

CONTROLE ENDÓCRINO DO EQUILÍBRIO HIDRO-ELETROLÍTICO*

Equilíbrio hidro-eletrolítico

A água é distribuída no organismo entre os compartimentos intra e extracelular. O fluido extracelular é composto pelos fluidos do espaço vascular e intersticial e sua distribuição é controlada principalmente pela pressão hidrostática capilar e a pressão oncótica do plasma (Dunn, 1998) (Figura 1).

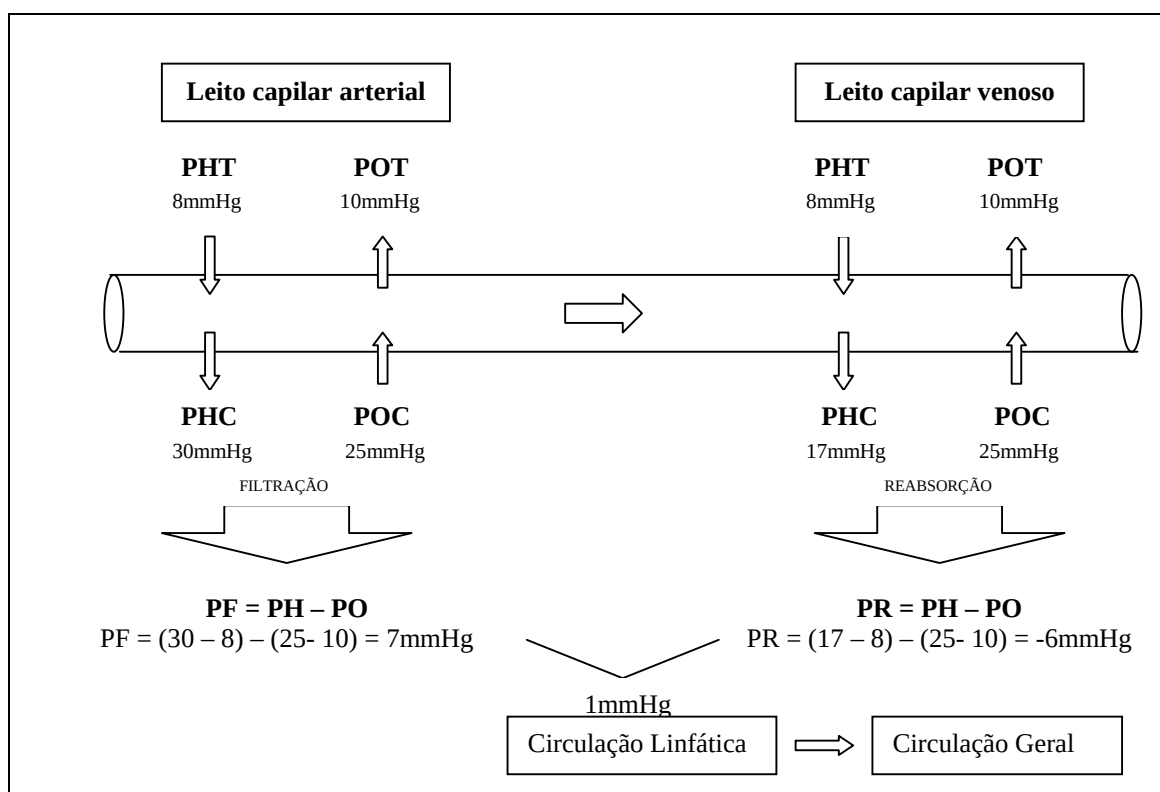


Figura 1. Representação das diferentes pressões envolvidas no controle da distribuição dos fluidos entre os compartimentos intra e extracelular. PHT= pressão hidrostática tecidual, PHC= pressão hidrostática capilar, POT= pressão oncótica tecidual, POC= pressão oncótica capilar, PF= pressão de filtração, PR= pressão de reabsorção.

Alterações nas pressões dos líquidos como o aumento da pressão hidrostática capilar, diminuição da pressão oncótica capilar, obstrução linfática ou aumento na permeabilidade vascular resultarão em edema (Monahan, 1998).

O movimento dos fluidos entre os compartimentos intra e extracelular é controlado primeiramente pela osmolaridade do fluido extracelular que pode ser influenciada pelo volume dos líquidos. O valor normal da osmolaridade plasmática é de

* Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul no semestre 2004/1 pela aluna ANDRÉA PIRES DOS SANTOS. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

aproximadamente 280 a 310 mOsm/L. O principal responsável pela osmolaridade plasmática é o sódio e os ânions que o acompanham, principalmente o cloro e bicarbonato. Outros cátions e ânions também proporcionam uma pequena contribuição. A glicose contribui com cerca de 5 mOsm. Esta pequena contribuição se dá pelo fato de que ela não se dissocia e possui peso molecular relativamente elevado. As proteínas plasmáticas possuem peso molecular mais elevado do que a glicose, porém estão em maior quantidade no plasma contribuindo também com sua osmolaridade. A uréia contribui com cerca de 6 mOsm/L (Feldman, 1987). A osmolaridade pode ser estimada pelas seguintes fórmulas:

$$\begin{aligned} \text{Osmolaridade (mmol/L)} &= 2x(\text{Na})(\text{mEq/L}) + (\text{glicose})(\text{mg/dL}) + (\text{uréia})(\text{mg/dL}) \\ \text{ou} \\ \text{Osmolaridade (mOsm/L)} &= 2x(\text{Na})(\text{mEq/L}) + 0,55(\text{glicose})(\text{mg/dL}) + \\ &\quad 0,33(\text{uréia})(\text{mg/dL}) \end{aligned}$$

Estas fórmulas são úteis para a avaliação de pacientes com anormalidades eletrolíticas (Ganong, 1979). Cátions e ânions devem permanecer em equilíbrio para a manutenção da homeostase. A distribuição dos principais cátions e ânions nos diferentes fluidos corporais estão relacionados na figura 2.

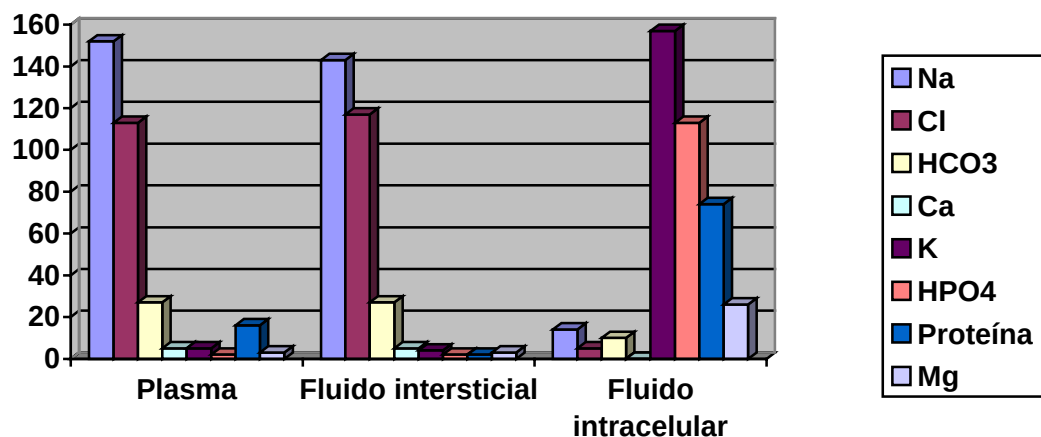


Figura 2. Distribuição dos principais cátions e ânions nos fluidos corporais.

Os principais íons do espaço extracelular são o cátion sódio e os ânions cloro e bicarbonato enquanto que os principais íons do espaço intracelular são os cátions potássio e magnésio e os ânions fosfato dibásico e proteínas, onde o NaCl contribui principalmente para a pressão osmótica do plasma e o cálcio e magnésio para a pressão osmótica do fluido intracelular (GONZÁLEZ & SILVA, 2003).

Controle Endócrino

O controle endócrino do equilíbrio hidro-eletrolítico se dá por dois parâmetros: pela regulação do **volume** através do Sistema Renina / Angiotensina / Aldosterona, onde os baro-receptores localizados no aparelho justaglomerular renal detectam variações mínimas de pressão sanguínea e liberam a renina que inicia um sistema em cascata que, como resultado final, estimula a liberação pela córtex adrenal da aldosterona. A aldosterona aumenta a reabsorção Na⁺ (e de água) e normaliza a pressão arterial. O segundo parâmetro é a regulação da **osmolaridade** mediada por osmo-receptores que controlam a liberação do hormônio antidiurético hipofisário, cujo efeito também é o de estímulo da reabsorção de água (livre de solutos) nas porções finais do néfron.

1. Vasopressina ou Hormônio Antidiurético (ADH)

A vasopressina (VP), também conhecida como hormônio antidiurético (ADH), é um hormônio hipotalâmico com ação nas células renais, hepatócitos e células vasculares, produzindo antidiurese, aumentando a gliconeogênese e atuando como um importante vasoconstritor (SACHS, et al., 1969). É encontrada nas espécies vertebradas e invertebradas e sua estrutura de aminoácidos é altamente conservada entre os mamíferos (LANDRY et al., 1997).

A vasopressina e correspondente carreador neurofisina (NP), são sintetizadas na forma de um precursor comum que é clivado por proteólise para tornar-se o peptídeo funcionalmente ativo (SACHS et al., 1969). Este peptídeo é primeiramente sintetizado nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo (pré-pro-vasopressina-neurofisina que tem 164 aminoácidos em sua cadeia), depois é transportado e estocado nas vesículas secretoras da glândula pituitária posterior na sua forma madura (COWLEY, 1988). Mais recentemente foi encontrada a expressão da vasopressina em coração e pâncreas de ratos por análise por transcriptase reversa (RT-PCR) (HUPF, 1999). Os núcleos supraóptico e paraventricular funcionam como osmo-receptores, porém, o supraóptico tem um papel mais importante nesse processo. Um aumento na osmolaridade plasmática estimula as células deste núcleo a sintetizarem a VP que é transmitida via axon para ser liberada no lobo posterior. A VP circula no plasma sem uma ligação significativa com proteínas do soro (BROOK & SHARE, 1966). A neurosecreção (exocitose) da VP ocorre em quantidades substanciais para compensar

sua diluição e é liberada diretamente na corrente sanguínea para poder agir em seus órgãos alvo. Conseqüentemente, as taxas de transcrição e níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) para este peptídeo são consideravelmente altos no sistema hipotalâmico-hipofisário e a secreção do peptídeo no lobo neural é excepcionalmente robusto (LENG, et al., 1999).

Os domínios funcionais do precursor da vasopressina são compostos por três *exons* separados por dois *introns*. O primeiro *exon* codifica o hormônio VP, um espaço de três aminoácidos (-Gly-Lys-Arg-) e os primeiros nove aminoácidos do carreador NP. O segundo *exon* codifica a porção intermediária da neurofisina (aminoácidos de 10 a 76) e o terceiro codifica os aminoácidos remanescentes da porção COOH-terminal da NP, um sítio de clivagem monobásico (-Arg-) e a glicoproteína (GP) de 39 aminoácidos. O domínio NP também é altamente conservado entre as espécies vertebradas e invertebradas, particularmente entre os mamíferos (BURBACH et al., 2001).

A vasopressina é um peptídeo composto por nove aminoácidos (CYFQNCPRG) com uma ponte dissulfídica entre os resíduos de cisteína nas posições um e seis, que são importantes para sua estrutura espacial e interação com seus receptores (COWLEY, 1988). Existem duas formas químicas da VP nos mamíferos. A forma mais comum é a arginina-vasopressina (AVP) que é secretada pela maioria deles. A lisina-vasopressina está presente no porco, hipopótamo e outras espécies próximas. No cão, a lisina-vasopressina tem uma atividade pequena se comparada com a forma nativa AVP (SIEGEL, 1977). A VP é altamente conservada entre os mamíferos e idêntica para bovinos, ovinos, humanos e ratos. Diferem dos suínos pelo resíduo de lisina na posição oito no lugar da arginina (COWLEY, 1988).

A regulação da liberação da vasopressina é um processo complexo que envolve estimulação osmótica e não osmótica: Os principais e mais potentes estímulos de liberação da vasopressina são o aumento da osmolaridade plasmática (regulação osmótica) e hipovolemia e hipertensão (regulação não osmótica) (SCHRIER, 1979). Além destes estímulos, dor, náusea, hipóxia, estímulo faringeano, acidose e hormônios e drogas endógenas e exógenas também aumentam a liberação da VP na circulação (KOVACS & ROBERTSON, 1992; WOOD & CHEN, 1989). Dentre as substâncias que estimulam a secreção da vasopressina estão: acetilcolina, morfina, epinefrina, histamina, prostaglandinas, vincristina e insulina. Algumas drogas agem sobre a VP inibindo sua secreção como a norepinefrina, haloperidol, prometazina e glicocorticóides

(MILLER & MOSES, 1976). Podem ainda estimular a secreção da VP: estresse causado por fatores como emoção e exercício físico (RYDEN & VERNEY, 1988), hipoglicemia (BAYLIS & HEATH, 1977) e o sistema renina-angiotensina (SHRIER et al., 1977). Embora o núcleo magnocelular seja osmosensitivo (BOURQUE, 1989; MASON, 1980), ele pode integrar este estímulo com sinais endócrinos gerados por hormônios circulantes como a angiotensina II, relaxina e peptídeo atrial natriurético (ANP) (MENDELSON et al., 1984; OSHEROFF & PHILLIPS, 1991). Enquanto a angiotensina II e a relaxina estimulam a liberação da VP, o ANP inibe (FITZSIMMONS et al., 1994; STANDAERT et al., 1987).

A vasopressina possui três tipos de receptores V1a, V1b e V2 (GIROLMO, 1997) que se distinguem baseados em estudos funcionais e farmacológicos (HARA et al., 1990) e pelas diferentes afinidades de ligação para estruturas análogas da VP (BARBERIS et al., 1998). O V1a é expresso no fígado, células endoteliais e vários outros tecidos periféricos (LOLAIT et al., 1992) e é provavelmente o receptor mais comum no cérebro (OSTROWSKY, 1993). A ativação deste receptor estimula a fosfolipase C, D e A2 aumentando o cálcio intracelular e a acidificação celular pela estimulação das trocas de íons sódio e hidrogênio (BRILEY et al., 1994). O receptor V1b estimula a fosfolipase C e induz um aumento no cálcio intracelular. É expresso em sua maioria nas células corticotróficas da pituitária anterior, em múltiplas regiões do cérebro e em alguns tecidos periféricos incluindo rim, timo, coração, pulmão, baço e útero (LOLAIT et al., 1995). O V2 é expresso exclusivamente no rim de ratos adultos (LOLAIT et al., 1992) mas seu mRNA também é expresso no cérebro de recém nascidos embora ocorra um declínio de sua produção duas semanas após o nascimento (HIRASAWA et al., 1994). Acoplado a uma proteína G, ele estimula a atividade da adenilato ciclase e a produção de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) (ORLOFF & HANDLER, 1967).

A VP tem papel fisiológico principal na regulação da reabsorção de água nas células tubulares renais e também é um potente constritor nas células musculares lisas dos vasos. O papel deste hormônio no controle da pressão arterial é controverso, porém a concentração vasopressina plasmática foi elevada em vários experimentos em humanos com hipertensão (COWLEY, 1988). Um aumento nos níveis plasmáticos da VP resulta no aumento na retenção de água que mantém a osmolaridade plasmática dentro dos valores normais. O efeito antidiurético é obtido por promover a reabsorção de água livre de solutos nos túbulos distal e túbulos coletores do rim (HOLMES et al.,

2003). A ativação da vasopressina nas células tubulares é mediada pelos receptores que, depois da ligação, acabam por aumentar o AMPc intracelular (JARD, 1983; ORLOFF & HANDLER, 1967).

Em animais com hemorragia, as concentrações plasmáticas da VP aumentam a níveis suficientes para causar vasoconstrição, deste modo, atenuando a resposta hipotensiva (SCHRIER, 1985) como também acontece na insuficiência cardíaca (principalmente na insuficiência cardíaca crônica), cirrose, prenhez e em resposta a alterações na integridade vascular (SACHS et al., 1969).

O efeito vasopressor é mediado pelos receptores V1 (LIARD, 1986). Essas influências hemodinâmicas são mediadas por aferentes neurogênicos que iniciam com receptores sensíveis a diferenças de pressão em conjunto com o átrio cardíaco e artéria aorta chegando ao tronco cerebral via nervo vago e glossofaríngeo. Pequenas diminuições no volume dos fluídos tem pouco efeito na secreção da VP, mas qualquer redução superior a 10% do fluido extracelular causa uma marcante secreção da VP que não só conserva a água, mas também pode ter um papel importante na manutenção da pressão sanguínea (RAMSAY, 1983). Diferente dos animais, em humanos, a vasopressina não contribui com a manutenção da pressão sanguínea durante a hipotensão (HUBIN et al., 1998).

A sensação da sede é controlada por osmo-receptores localizados próximos as células que sintetizam a VP no hipotálamo. Estes osmo-receptores podem ser os mesmos neurônios que também controlam a secreção da VP. A sede e a secreção da VP podem ser estimuladas pela contração do volume de fluido extracelular sem alterações na osmolaridade plasmática. Porém, os mecanismos do controle hipovolêmico da sede e secreção da vasopressina continuam incertos (RAMSAY, 1983).

A VP também estimula a liberação o hormônio adenocorticotrófico (ACTH) da pituitária anterior e pode estar envolvida em seu controle e secreção (ANTONI, 1993). Algumas projeções neurais do sistema magnocelular para regiões fora da neurohipófise, principalmente uma projeção de fibras contendo VP do núcleo paraventricular para uma zona externa da eminência medial são evidentes. A liberação da VP por estes terminais permitem a passagem dos peptídeos pelo sistema vascular hipofiseal e pode ter conexão com a habilidade de estimular a secreção do ACTH (RAMSAY, 1983).

Seguindo sua liberação na circulação sistêmica, a VP é rapidamente distribuída pelo fluido extracelular. O equilíbrio entre os compartimentos intra e extracelular é completado em cerca de 10 a 15 minutos. A vasopressina se difunde rapidamente pelas

membranas capilares devido ao seu baixo peso molecular e pela quebra na ligação com a NP ou outros componentes sangüíneos. Após o equilíbrio, ocorre um declínio das concentrações da VP. A meia-vida neste processo varia consideravelmente mas, em média dura 20 minutos (LAUSON, 1974).

A deficiência da VP ou ADH é chamada de *diabetes insipida* central que resulta em diurese e diluição da urina. Isto ocorre devido a destruição dos *sites* de produção da vasopressina – os núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo – ou a perda da maioria dos ductos (axons) que carregam o hormônio para o estoque e liberação na pituitária posterior. A diabetes insipida central pode ser primária ou secundária. A primária é uma condição de lesão no sistema neuro-hipofiseal com causas idiopáticas ou familiares. Em medicina veterinária as causas idiopáticas ocorrem em animais de qualquer idade, raça e sexo. A familiar raramente ocorre em humanos, bem como em cães e gatos e ocorre no início da vida. A secundária geralmente é resultado de traumas ou neoplasias (FELDMAN, 1987).

Quando os túbulos renais se tornam insensíveis para o ADH, desenvolve-se a diabetes insipida nefrogênica que resulta em uma desordem poliúrica onde não há concentração de urina (ORLOFF & BURG, 1972). A base bioquímica para essa desordem pode estar relacionada com a deficiência do sistema de receptores renais para AMPc, mediados pelo ADH (FICHMAN & BROOKER, 1972). Esta enfermidade pode ser congênita ou adquirida. Dentre as doenças que levam perda da sensibilidade para o ADH estão: severa e generalizada insuficiência renal, infecção nos túbulos e canais coletores por uma pielonefrite, hipercalcemia, adrenocorticism, hipertireoidismo, insuficiência hepática e piometra (FELDMAN, 1987).

A VP tem sido usada como ferramenta no diagnóstico, prognóstico e tratamento de animais com anormalidades de pressão alta pela doença cardíaca. Em modelos animais, a vasopressina melhora em curto prazo o resultado da ressuscitação cardiopulmonar (RCP), para fibrilação ventricular e melhora a homodinâmica miocardial e cerebral durante a RCP comparada com epinefrina (BABAR, 1999). Existem evidências de que a vasopressina também melhora a sobrevivência após o ataque cardíaco e choque hipovolêmico (MECHALY, 1999). Os efeitos da VP no coração são essencialmente através de um aumento no tônus vagal e diminuição no tônus simpático, bem como uma diminuição no fluxo sanguíneo coronário em altos níveis de VP circulante (LASZLO et al., 1991).

A expressão extra-hipotalâmica do mRNA da vasopressina foi recentemente encontrada no coração e pâncreas de ratos, o que sugere que o papel deste hormônio não está completamente estabelecido (HARA et al., 1990). A existência de um sistema gerador de vasopressina cardíaca em coração de ratos é clara quando exposta a uma sobrecarga de pressão pela presença de mRNA-VP no tecido cardíaco, o que sugere fortemente que, em certas condições, o coração pode participar da expressão da vasopressina (HUPF et al., 1999). Porém este sistema não é claramente estabelecido em humanos e outros mamíferos, apesar de terem sido observados aumentos nos níveis da VP experimentalmente em animais com hipertrofia ventricular esquerda por estenose da aorta (RIEGGER et al., 1988). A origem celular do aumento dos níveis de VP no coração permanece obscura. A síntese da VP cardíaca provavelmente pode ser produzida pelas células musculares cardíacas (MURASE et al., 1992).

A vasopressina pode ter um importante uso como ferramenta para o diagnóstico e tratamento da doença cardíaca, visto que tem demonstrado eficácia no tratamento de anormalidades de pressão em pacientes cardíacos (PARMLEY, 1995). Os sistemas neuroendócrinos ativados durante a doença cardíaca tem um possível papel na patofisiologia desta doença. Os níveis de noradrenalina, renina, endotelina-1, peptídeo atrial natriurético, peptídeo cerebral natriurético e a vasopressina estão todos aumentados na insuficiência cardíaca. Marcadores neuroendócrinos parecem ter um papel importante para o diagnóstico e classificação desta doença podendo, no futuro, ser uma ferramenta para a escolha do tratamento para cada paciente individualmente (KJAER, 2000). A VP plasmática não traz informações de prognóstico em pacientes humanos (KJAER & HESSE, 2001).

2. Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (S-RAA)

2.1 Renina

A renina é uma enzima sintetizada pelas células justaglomerulares da córtex renal e sua secreção é controlada pela pressão sanguínea renal e concentração de sódio do fluido tubular sentida pela mácula densa e atividade nervosa simpática. A renina cliva seu substrato, o angiotensinogênio (411aa), que é sintetizado no fígado para produzir um decapeptídeo, angiotensina I. A angiotensina I é rapidamente convertida a angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA) nos pulmões, endotélio vascular e outros tecidos para formar o octapeptídeo ativo. Uma outra enzima chamada angiotensinase pode ainda clivar o resíduo Asp da porção N-terminal da angiotensina II

para formar um heptapeptídeo, angiotensina III. A angiotensina II e III estimulam a secreção de aldosterona e atuam como um potentes vasoconstritores. A angiotensina II é um vasoconstritor mais potente do que a angiotensina III (ARAI et al., 2002).

Os níveis circulantes da renina é o fator limitante para esse sistema. A renina portanto age como o próprio regulador do sistema renina – angiotensina – aldosterona (IKEDA, 1982).

Fatores que reduzem o aporte sanguíneo renal, como hemorragia, desidratação aumentam os níveis de renina. Em contraste, fatores que aumentam a pressão sanguínea como o aumento do consumo de sal e vasoconstrição periférica, diminuem os níveis de renina circulantes. A hipocalemia aumenta e a hipercalemia diminui seus níveis, portanto o potássio também atua como um regulador do sistema (ARAI et al., 2002).

2.2 Angiotensinogênio

É uma alfa-2 globulina formada por 411 aminoácidos, produzida no fígado na presença de glicocorticóides e estrógenos, que circula no plasma como um peptídeo biologicamente inativo. Pela ação da renina, o angiotensinogênio se converte em angiotensina I, dando início a cascata do S-RAA (DO et al., 1987).

2.3 Angiotensina I

É um decapeptídeo (DRVFIHPFHL) de baixa ação biológica que se converte no octapeptídeo biologicamente ativo, angiotensina II.

2.4 Angiotensina II

É um octapeptídeo (DRVFIHPF) ativo derivado da clivagem proteolítica da angiotensina I, pela enzima conversora da angiotensina (ECA), uma dipeptidil-carboxilase encontrada principalmente no endotélio vascular pulmonar e sistêmico. O sistema renina-angiotensina é considerado um dos mais importantes sistemas regulatórios da homeostase cardiovascular. A angiotensina II (AngII) é um potente vasoconstritor que através de seus receptores AT1 e AT2, atuam nos vasos sanguíneos, rins e coração. O receptor AT1 é responsável pela ação vasoconstritora (GAVRAS & GAVRAS, 1996) e também é o receptor predominante que media a secreção de aldosterona (TANABE, 1998). Tanto a angiotensina II como a III possuem uma resposta bifásica à pressão arterial, primeiro aumentando e depois diminuindo. O receptor AT2 parece estar

envolvido com a pequena vasodilatação fisiológica posterior a vasopressão em alguns leitos vasculares, porém as funções do receptor AT₂ permanecem obscuras (ROWE & NASIELETTI, 1983).

A AngII determina contração das artérias - aorta, coronárias, femoral e carotídeas - através do aumento de AMP cíclico e ativação da fosfolipase C, com geração de inositol-trifosfato (IP₃). No coração, aumenta a força de contração do miocárdio e nos rins ativa diretamente a bomba de prótons que troca Na⁺ tubular por H⁺ da célula, e indiretamente (via aldosterona) a bomba Na⁺/K⁺ no túbulo distal. A vasoconstrição induzida pela AngII sobre a arteríola aferente, neste caso, poderia tornar-se exagerada prejudicando a nutrição dos túbulos renais, porém, para evitar a necrose tubular aguda, os rins passam a produzir vasodilatadores locais (PGE₂ e PGI₂) que determinam insensibilidade parcial aos vasoconstritores sistêmicos, de modo a adequar a perfusão renal com a sobrevivência tubular (ROWE & NASIELETTI, 1983). A angiotensina estimula a liberação de prostaglandinas por vários tecidos o que confere uma ação vasodilatadora indireta (JAISWAL et al., 1990).

Uma dieta com alto consumo de sal aumenta os níveis de RNAm da AngII tipo 1 tanto na aorta quanto nas artérias mesentéricas. Esse aumento é completamente suprimido pela infusão simultânea de análogo da AngII sem efeito vasopressor, o que sugere que a AngII regula negativamente o sistema em ratos normais. Do mesmo modo, a hipertensão induzida pela infusão de AngII com efeito vasopressor aumenta os níveis de RNAm da angiotensina tipo 1 na aorta e artérias mesentéricas sugerindo regulação positiva durante a hipertensão (WANG & DU, 1998).

Recentemente foi relatada a presença da expressão cardíaca com formação local de angiotensina (DE LANNOY et al., 1998). Esta formação local no coração pode contribuir na patogênese da hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e remodelamento tecidual (SOLVD Investigators, 1991).

A AngII estimula a secreção da aldosterona na córtex adrenal. Isto causa uma rápida mobilização de cálcio intracelular e um substancial influxo de cálcio para as células da glomerulosa (KOJIMA et al. 1985).

A ECA, além de fazer a conversão de angiotensina I para AngII, atua inibindo a ação do vasodilatador bradicinina (PEACH, 1977), portanto, o uso clínico de inibidores

da ECA como o captopril, enalapril e lisinopril, não apenas bloqueia os efeitos vasoconstritores (e hipovolêmicos) produzidos pela angiotensina, mas também potencializa a vasodilatação induzida pela bradicinina.

2.5 Angiotensina III

Componente do S-RAA circulante, a angiotensina III (AngIII) é um poderoso indutor da secreção da VP, potencializadora da atividade simpática, indutora da secreção da aldosterona e possui efeitos vasoconstritores semelhantes aos da AngII. O efeito vasopressor da AngIII é cerca de um quinto comparado a AngII em todas as espécies. O nível de degradação deste efeito é mais rápido e os efeitos sobre a secreção da aldosterona são semelhantes (SAITO et al., 1977). A angiotensina III também tem ação bifásica sobre a pressão arterial e seu efeito vasodilatador mediado pelos receptores AT2 parece ser mais potente do que o da Ang II (ROWE & DIXON, 2000).

2.6 Aldosterona

A aldosterona é sintetizada principalmente na zona glomerulosa da glândula adrenal. Recentemente foi relatada a síntese extra-adrenal da aldosterona tanto nas células endoteliais como no cérebro. Seus receptores estão presentes também nos miócitos cardíacos, células endoteliais endocardiais e fibroblastos cardíacos (YOUNG et al., 1994). Também foi relatada a presença de um S-RAA cardíaco com formação local de angiotensina (DE LANNOY ET AL., 1998) e a síntese cardíaca da própria aldosterona (TAKEDA et al., 2000).

É um hormônio esteroidal, portanto derivado do colesterol. Sua biossíntese na glândula adrenal se dá principalmente pela ação de quatro enzimas: colesterol desmolase, 21-hidroxilase, aldosterona sintetase e 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase. As três primeiras são citocromos 450 que aceitam elétrons de NADPH por proteínas acessórias e usam o oxigênio molecular para realizar as hidroxilações ou outras conversões oxidativas. A enzima colesterol desmolase converte o colesterol em pregnenolona na mitocôndria, esta volta ao compartimento citosólico e é convertida em progesterona. A progesterona é hidroxilada pela enzima 21-hidroxilase, que localiza-se no retículo endoplasmático, para formar deoxicorticosterona (DOC) que forma corticosterona. Os últimos dois passos para transformar a corticosterona em aldosterona são catalisados pela aldosterona sintetase (ARAY, et al., 2002) (figura 3).

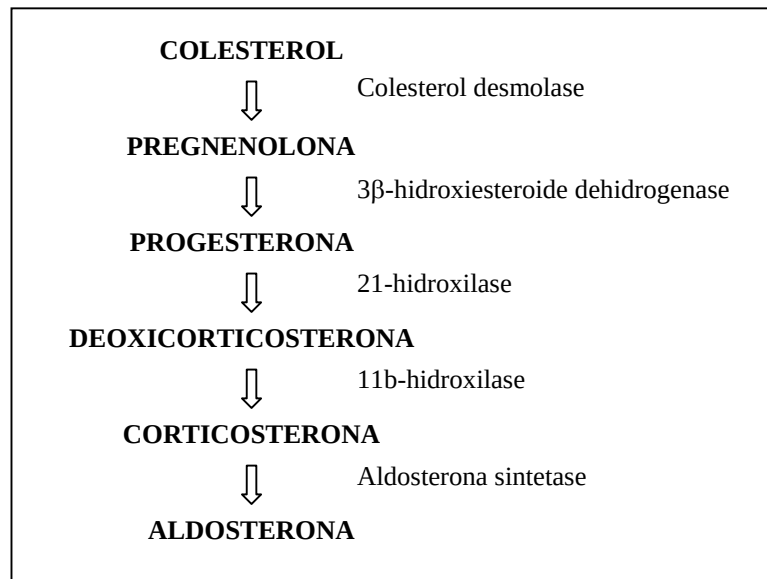


Figura 3. Biossíntese da aldosterona na zona glomerulosa da adrenal.

A secreção da aldosterona é regulada por diversos fatores. Os principais são o próprio S-RAA e o potássio. O ACTH, sódio, vasopressina, dopamina, ANP, serotonina, somatostatina e agentes β -adrenérgicos agem como moduladores. O potássio aumenta diretamente a secreção da aldosterona pela córtex adrenal e esta diminui os níveis de potássio sérico pelo aumento de sua excreção renal. A ação do potássio se dá pela despolarização da membrana plasmática que ativa os canais de cálcio voltagem-dependentes que permitem o influxo e efluxo de cálcio extracelular (PRATT, 1982). O ACTH age como um modulador ativando os passos iniciais e finais da biossíntese da aldosterona pela ativação da adenilatociclase e aumento do AMPc intracelular. O sódio estimula a aldosterona por efeito indireto sobre a renina e em menor intensidade por efeito direto na zona glomerulosa tornando-a responsiva a angiotensina II. A dopamina age como um inibidor, assim como o ACTH e o S-RAA que também podem inibir a secreção da aldosterona (GALO-PAYET et al., 1991). O ANP inibe diretamente e bloqueia os efeitos estimulatórios da angiotensina II. O potássio pode agir como inibidor pela interferência na entrada de cálcio extracelular (CHARTIER et al., 1984).

A aldosterona é crucial para a conservação de sódio no rim e glândulas salivares por realizar o transporte ativo de sódio e excreção de potássio. Seu efeito resulta em um aumento no número de canais ativos de sódio e aumenta a ação e número das bombas de sódio-potássio. Seus efeitos são gerados via receptor mineralocorticóide (RM). Os RMs são encontrados no citoplasma e núcleo e os canais de sódio são expressos na membrana

apical das células epiteliais do túbulo contorcido distal assim como nas células envolvidas com a conservação de sal como as da língua e glândulas salivares. O mecanismo de ação da aldosterona na reabsorção de sódio se dá por sua ligação nos receptores RM que estão no citoplasma em complexo com outras proteínas. Após a ligação, o complexo aldosterona-RM se transloca até o núcleo ligando-se a elementos hormônio-responsivos de genes alvo e modulam a taxa de transcrição. Canais de cálcio e proteínas relacionadas são os alvos desta regulação (ARAI & CHROUSOS, 1996).

O **controle endócrino do equilíbrio hidro-eletrolítico** se dá portanto por dois mecanismos principais que interagem para manter a homeostase corporal: a retenção de água livre de solutos via **vasopressina** e a retenção de sódio **via sistema renina-angiotensina-aldosterona**. Além desses efeitos conjuntos em nível renal, tanto a VP e a AngII e III tem ação sistêmica agindo como vasopressores contribuindo com a manutenção da pressão sanguínea (figura 4).

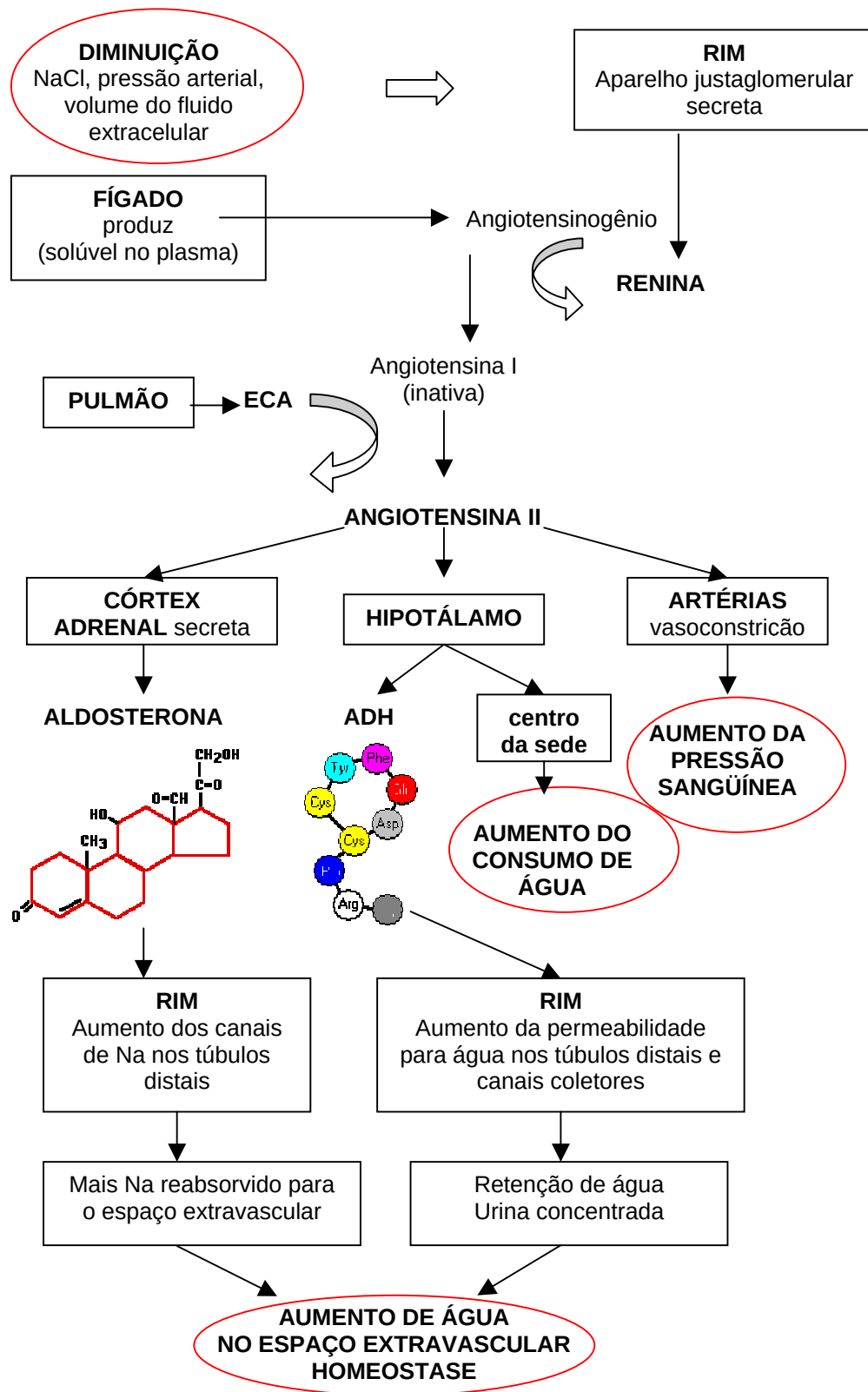


Figura 4. Resumo esquemático do controle endócrino do equilíbrio hidro-eletrolítico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANTONI, F. A. Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age. **Front. Neuroendocrinol.** v. 14, p. 76-122, 1993.
- ARAI, K., CHROUSOS, G. P. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance: clinical and molecular aspects. In: Vinson GP, Anderson DC eds. Adrenal Glands, Vascular System and Hypertension. Bristol, UK: **Journal of Endocrinology Limited**, p.211-226, 1996.
- ARAY, K. et al. Aldosterone deficiency and resistance. Cap. 24, 2002. Capturado em 28 mai. 2004. On line. Disponível na internet <www.endotext.org/.../figures24>.
- BABAR, S. I. et al. Vasopressin versus epinephrine during cardiopulmonary resuscitation: a randomized swine outcome study. **Resuscitation.** v. 41, n.2, p. 185-192, 1999.
- BARBERIS, C. et al. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. **J. Endocrinol.** v. 156, p. 223-229, 1998.
- BAYLIS, P. H. & HEATH, D. A. Plasma Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia. **Lancet.** v. 2, p. 428-430, 1977.
- BOURQUE, C. W: Ionic basis for the intrinsic activation of rat supraoptic neurones by hyperosmotic stimuli. **J. Physiol.** v. 417, p. 263-277, 1989.
- BRILEY, E. M. et al. the cloned vasopressin V1a receptor stimulates phospholipase C, and phospholipase D though activation of receptor-operated calcium channels. **Neuropeptides.** v. 27, p. 63-74, 1994.
- BROOK, A. H. & SHARE, L. On the question of protein binding and the diffusibility of circulating antidiuretic hormone in the dog. **Endocrinology.** v. 78, p. 779-785, 1966.
- BURBACH, J. P. et al. Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system. **Physiol. Rev.** v. 81, p. 1197-1267, 2001.
- CHARTIER, L. et al. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo. **Endocrinology.** v. 115, p. 2026 – 2028, 1984.
- COWLEY, A. W. Jr. Vasopressin and blood pressure regulation. **Clin. Physiol. Biochem.,** v. 6, p. 150-162, 1988.
- DE LANNOY, L. M., DANSER, A. H. J., BOUHUZEN, A. M. B., SAXENA, P. R., SCHALEKAMP, M. A. D. H. Localization and production of angiotensin II in the isolated perfused rat heart. **Hypertension.** v. 31, p. 1111 – 1117, 1998.
- DO, Y. S. et al. Characterization of pure human renal renin. Evidence for a subunit structure. **J. Biol. Chem.** v. 262, p. 1037–1043, 1987.
- DUNN, J. K. Disorders of water and sodium balance. In: TORRANCE A. G. & MOONEY, C. T. **Manual of Small Animal Endocrinology.** Copyright, Cheltenham, England, 2 ed. Cap. 18. p. 151 – 161, 1998.
- FELDMAN, E. C. **Canine and feline endocrinology and reproduction.** Philadelphia. W. B. Saunders Co., 1987.
- FICHMAN, M. P. & BROOKER, G. Deficient renal cyclic AMP production in nephrogenic diabetes insipidus. **Clin. Res.** v. 20, p. 217, 1972.
- FITZSIMMONS, M. D. et al. Control of posterior pituitary vasopressin content: Implications for the regulation of the vasopressin gene. **Endocrinology.** v. 134, p. 1874-1878, 1994.
- GALO-PAYET, N. et al. Mechanisms involved in the interaction of dopamine with angiotensin II on aldosterone secretion in isolated and cultured rat adrenal glomerulosa cells. **Mol Cell Endocrinol.** v. 81, p. 11-23, 1991.
- GANONG, W. F. **Review of Medical Physiology.** Los Altos, CA, Lange Medical publications, p. 15 – 16, 1979.
- GAVRAS, H. & GAVRAS, I. **Endothelial Function in Cardiovascular Disease: The Role of Bradykinin.** London, England: Science Press; 1996.

- GIROLMO, C.A. Pharmacological Characterization Of A Vaspressin V1 Receptor In The Isolated Human Gastric Artery. **Life Science**. v. 60, p. 63-68, 1997.
- GONZÁLEZ, F. H. D. & SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre, UFRGS, 2003. 198p.
- HARA, Y. et al. Structure of mouse vasopressin and oxytocin genes. **J. Brain Res.** v. 8, n. 4, p. 319-324, 1990.
- HIRASAWA, A. et al. Distribution and developmental change of vasopressin V1a and V2 receptor mRNA in rats. **Eur. J. Pharmacol.** v. 267, p. 71-75, 1994.
- HOLMES et al. Vasopressin and the cardiovascular system part 1 - receptor physiology. **Crit Care**. v. 7, p. 427-434, 2003.
- HUBIN et al., The v1a and v1b, but not v2, vasopressin receptor genes are expressed in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus, and the transcripts are essentially colocalized in the vasopressinergic magnocellular neurons. **Endocrinology**. v. 139, p.4701-4707, 1998.
- HUPF, H. Evidence for a vasopressin system in the rat heart. **Circ. Res.** v. 84, n. 3, p. 365-370, 1999.
- IKEDA, I. et al. Measurement of plasma renin activity by a simple solid phase radioimmunoassay. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 54, p. 423 – 428, 1982.
- JAISWAL, N. et al. Stimulation of endothelial cell prostaglandin production by angiotensin peptides: characterization of receptors. **Hypertension Dallas**. v. 15, p. 841 – 847, 1990.
- JARD, S. Vasopressin: Mechanisms of receptor activation. **Prog. Brain Res.** v. 60, p. 383-394, 1983.
- KJAER, A. Neuroendocrine activation in heart insufficiency ii. Can diagnosis be confirmed and prognosis evaluated by a blood test?. **Ugeskr Laeger**. v. 162, p. 5910-5913, 2000.
- KJAER, A. & HESSE, B. Heart failure and neuroendocrine activation: Diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. **Clin Physiol**. v. 21, p. 661-672, 2001.
- KOJIMA, K. et al. Role of calcium fluxes in the sustained phase of angiotensin II- mediated aldosterone secretion from adrenal glomerulosa cells. **J. Biol. Chem**. v. 260, p. 9177 – 9184, 1985.
- KOVACS, L. & ROBERTSON, G. L. Syndrome of inappropriate antidiuresis. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.** v. 21, p. 859-875, 1992.
- LANDRY, D. W., et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. **Circulation**. v. 95, p. 1122-1125, 1997.
- LASZLO, F. A. et al. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. **Pharmacol Rev**. v. 43, p. 73-108, 1991.
- LAUSON, H. D. Metabolism of the neurohypophysial hormones. In: **Handbook of Physiology. Endocrinology IV**. Part 1. Washington. DC. American physiological Society, p. 287-393., 1974.
- LENG, G. et al. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells. **Prog. Neurobiol**. v. 57, p. 625-655, 1999.
- LIARD, JF: Effects of intra-arterial arginine-vasopressin infusions on peripheral blood flows in conscious dogs. **Clin. Sci. (Lond)**. v. 71, p. 713-721, 1986.
- LOLAIT, S. J. et al. Cloning and characterization of a vasopressin V2 receptor and possible link to nephrogenic diabetes insipidus. **Nature**. v. 357, p. 336-339, 1992.
- LOLAIT, S. J. et al. Molecular biology of vasopressin receptors. *Ann. NY Acad. Sci.* v. 771, p. 273-292, 1995.
- MASON, W. T. Supraoptic neurones of rat hypothalamus are osmosensitive. **Nature**. v. 287, p. 154-157, 1980.
- MECHALY, I. Identification by RT-PCR and immunolocalisation of arginine vasopressin in rat pancreas. **Diabetes and Met.** v. 25, n. 6, p. 498-501, 1999.
- MENDELSON, F. A. et al. Autoradiographic localization of angiotensin II receptors in rat brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. v. 81, p. 1575-1579, 1984.

- MILLER, M. & MOSES, A. M. Drug-induced states of impaired water excretion. **Kidney Int.** v. 10, p. 96-103, 1976.
- MONAHAN, F. D. et al. **Medical-Surgical Nursing: Foundation for Clinical Practice**, 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998.
- MURASE, T. et al. Regulation of proliferation by vasopressin in aortic smooth muscle cells: Function of protein kinase c. **J Hypertens.** v. 10, p. 1505-1511, 1992.
- ORLOFF, J. & BURG, M. Vasopressin-resistant diabetes insipidus. In: STANBURY, J. B. et al. **The metabolic basis of inherited disease**. New York. McGraw-Hill Book Co, 1972. p. 1567-1580.
- ORLOFF, J. & HANDLER, J. The role of adenosine 3', 5'-phosphate in the action of antidiuretic hormone. **Am. J. Med.** v. 42, p. 757-768, 1967.
- OSHEROFF, P. L. & PHILLIPS, H. S. Autoradiographic localization of relaxin binding sites in rat brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** v. 88, p. 6413-6417, 1991.
- OSTROWSKY, N. L. et al. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. **Endocrinology.** v. 133, p. 1849-1859, 1993.
- PARMLEY, W. W. Neuroendocrine changes in heart failure and their clinical relevance. **Clin Cardiol.** v. 18, p. 440-445, 1995.
- PEACH, M. J. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. **Physiol. Rev.** v. 57, p. 313-370, 1977.
- PRATT, J. H. Role of angiotensin II in potassium-mediated stimulation of aldosterone secretion in the dog. **J. Clin. Invest.** v. 70, n. 3, p. 667-672, 1982.
- RAMSAY, D. J. Posterior pituitary gland. In: GREENSPAN, F. S. & FORSHAN, P. H. **Basic and clinical endocrinology**. Los Altos, CA. Lange Medical Publications, p. 120-129, 1983.
- RIEGGER, G. A. et al. Vasoconstrictor role of vasopressin and angiotensin in experimental aortic stenosis in the rat. **J Cardiovasc Pharmacol.** v. 11, p. 538-542, 1988.
- ROWE, B. P. & DIXON, B. Angiotensin III Depressor Action in the Conscious Rabbit Is Blocked by Losartan but not PD 123319. **Hypertension.** v. 35, p. 130 – 134, 2000.
- ROWE, B. P. & NASIELETTI, A. Biphasic blood pressure response to angiotensin II in the conscious rabbit: relation to prostaglandins. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 255, p. 559 – 563, 1983.
- RYDEN, H. & VERNEY, E. B. The inhibition of water diuresis by emotional stress and muscular exercise. **Exp. Physiol.** v. 27, p. 343-374, 1988.
- SACHS, H., et al. Biosynthesis and release of vasopressin and neurophysin. **Recent. Prog. Horm.**, v. 25, p. 447-491, 1969.
- SAITO, I. et al. Effects of angiotensin III (DES-1-asp-angiotensin II) and angiotensin III analogue (DES-1-asp-8-ile-angiotensin II) upon adrenal steroidogenesis and blood pressure. **Circ J.** v. 41, n. 8, p. 887 – 894, 1977.
- SCHRIER, R. W. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. **Am. J. Physiol.** v. 236, p. 321-332, 1979.
- SCHRIER, R. W. **Vasopressin**. Raven Press, New York, 1985.
- SIEGEL, E. T. **Endocrine diseases of the dog**. Lea & Febiger, 1977.
- SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. **N Engl J Med.** v. 327, p. 685–691, 1991.
- STANDAERT D. G. et al. Inhibition of the firing of vasopressin neurons by atriopeptin. **Nature.** v. 329, p. 151-153, 1987.
- TAKEDA, Y. et al. Cardiac Aldosterone Production in Genetically Hypertensive Rats. **Hypertension.** v. 36, p. 495 – 500, 2000.

- TANABE, A. et al. Angiotensin II stimulates both aldosterone secretion and DNA synthesis via type 1 but not type 2 receptors in bovine adrenocortical cells. **J Endocrinol Invest.** v. 21, n. 10, p. 668 – 672, 1998.
- WANG, D. H. & DU, Y. Regulation of vascular type 1 angiotensin II receptor in hypertension and sodium loading: role of angiotensin II. **J Hypertens.** v. 16, n. 4, p. 467 – 475, 1998.
- WOOD, C. E. & CHEN H. G. Acidemia stimulates acth, vasopressin, and heart rate responses in fetal sheep. **Am. J. Physiol.** v. 257, p. 344-349, 1989.
- YOUNG, M. et al. Mineralocorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. **J Clin Invest.** v. 93, p. 2578 – 2583, 1994.