, níveis plasmáticos de ácido úrico não são provavelmente, um bom parâmetro para determinar a primeira etapa anti-hipertensiva, porque alguns diuréticos podem baixar a pressão arterial, mesmo sem afetar, significativamente, o volume plasmático¹¹.

AUMENTO DA RESISTÊNCIA PERIFÉRICA

Há relatos⁶ e ¹⁵ de que angiotensina II e norepinefrina administradas agudamente podem reduzir o "clearance" de ácido úrico, quando administradas em pessoas normais. O grau de resistência ao tratamento diurético parece correlacionar-se com o grau de elevação de ácido úrico plasmático e à atividade da renina plasmática. Entretanto, em pacientes não tratados, os níveis plasmáticos de ácido úrico parecem ser idênticos naqueles indivíduos catalogados como portadores de atividade de renina alta, normal ou baixa¹⁵. E, se considerarmos que os pacientes hipertensos hiperuricêmicos, não tratados com atividade de renina alta, normal ou baixa, apresentam aumento da resistência periférica total, a atividade da renina plasmática não serviria, provavelmente, como parâmetro de correlação entre atividade de renina plasmática, aumento da resistência periférica total e hiperuricemia; ainda que, outros estudos evidenciaram tal correlação⁷ mas, curiosamente, na Síndrome de Bartter, onde a atividade da renina plasmática aumentada, não se correlaciona com o aumento da contratilidade vascular há, freqüentemente, uma prevalência de hiperuricemia e gota sintomática⁷.

Messerli¹³ encontrou uma significativa correlação negativa entre a redução do fluxo sangüíneo renal e hiperuricemia. Essa diminuição do fluxo sangüíneo renal aparece, precocemente, na hipertensão arterial. A redistribuição do fluxo sangüíneo às custas da cortical renal poderia levar a uma diminuição do aporte de ácido úrico aos sítios de secreção tubular, diminuindo a excreção de ácido úrico⁸.

Há trabalhos¹² que mostram correlação entre o aumento da resistência periférica total e hiperuricemia, mas há também trabalhos que mostram uma correlação entre diminuição da resistência periférica total, pelo uso de drogas anti-hipertensivas e hiperuricemia⁵ e ¹⁴. Poderiam as drogas anti-hipertensivas, estar agindo, de alguma maneira, reduzindo a resistência periférica total, com exceção da resistência periférica renal? Poderia a queda da pressão arterial provocada pelo uso de drogas anti-hipertensivas, portanto, com diminuição da pressão de perfusão de órgãos (incluindo os rins), ser o mecanismo responsável pela diminuição da excreção de ácido úrico? Poderia haver uma correlação entre a diminuição da resistência perifé-

rica total e a diminuição dos níveis plasmáticos de ácido úrico, em pacientes hipertensos hiperuricêmicos, que estão sob a ação de medicamentos anti-hipertensivos?

Diuréticos aumentam o ácido úrico plasmático, enquanto diminuem discretamente a resistência periférica total. A Apresolina abaixa os níveis plasmáticos de ácido úrico e resistência periférica total e a beta-bloqueadores parecem aumentar ambos¹¹.

Existiria alguma relação entre as drogas vasodilatadoras, diminuição da resistência periférica total e diminuição dos níveis plasmáticos de ácido úrico?

A expansão do volume intravascular provoca maior excreção de ácido úrico e um dos efeitos das drogas vasodilatadoras é de reter sódio e água ao nível renal, expandindo o volume extracelular.

Teria o vasodilatador Apresolina esse efeito, ou teria essa droga propriedades de vasodilatação renal com maior excreção de ácido úrico? Ou ambas as ações?

Como se não bastasse, esse complexo problema, qual seria o efeito da queda da pressão arterial provocada por esse vasodilatador sobre os rins e, portanto, sobre a excreção de ácido úrico? Diazoxide é um potente vasodilatador, mas retém ácido úrico ao nível dos rins. Teria essa droga essa propriedade, por reduzir subitamente a pressão arterial e possivelmente o fluxo sangüíneo renal ou teria essa droga, essa propriedade, por se assemelhar, sob o aspecto de estrutura química, aos diuréticos tiazídicos? Qual seria o efeito de drogas com propriedades vasodilatadoras como minoxidil e captopril?

Segundo observação de Messerli e colaboradores¹², comparando pacientes hipertensos que apresentavam níveis plasmáticos de ácido úrico elevados, com pacientes hipertensos que apresentavam níveis plasmáticos de ácido úrico mais baixos, verificaram que aqueles pacientes que tinham hipertensão arterial com níveis mais elevados de ácido úrico plasmático, apresentavam aumento da resistência periférica total e aumento da resistência vascular renal e fluxo sangüíneo renal menor, comparado com os outros pacientes e sugeriram que esse fato poderia indicar doença vascular renal hipertensiva e nefroesclerose.

Naturalmente, muitos pacientes hipertensos sem hiperuricemia também devem ter nefroesclerose, porque senão nós teremos que afirmar que somente 20% dos pacientes hipertensos, hiperuricêmicos, têm nefroesclerose e, como afirma Messerli¹³, aqueles pacientes com níveis de ácido úrico mais altos não representam um grupo qualitativamente distinto, mas um que, por definição arbitrária, tem o grau mais severo de comprometimento vascular sistêmico e renal.

RELAÇÃO ENTRE VOLUME INTRAVASCULAR E RESISTÊNCIA PERIFÉRICA TOTAL

Há trabalhos³ demonstrando que pacientes com hipertensão arterial têm contração do volume intravascular, à medida que aumenta a pressão arterial diastólica e a resistência periférica total, entretanto, se esse dado for aplicado a todos os pacientes hipertensos, não podemos responsabilizar esse fator, isoladamente, como o mecanismo principal da hiperuricemia, já que somente 20% dos pacientes hipertensos não tratados, têm hiperuricemia. Inclusive, há trabalhos¹ que não demons-

tram correlação entre a gravidade dos níveis tensionais e a hiperuricemia, isto é, quanto pior os níveis tensionais, pior seria a hiperuricemia.

Poderiam os pacientes hipertensos hiperuricêmicos ter um volume intravascular inapropriado, em relação a resistência periférica total? Qual o efeito destas variáveis sobre a excreção de ácido úrico?

Por todas estas considerações, não há dados definitivos do porquê da hiperuricemia nos pacientes não tratados e tratados com drogas anti-hipertensivas, pela revisão feita, a não ser de que parece haver uma associação entre hiperuricemia, hipertensão arterial, contração do volume intravascular e aumento da resistência periférica total.

Emerson⁴ questiona se a hiperuricemia antecede a doença vascular degenerativa na aterosclerose, através da possível ação da hiperuricemia em induzir aumento da adesividade plaquetária e, embora este autor não cite essa relação com a hipertensão arterial, é de se questionar uma possível extrapolação da hipótese desse autor para hipertensão arterial. Messerli¹² sugere que a hiperuricemia é conseqüente da alteração vascular e da diminuição do fluxo sangüíneo renal.

É de se questionar o que aparece primeiro nos pacientes hipertensos hiperuricêmicos: a hipertensão arterial, a hiperuricemia ou ambas concomitantes?

Naturalmente, não se justifica a hiperuricemia inicial como fator etiológico da hipertensão arterial, já que somente 20% dos pacientes hipertensos, não tratados com drogas anti-hipertensivas, são hiperuricêmicos.

Assim, se hiperuricemia, aumento da resistência periférica total, contração do volume intravascular e hipertensão arterial, apresentam um denominador comum permanece a ser esclarecido, mas a fisiopatologia, bem como as conseqüências desses achados necessitam ser esclarecidos, porque ainda permanece uma dúvida: tratar ou não tratar a hiperuricemia de pacientes hipertensos que não apresentam episódios de gota?

Novos achados levam a mais perguntas do que respostas. O fato de haver muitas perguntas não nos surpreende, porque os níveis plasmáticos de ácido úrico são influenciados por uma variedade de mecanismos diferentes, para os quais nós não sabemos se agem isoladamente, em conjunto ou se há outros fatores a serem acrescentados (*p. ex.: genético*).

ABSTRACT

Arterial hypertension, intravascular volume contraction and increasing of the total peripheric resistance appear to be associated to hyperuricacidemia in some patients. In this review, the author discusses whether those factors are interrelated or whether the hyperuricacidemia is due to another unknown factors.

Key words: Arterial hypertension; uric acid.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRECKENRIDGE, A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet*, 1: 15-18, 1966.
2. DE MARTINI, F. E. et alii. Effect of chlorothiazide on the renal excretion of Uric Acid. *Amer. J. Med.*, 32: 572-77, 1962.
3. DUSTAN, H. P. et alii. Plasma and extracelular fluid volumes in hypertension. *Circ. Res. Suppl.*, 32(33): 73-81, 1973.
4. EMMERSON, B. T. Atherosclerosis and urate metabolism. *J. Med.*, 9(4): 451-54, 1979.
5. EMMERSON, B. T. et alii. Abnormal urate homeostasis in systemic disorders. *Nephron*, 14: 62-80, 1975.
6. FERRIS, T. F. et alii. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance. *Man. Amer. J. Med.*, 44: 359-64, 1968.
7. HAMET, P. Metabolic aspects of hypertension. In: Genest J. Hypertension — *Physiopathology and Treatment*, p. 408-26, 1983.
8. HYPERTENSION and uric acid. *Lancet*, 365-66, 1981.
9. KAPLAN, N. M. Diuretics in hypertension. *Hypertension Update*, p. 209-25, 1980.
10. LONDON, G. M. et alii. Renal filtration fraction, effective vascular compliance and partition of fluid volumes in sustained essential hypertension. *Kidney International*, 20: 97-103, 1981.
11. MESSERLI, F. H. *Carta pessoal*. s. n. t.
12. MESSERLI, F. H. et alii. A symptomatic mild hyperuricemia: an indicator of nephrosclerosis in essential hypertension. *Clin. Sci. Suppl.*, 59: 409-10, 1980.
13. _____ . Serum uric acid in essential Hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Inter. Med.*, 93: 817-21, 1980.

14. PEDERSEN, O. L. Beta - Blockers and uric acid excretion. *Lancet*, 2 (8100): 1160, 1978.
15. STEELE, T. H. Relationship of hyperuricemia and glucose intolerance in hypertension. In: GENEST, J. Hypertension - Physiopathology and Treatment. S. I., McGraw-Hill, 1977. p. 402-411.
16. _____ . The uric acid problem in hypertension. *Hypertension Update*, 107-113, 1980.
17. STEELE, T. H. et alii. Evidence for altered renal urate reabsorption during changes in volume of the extracellular fluid. *J. Lab. Clin. Med.*, 74: 288-99, 1969.
18. _____ . Factors affecting urate excretion following diuretic administration. *Man. Amer. J. Med.*, 47: 564-74, 1969.
19. WEINMAN, E. J. et alii. The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of Uric Acid. *J. Clin. Invest.*, 55: 283-91, 1975.