

INFLAMAÇÃO COMO MECANISMO PATOGENICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

DANIEL A. B. KASAL

MARIO F. NEVES

RESUMO

A inflamação é reconhecida, hoje, como um fator significativo na fisiopatologia da hipertensão, com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenhando um papel-chave no processo. Inicialmente descrito em relação à sua participação na homeostase de volume e eletrólitos do líquido intravascular, o SRAA é, atualmente, implicado com a disfunção endotelial, o remodelamento vascular, o estresse oxidativo, a produção de citocinas pró-inflamatórias e de moléculas de adesão celular na parede do vaso. Tanto a angiotensina II como a aldosterona estão associadas a estes efeitos sistêmicos, ativando a imunidade inata e a adaptativa. A presente revisão tem por objetivo destacar alguns dos aspectos que relacionam o SRAA com o fenótipo hipertensivo, com base em estudos experimentais e clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: *Hipertensão arterial; Inflamação; Estresse oxidativo; Sistema renina-angiotensina-aldosterona.*

INTRODUÇÃO

É de amplo conhecimento, pelos profissionais de saúde e pelo público em geral, que a hipertensão arterial (HA) se trata de um agravo à saúde de grande importância. Dados da Sociedade Internacional de Hipertensão estimam que a HA está relacionada à cerca de metade dos óbitos causados pelas doenças cardiovasculares, o que representa em torno de 8 milhões de óbitos por ano no mundo¹. Apesar do impacto da doença para os sistemas de saúde, os fatores determinantes da HA permanecem obscuros na maioria dos pacientes que se apresentam na prática clínica diária, que recebem o diagnóstico de hipertensão arterial essencial. Tal termo, cunhado há quase um século, nos remete a um período na história da medicina onde a biologia celular e molecular mal começava a despontar como campo de conhecimento. De fato, entre os primeiros relatos de HA essencial, encontramos o artigo de L. M. Brown, escrito em 1929: “*I am presenting this type of hypertension as a definite clinical entity, separate from the high tension*

TITULAÇÃO DOS AUTORES

EDITORIAL

ANTONIO FELIPE SANJULIANI

Professor Adjunto e Coordenador da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/ UERJ

MARIO F. NEVES

Professor Adjunto de Clínica Médica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

WILLE OIGMAN

Professor Titular de Clínica Médica da UERJ

ARTIGO 1: INFLAMAÇÃO COMO MECANISMO PATOGENICO NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

DANIEL A.B. KASAL

Médico cardiologista, doutor em Ciências, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484

MARIO F. NEVES

(Vide Editorial)

ARTIGO 2: EIXO RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA: BASES FISIOLÓGICAS E FISIOPATOLÓGICAS

ANTONIO FELIPE SANJULIANI

(Vide Editorial)

Márcia Regina Simas Gonçalves Torres

Nutricionista, Mestrado e Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

Lívia Nogueira de Paula

Nutricionista, Mestrado e Doutoranda, Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

Fabiana Braunstein Bassan

Médica, Mestranda, Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/ UERJ

Endereço para correspondência:
Rua Ramon de Castilla 25/102.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484

ARTIGO 3: CONTRIBUIÇÃO DO ESTUDO DA MICROCIRCULAÇÃO À FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

SERGIO EMANUEL KAISER

Professor Assistente da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX-UERJ

ARTIGO 4: EFEITOS DO MAGNÉSIO SOBRE A ESTRUTURA E FUNÇÃO VASCULAR

ANA ROSA CUNHA

Professora do Instituto de Nutrição da UERJ, Mestre em

BIANCA UMBELINO

Aluna de Iniciação Científica da UERJ

MARGARIDA L. CORREIA

Aluna de Iniciação Científica da UERJ

MARIO F. NEVES

(Vide Editorial)

ARTIGO 5: INGESTÃO DE CÁLCIO E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO: ONDE ESTAMOS?

MÁRCIA R.S.G. TORRES

Nutricionista - Mestrado e Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/UERJ

Endereço para correspondência:
Rua Araguaia, 71 - bloco 2 / apto 303
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22745-270
Telefones: (21) 8317-7480, 2334-2063
E-mail: marciarsimas@gmail.com

ANTONIO F. SANJULIANI

(Vide Editorial)

ARTIGO 6: CHOCOLATE E OS BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES

JENIFER D'EL-REI

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484
Email: jeniferdelrei@gmail.com.br

FERNANDA MEDEIROS

Professora Adjunto do Departamento de Nutrição Aplicada, UERJ

ARTIGO 7: BENEFÍCIOS DO CHÁ VERDE SOBRE A HIPERTENSÃO ARTERIAL, DANO CARDIOVASCULAR E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

LÍVIA P. NOGUEIRA

Nutricionista
Mestre e Doutoranda em Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/UERJ.

Endereço para correspondência:
Rua Aroazes 870, bl 2 /apto 508
Rio de Janeiro - RJ. CEP: 22775-060
Telefones (21) 9714-5262
E-mail: liviapnogueira@gmail.com

MÁRCIA R.S.G. TORRES

Nutricionista - Mestrado e Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental. CLINEX/UERJ

ANTONIO F. SANJULIANI

(Vide Editorial)

ARTIGO 8: EFEITOS DO LICOPENO NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

MICHELLE TRINDADE

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484
Email: michelle.trindade@yahoo.com.br

RENATA B. MARTUCCI

Professora Adjunto do Instituto de Nutrição - UERJ

ARTIGO 9: RECENTES EVIDÊNCIAS SOBRE OS ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS DA FAMÍLIA ÔMEGA-3 NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

MARCELA A. CASANOVA

Nutricionista da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA)
Dep. Clínica Médica, UERJ

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484
Email: cela.abreu@gmail.com

FERNANDA MEDEIROS

Professora Adjunto do Departamento de Nutrição Aplicada, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

ARTIGO 10: INIBIDORES DIRETOS DA RENINA NO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

RONALDO A. O. C. GISMONDI

Médico do Hospital Antônio Pedro - UFF
Doutorando na Pós-graduação em Ciências Médicas - UERJ

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484
Email: ronaldogismondi@gmail.com

WILLE OIGMAN

(Vide Editorial)

ARTIGO 11: HIPERTENSÃO ARTERIAL E DISFUNÇÃO ERÉTIL

VALTER JAVARONI

Médico Urologista, Mestre em Urologia UERJ
Doutor em Ciências Médicas UERJ

Endereço para correspondência:
Departamento de Clínica Médica
Hospital Universitário Pedro Ernesto.
Av. 28 de Setembro, 77/sala 329, Vila Isabel.
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030
Telefone: (21) 2868-8484
Email: ronaldogismondi@gmail.com

WILLE OIGMAN

(Vide Editorial)

MARIO F. NEVES

(Vide Editorial)

associated with diseases of the heart, kidney and hyperthyroidism"². Em nosso meio, o membro da Academia Nacional de Medicina Genival Londres publicou em seu tratado de 1945 a seguinte definição: "A hipertensão essencial constitui significativo exemplo de uma contingência comum, incômoda mas imperativa, no exercício da medicina (...) cuja verdadeira essência nos escapa, cuja delimitação é imprecisa, cuja interpretação é variável e cuja própria existência até pode ser que seja efêmera". O mesmo autor previa em sua obra que "as modernas pesquisas realizadas sobre o mecanismo da hipertensão essencial, sobretudo os trabalhos experimentais, poderão descobrir a sua causa primeira; isso virá por fim ao conceito idiopático e suprimir parte ou todo o grupo da hipertensão essencial, que será substituído por outro ou vários outros grupos de hipertensões secundárias". Passados mais de sessenta anos, ainda classificamos a maioria dos pacientes como portadores de hipertensão arterial essencial. Contudo, conhecemos muito mais sobre os processos fisiopatológicos envolvidos na gênese e progressão da doença. A contribuição dos mediadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), os polimorfismos genéticos, a disfunção endotelial e o estresse oxidativo, entre outros, representam mecanismos que caminham em paralelo e interagem entre si, resultando no fenótipo hipertensivo.

Nesta revisão, focaremos fenômenos que envolvem dois sistemas extremamente importantes e antigos na escala evolutiva, presentes em todos os vertebrados: a resposta imune e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em comum, ambos apresentam a capacidade de proporcionar a adaptação do organismo a desafios oferecidos pelo ambiente. Seja a exposição a um antígeno no caso da inflamação ou uma mudança na oferta de sódio e água no caso do SRAA (que nos permite manter a homeostase volêmica mesmo experimentando amplas variações no consumo de sal e ingestão hídrica). Abordaremos, também, o papel do estresse oxidativo, um dos principais mecanismos pelos quais o

SRAA exerce suas ações pró-inflamatórias nos microambientes formados pela parede do vaso sanguíneo ou o pelo parênquima renal. Por fim, trataremos de um grupo especial de células do sistema imune, os linfócitos T reguladores. Esta população de linfócitos que atua suprimindo a inflamação tem sido objeto de estudos recentes sobre as inter-relações entre pressão arterial, resposta imune e o SRAA.

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA E A INFLAMAÇÃO

O papel mais conhecido dos componentes do SRAA sempre esteve associado, desde a descrição inicial em 1898 da ação hipertensora da administração em um extrato de córtex renal em ratos,³ aos seus efeitos hemodinâmicos e pressóricos. Dessa forma, na década de 60 do século passado, já era conhecida a atuação do SRAA sobre o parênquima renal absorvendo sódio e água, bem como os efeitos vasoconstritores da angiotensina. Neste período, estavam apenas começando as primeiras investigações associando inflamação e hipertensão arterial. Contudo, os trabalhos relacionando o SRAA com a resposta imunológica seriam publicados apenas nas décadas seguintes.

Em um dos estudos pioneiros, Rodriguez-Iturbe *et al.* demonstraram que a infusão crônica de Ang II em ratos resulta na infiltração renal de linfócitos T, havendo redução após o tratamento com o imunossupressor mofetil micofenolato. Estes efeitos foram independentes da pressão arterial⁴. Adicionalmente, a Ang II e a aldosterona, em associação com mediadores inflamatórios tais como o interferon- γ (INF- γ) e o *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), são capazes de estimular o crescimento e a proliferação das células musculares lisas vasculares (CMLV), contribuindo para a hipertrofia vascular característica da hipertensão arterial⁵.

O envolvimento de macrófagos em lesões vasculares induzidas pela Ang II foi descrito em animais que possuem um comprometimento na imunidade inata, os camundongos osteopetróticos (Op)⁶. Estes animais, devido a uma muta-

ção no gene do *macrophage colony-stimulating factor* (MCSF), apresentam uma deficiência de macrófagos. Tanto a elevação da pressão arterial, como a disfunção endotelial e o remodelamento vascular resultantes da infusão crônica de Ang II foram abolidos nos animais Op quando comparados ao grupo controle. A participação da imunidade adaptativa na hipertensão induzida por Ang II também foi demonstrada por Shao *et al.*, verificando que a infusão de Ang II em ratos causou o recrutamento de linfócitos T no rim⁷. Este efeito foi prevenido pelo bloqueador do receptor tipo I da angiotensina olmesartan, mas não pelo vasodilatador hidralazina. A importância dos linfócitos T na gênese de lesões vasculares induzidas pela Ang II foi evidenciada por Guzick *et al.*, em camundongos⁸. Utilizando animais desprovidos de linfócitos T e B (rag-1-/-), os autores verificaram que a hipertensão arterial, a disfunção endotelial, o remodelamento vascular e a produção de superóxido induzidos pela Ang II estavam reduzidos nos camundongos rag-1-/- e foram restaurados pela transferência adotiva de linfócitos T, mas não de linfócitos B. O tratamento com etanercept, um inibidor do TNF- α e agente anti-inflamatório, preveniu a hipertensão induzida pela Ang II e reduziu o estresse oxidativo.

A angiotensina II pode regular a imunidade adaptativa, atuando diretamente nos linfócitos. Os linfócitos B e T de camundongos expressam os receptores tipo 1a da angiotensina (AT1aR) e, *in vitro*, a Ang II estimula a proliferação de linfócitos esplênicos⁹. Estes achados, somados às evidências de que tanto a Ang II como seus precursores Ang I e angiotensinogênio são capazes de induzir a proliferação de linfócitos T humanos e de células *Natural killer* (NK),¹⁰ sugerem a existência de um SRAA local intracelular, modificando suas propriedades funcionais. Adicionalmente, as células T humanas expressam a renina e seus receptores, o angiotensinogênio, a enzima conversora da angiotensina (ECA), o AT1R e o AT2R. De modo similar, linfócitos T de camundongo expressam um SRAA local, regulando sua ativação, marcadores de recruta-

mento tissular e a produção de TNF- α ¹¹.

Um novo mecanismo estabelecendo a ligação entre inflamação e hipertensão arterial mediadas pela Ang II foi proposto por Marvar *et al.* Utilizando camundongos submetidos à lesão da região ântero-ventral do terceiro ventrículo cerebral e infundidos com Ang II por 2 semanas, observou-se que a lesão cerebral foi capaz de suprimir os efeitos hipertensivos da Ang II, bem como o estresse oxidativo vascular, a ativação de linfócitos T circulantes e sua infiltração vascular¹². Em um conjunto de experimentos no mesmo estudo, os autores demonstraram que o anti-hipertensivo hidralazina suprimiu os efeitos pressóricos da Ang II, o que foi acompanhado de uma redução na ativação linfocitária. Contudo, não foi verificada uma ação direta da hidralazina na capacidade linfocitária de sofrer ativação antígeno-específica. Os autores sugerem que os efeitos da Ang II no sistema nervoso central causam uma elevação da pressão arterial, a qual pode estimular a ativação de linfócitos T e a inflamação vascular.

No SRAA, a aldosterona corresponde à etapa seguinte na sequência de eventos metabólicos, levando à hipertensão arterial. São crescentes as evidências implicando a aldosterona com lesões de órgãos-alvo, associadas ao estresse oxidativo e à inflamação. Em diversos modelos experimentais de HA, o tratamento com o antagonista do receptor mineralocorticoide espirolactona foi capaz de reduzir lesões vasculares cerebrais e renais, bem como diminuir a hipertrofia cardíaca, a inflamação e a produção de matriz extracelular, estabelecendo a associação da aldosterona com as lesões cardiovasculares decorrentes da hipertensão arterial. Rocha *et al.* demonstraram que a infusão de aldosterona por 4 semanas, associada ao aumento na oferta de sódio, resultou em extensas lesões inflamatórias arteriais, com deposição de macrófagos perivasculares no coração¹³. O bloqueador seletivo do receptor mineralocorticoide (RM) eplerenone foi capaz de reduzir esta resposta inflamatória. Os efeitos benéficos do bloqueio do RM também se traduzem na vasculatura, com a redução da

infiltração de células inflamatórias, da fibrose e da hipertrofia na aorta de ratos hipertensos¹⁴. CMLV humanas expostas à aldosterona apresentam um aumento na expressão de colágeno tipo I e III, da interleucina (IL)-16, do fator quimiotático linfocitário e da *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, moléculas associadas à fibrose, inflamação e calcificação vascular¹⁵. Os macrófagos, elementos-chave em diversas vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas na parede vascular, apresentam o RM e aumentam sua expressão em resposta ao INF- γ , secretado por linfócitos T¹⁶. Adicionalmente, Leibovitz *et al.* demonstraram que nos camundongos Op, a infusão crônica de aldosterona não é capaz de induzir disfunção endotelial e gerar o aumento na expressão da *Vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1), fornecendo evidências adicionais para o papel das células inflamatórias no dano vascular induzido pela aldosterona¹⁷.

INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

Os estudos sobre inflamação e hipertensão arterial mostram uma estreita relação entre infiltração de células inflamatórias e o estresse oxidativo nos tecidos vasculares. De fato, um dos principais mecanismos através do qual o SRAA provoca alterações vasculares na hipertensão arterial envolve a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). O superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($OH^\cdot$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), juntamente com produtos instáveis da peroxidação de lipídios, formam o grupo conhecido como espécies reativas de oxigênio¹⁸. Os radicais livres são capazes de reagir com praticamente todas as moléculas biológicas, incluindo lipídios, proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e com o óxido nítrico (NO). Estes produtos estão envolvidos na regulação da sinalização, crescimento e proliferação celular, bem como na expansão da matriz extracelular. Os resultados do excesso da produção de ERO no sistema cardiovascular são a injúria celular e a disfunção endotelial, uma vez que os radicais livres inativam o NO, convertendo-o em peroxinitrito, levando a um prejuízo na resposta

vasodilatadora¹⁹.

Estudos realizados na última década contribuíram para elucidar de que forma o SRAA causa elevação na produção de ERO. Tanto a Ang II como a aldosterona são capazes de induzir a expressão da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH oxidase), a principal produtora do ânion superóxido nos tecidos vasculares²⁰. Os radicais livres, por sua vez, atuam como ativadores da inflamação. O estresse oxidativo desencadeia o início do processo inflamatório por estimular a permeabilidade vascular, através do aumento na secreção de mediadores como as prostaglandinas e do *Vascular endothelial growth factor* (VEGF)²¹. Os estágios seguintes, representados pela adesão, migração e quimiotaxia das células inflamatórias na vasculatura, também são determinados pela produção de ERO. A Ang II é capaz de elevar a expressão das moléculas de adesão celular VCAM-1, *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) e E-selectina, através de vias de sinalização que envolvem a produção de radicais livres. O fenômeno se amplifica com a invasão da parede vascular por células inflamatórias, ricas em NADPH oxidase, intensificando o estresse oxidativo local²². Ao final do processo, os mecanismos de reparo tissular também são afetados pelo estresse oxidativo. Tanto a Ang II como a aldosterona estimulam a hiperplasia, hipertrofia e apoptose, bem como o desenvolvimento de fibrose vascular²³. A consequente proliferação celular e a deposição de proteínas de matriz, sobretudo colágeno e fibronectina, produzem o remodelamento vascular associado à rigidez. A fisiopatologia das lesões vasculares induzidas pela Ang II e pela aldosterona envolvendo estresse oxidativo, inflamação e remodelamento está resumida na Figura 1. Considerando os elementos que levam à lesão de órgãos-alvo discutidos acima, intervenções terapêuticas que modulem o estado redox da vasculatura, bem como a ativação imunológica, podem contribuir para reduzir a morbidade relacionada à hipertensão arterial.

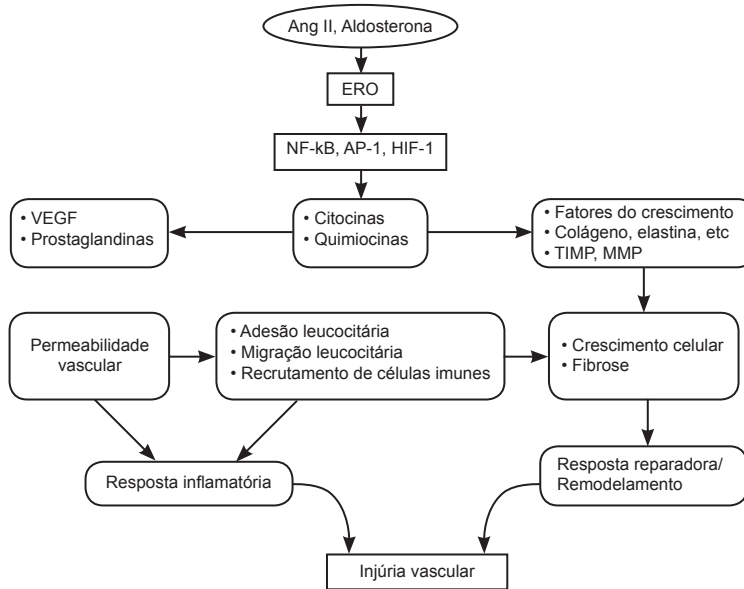


FIGURA 1: A FISIOPATOLOGIA DAS LESÕES VASCULARES INDUZIDAS PELA ANGIOTENSINA II (ANG II) E PELA ALDOSTERONA. ERO, ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO; VEGF, VASCULAR ENDOTHELIAL CELL GROWTH FACTOR; NFkB, FATOR NUCLEAR kB; AP-1, ACTIVATOR PROTEIN-1; HIF-1, HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR-1; MMP, MATRIX METALLOPROTEINASE; TIMP, TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASE.

LINFÓCITOS T REGULADORES E HIPERTENSÃO ARTERIAL

Um grupo particular de linfócitos T destacou-se, recentemente, na literatura que trata da associação entre lesões vasculares e inflamação. Os linfócitos T reguladores (Treg) são capazes de suprimir as propriedades inflamatórias de outros linfócitos, bem como de macrófagos, células dendríticas e neutrófilos²⁴. Inicialmente estudados no contexto de doenças autoimunes, da rejeição a transplantes e das neoplasias, o papel dos linfócitos Treg tem sido cada vez mais explorado no cenário das doenças cardiovasculares.

As primeiras descrições de uma variedade de células T CD4⁺ capazes de prevenir reações imunológicas ocorreram há mais de 20 anos. Um dos estudos pioneiros empregou um modelo de infusão de linfócitos em ratos, de modo a reduzir a rejeição ao transplante cardíaco²⁵. No mesmo período, foi caracterizado um grupo de células T CD4⁺CD25⁺ capaz de suprimir as respostas imunes inatas e adaptativas. Um grande desenvolvimento no conhecimento destes

linfócitos foi alcançado após a descrição de pacientes portadores da síndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*), doença fatal caracterizada pelo desenvolvimento de intensa resposta autoimune no primeiro ano de vida, ligada a uma mutação no gene para o fator de transcrição *forkhead box protein 3* (Foxp3)²⁶. Estudos posteriores em roedores confirmaram o Foxp3 como sendo o fator de transcrição necessário para a conversão de linfócitos T CD4⁺ em Treg. Os Treg são capazes de reduzir os efeitos inflamatórios de outros linfócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. A redução na população de Treg está associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes em seres humanos e em animais experimentais.

São diversos os mecanismos propostos pelos quais os linfócitos T reguladores suprimem as ações pró-inflamatórias das demais populações de linfócitos T. Os Treg podem reduzir a biodisponibilidade da citocina inflamatória IL-2, uma vez que seu marcador de superfície, CD25, é um receptor para esta interleucina, havendo internalização da molécula ligada

ao receptor para o citoplasma, seguida de sua degradação²⁷. Os Treg também podem secretar citocinas inibitórias, como a IL-35 e a IL-10²⁸, que levam a uma parada no ciclo celular e consequente interrupção da expansão clonal das células inflamatórias. Mecanismos alternativos para os efeitos dos Treg envolvem a lise das células-alvo através da secreção da granzima B e a expressão da galectina-1²⁹, que causa o bloqueio na produção de citocinas pró-inflamatórias pelos outros linfócitos T e a sua apoptose.

Recentemente, participamos de um estudo sobre a interação entre as células inflamatórias envolvidas em um modelo experimental de ativação do SRAA, com ênfase na participação de linfócitos T reguladores (Treg). Em camundongos recebendo a infusão crônica de Ang II, a administração de linfócitos T reguladores por via endovenosa preveniu a hipertensão arterial, o estresse oxidativo vascular e a infiltração de macrófagos na aorta, quando comparados ao grupo não tratado³⁰. O resultado da pressão arterial pode ser visualizado na Figura 2.

CONCLUSÃO

Múltiplas linhas de pesquisa associam as doenças cardiovasculares, incluindo a hipertensão, a um estado crônico de inflamação de baixo grau. Devemos levar em consideração que, na atualidade, as evidências sustentando esta associação são predominantemente baseadas em modelos experimentais de hipertensão. Entretanto, um crescente número de estudos clínicos tem confirmado a participação da resposta imune nas doenças cardiovasculares. Um exemplo deste novo paradigma é representado pelos diversos trabalhos sugerindo o uso da proteína C reativa, marcador de inflamação sistêmica, como alvo terapêutico para a redução de desfechos cardiovasculares.

As previsões feitas pelos pesquisadores do século passado de que o termo 'hipertensão arterial essencial' deixaria de existir, cedendo lugar a outras classificações com fatores etiológicos precisos, ainda não se tornaram realidade. De fato, o caráter multifatorial da doença dificulta a

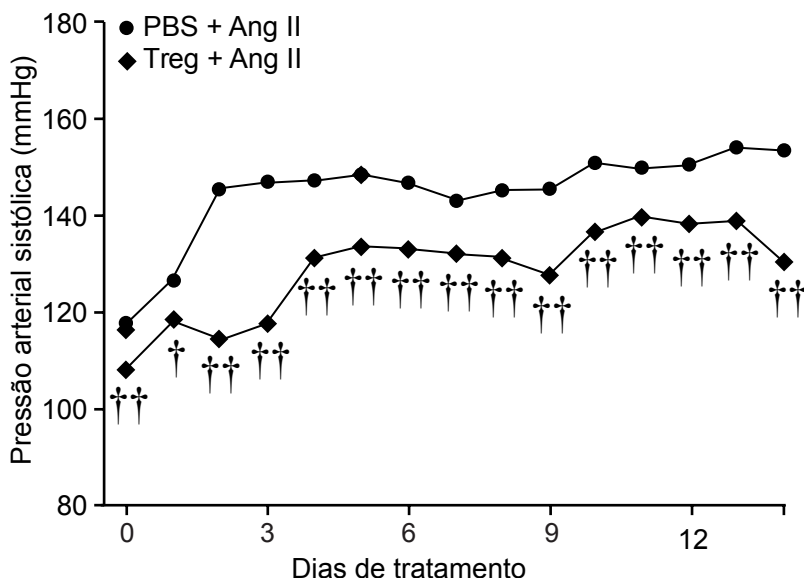


FIGURA 2: A TRANSFERÊNCIA ADOTIVA DE LINFÓCITOS T REGULADORES (TREG) PREVENIU A HIPERTENSÃO ARTERIAL INDUZIDA PELA ANG II. A PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) FOI AVALIADA PELA TÉCNICA DA TELEMETRIA NOS CAMUNDONGOS INFUNDIDOS COM ANGIOTENSINA (ANG) II E PRÉ-TRATADOS COM PBS OU TREG. A MÉDIA DE PAS NAS 24 HORAS ESTÁ REPRESENTADA. OS DADOS ESTÃO REPRESENTADOS COMO MÉDIA $\pm$ EPM. $\dagger P < 0,05$ e $\dagger\dagger P < 0,001$ vs. PBS + ANG II COM N=24 PONTOS DE DADOS POR DIA PARA 3-4 CAMUNDONGOS POR GRUPO. ADAPTADO DE BARHOUMI ET AL.³⁰

identificação de um agente causal predominante na maioria dos casos. Contudo, os inúmeros estudos que se seguiram às primeiras descrições da hipertensão essencial permitiram a caracterização de novos mecanismos. Os efeitos da Ang II e da aldosterona são mediados, ao menos em parte, pela produção de espécies reativas de oxigênio por macrófagos e linfócitos T. Os fenômenos imunológicos ao nível celular e molecular responsáveis por alterações vasculares associadas com a hipertensão arterial representam uma nova fronteira na pesquisa de estratégias terapêuticas para as doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
- Brown LM. Essential Hypertension. *J Natl Med Assoc*. 1929;21(1):1-4.
- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol*. 1898;8:223-71.
- Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, *et al*. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int*. 2001;59(6):2222-32.
- Virdis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(2):181-7.
- De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, *et al*. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2106-13.
- Shao J, Nangaku M, Miyata T, *et al*. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension*. 2003;42(1):31-8.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, *et al*. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
- Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, *et al*. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1999;104(12):1693-701.
- Jurewicz M, McDermott DH, Sechler JM, *et al*. Human T and natural killer cells possess a functional renin-angiotensin system: further mechanisms of angiotensin II-induced inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1093-102.
- Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, *et al*. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(2):R208-16.
- Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, *et al*. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2010;107(2):263-70.
- Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, *et al*. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(5):H1802-10.
- Neves MF, Amiri F, Virdis A, *et al*. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83(11):999-1006.
- Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res*. 2005;96(6):643-50.
- Rickard AJ, Young MJ. Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease. *J Mol Endocrinol*. 2009;42(6):449-59.
- Leibovitz E, Ebrahimian T, Paradis P, *et al*. Aldosterone induces arterial stiffness in absence of oxidative stress and endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2009.
- Wang XL, Rainwater DL, VandeBerg JF, *et al*. Genetic contributions to plasma total antioxidant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(7):1190-5.
- Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
- Sedeek M, Hebert RL, Kennedy CR, *et al*. Molecular mechanisms of hypertension: role of Nox family NADPH oxidases. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(2):122-7.
- Lee EY, Shim MS, Kim MJ, *et al*. Angiotensin II receptor blocker attenuates overexpression of vascular endothelial growth factor in diabetic podocytes. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):65-70.
- Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008;51(2):161-7.
- Kelly DJ, Cox AJ, Gow RM, *et al*. Platelet-derived growth factor receptor transactivation mediates the trophic effects of angiotensin II in vivo. *Hypertension*. 2004;44(2):195-202.

24. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):735-746; quiz 747-38.
25. Hall BM, Jelbart ME, Gurley KE, *et al.* Specific unresponsiveness in rats with prolonged cardiac allograft survival after treatment with cyclosporine. Mediation of specific suppression by T helper/inducer cells. *J Exp Med.* 1985;162(5):1683-94.
26. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr.* 1982;100(5):731-7.
27. Pandiyan P, Zheng L, Ishihara S, *et al.* CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1353-62.
28. Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(11):875-88.
29. Garin MI, Chu CC, Golshayan D, *et al.* Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells. *Blood.* 2007;109(5):2058-65.
30. Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, *et al.* T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension.* 2011;57(3):469-76.

ABSTRACT

Inflammation is recognized as an important factor in hypertension pathophysiology, with Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) playing a key role in the process. Initially described regarding its contribution to extracellular fluid liquid and electrolyte homeostasis, the RAAS is now associated with endothelial dysfunction, vascular remodeling, oxidative stress, pro-inflammatory cytokine production, and inflammatory cell adhesion molecule synthesis by the vascular wall. Both angiotensin II and aldosterone are involved in these systemic effects, activating innate and adaptive immune responses. This review aims to highlight some aspects linking the RAAS to the hypertensive phenotype, based on experimental and clinical studies.

KEY WORDS: *Hypertension; Inflammation; Oxidative stress; Renin-angiotensin-aldosterone system.*