

Atividade inadequada do sistema renina-angiotensina-aldosterona local durante período de alta ingestão de sal: impacto sobre o eixo cardiorrenal

Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis

Autores

Sabrina Ribeiro Gonzalez¹

Fernanda Magalhães Ferrão²

Alessandro Miranda de Souza¹

Jennifer Lowe³

Lucienne da Silva Lara Morcillo¹

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Biomédicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

Apesar de haver uma concordância geral sobre a necessidade de redução na ingestão de sal como questão de saúde pública, o mecanismo pelo qual a alta ingestão de sal deflagra efeitos patológicos sobre o eixo cardiorrenal não está ainda completamente elucidado. Cada vez mais evidências indicam que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) seja o principal alvo da alta ingestão de Na⁺. Uma ativação inadequada do SRAA tecidual pode causar hipertensão e dano ao órgão. Nós revisamos o impacto da dieta com alto teor de sódio sobre o eixo cardiorrenal, destacando as vias moleculares que causam a lesão. Também fizemos uma avaliação de recentes estudos observacionais relacionados às consequências do acúmulo de Na⁺ não osmoticamente ativo, quebrando assim o paradigma de que a alta ingestão de sódio necessariamente aumenta a concentração sérica de Na⁺, assim promovendo a retenção de água.

Palavras-chave: Renina; Angiotensina II; Sódio na Dieta; Rim; Coração.

ABSTRACT

Although there is a general agreement on the recommendation for reduced salt intake as a public health issue, the mechanism by which high salt intake triggers pathological effects on the cardio-renal axis is not completely understood. Emerging evidence indicates that the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the main target of high Na⁺ intake. An inappropriate activation of tissue RAAS may lead to hypertension and organ damage. We reviewed the impact of high salt intake on the RAAS on the cardio-renal axis highlighting the molecular pathways that leads to injury effects. We also provide an assessment of recent observational studies related to the consequences of non-osmotically active Na⁺ accumulation, breaking the paradigm that high salt intake necessarily increases plasma Na⁺ concentration promoting water retention

Keywords: Renin; Angiotensin II; Sodium, Dietary; Kidney; Heart.

INTRODUÇÃO

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) regula funções essenciais do organismo, como a manutenção da pressão arterial, balanço hídrico e de Na⁺.^{1,2} O SRAA é ativado quando a secreção de renina no aparelho justaglomerular do rim é estimulada por (1) hipotensão arterial renal, (2) diminuição da carga de Na⁺ no túbulo distal, que é detectado pela mácula densa e (3) ativação do sistema nervoso simpático em resposta à diminuição da pressão arterial.³⁻⁵ Na visão clássica do SRAA, a renina cliva o

angiotensinogênio (AGT) produzido pelo fígado, gerando angiotensina I (Ang I).⁶ A angiotensina II (Ang II), que é gerada pela clivagem da Ang I pela enzima conversora da angiotensina (ECA),^{7,8} atua por meio de dois receptores principais: receptor de angiotensina tipo 1 (AT₁R), que induz vasoconstrição, anti-natriurese, anti-diurese, liberação de vasopressina e aldosterona, fibrose e proliferação celular, enquanto o receptor de angiotensina tipo 2 (AT₂R), que contrabalança esses efeitos.^{9,10} Diferentes peptídeos, enzimas, receptores e vias derivadas da Ang II para

Data de submissão: 13/11/2016.

Data de aprovação: 11/01/2017.

Correspondência para:

Lucienne da Silva Lara Morcillo.

E-mail: lucienne.morcillo@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3661



a degradação da Ang II estão surgindo, corroborando a visão de diferentes formas de regulação dentro do próprio sistema.¹¹ O eixo cardiorrenal é de particular interesse, uma vez que contém todos os componentes do SRAA (tecido ou SRAA local), especialmente a principal via de contrabalanço: a enzima conversora de angiotensina 2, o receptor angiotensina- (1-7), Ang- (1-7) MAS (ACE2 / Ang- (1-7)/MAS), que estão envolvidos na proteção de órgãos.¹²⁻¹⁵

Há uma evidência crescente de que o SRAA tecidual se comporta de forma contrária aos níveis plasmáticos de renina durante uma dieta com alto teor de sal (DAS).^{16,17} Acredita-se que essa ativação inapropriada do SRAA tecidual esteja relacionada à patologia das doenças cardio-renais.^{18,19} O objetivo desta revisão foi investigar a associação de uma DAS e SRAA local com doença cardíaca e renal. Para fornecer informações atualizadas, 79 publicações relevantes no idioma inglês foram selecionadas no MEDLINE/PubMed de 1 de janeiro de 1995 a 28 de julho de 2016, usando as palavras-chave: renina, angiotensina II, angiotensina-(1-7), dieta com alto teor de sal, rim e coração.

DISCUSSÃO

ELEVADA INGESTÃO DE SAL E O IMPACTO NO SRAA

Em geral, o consumo de Na⁺ é, em média, muito superior à quantidade de 1,5 a 2 g/d, recomendada pela American Heart Association e pela Organização Mundial de Saúde. A maioria dos países consome mais que o dobro desse valor.^{20,21} O SRAA sistêmico é profundamente influenciado pela ingestão de sal na dieta. Em condições normotensas, a DAS inibe o SRAA sistêmico, enquanto a dieta com baixo sal (DBS) ativa esse sistema.^{16,22} O decréscimo no conteúdo corporal de Na⁺ influencia diretamente o volume extracelular que afeta a atividade simpática renal, os barorreceptores vasculares pré-glomerulares e as células da mácula densa. Finalmente, a renina é liberada pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes.³⁻⁵ No entanto, os componentes do SRAA tecidual são superexpressos em modelos animais de hipertensão sensíveis ao sal ou em pacientes hipertensos sensíveis ao sal,^{17,23} sugerindo o envolvimento de diferentes mecanismos moleculares, que não estão completamente elucidados. A ablação da renina em ductos coletores renais de camundongos, em um modelo hipertensivo de infusão de Ang II, atenua a pressão arterial e os danos renais.²⁴ Entretanto, em um modelo de hipertensão por sal DOCA, a renina do ducto coletor não é essencial para o desenvolvimento de hipertensão e lesão renal.²⁵

O ponto de investigação para o comprometimento do SRAA é a ativação do AT₁R. Na hipertensão maligna dependente de Ang II em ratos transgênicos Cyp1a1-Ren226, foi demonstrado que a DAS, juntamente com a administração crônica do antagonista AT₁R, atenua o aumento da pressão arterial sistólica e dos níveis intra-renais da Ang II, demonstrando a importância do AT₁R no efeito do SRAA local. A Tabela 1 apresenta um resumo dos modelos de ratos com hipertensão sensível ao sal e a ativação inapropriada do SRAA tecidual, levando à diminuição da excreção de Na⁺ e ao desenvolvimento de hipertensão.

Para piorar este cenário, a ECA/Ang II/AT₁R tecidual, que contrapõe a via ECA2/Ang-(1-7)/MAS tecidual parece ser suprimida pela DAS, o que, por sua vez, pode estar relacionado ao aumento da pressão arterial. O'Neil e cols.²⁷ propuseram que as respostas hemodinâmicas e excretórias renais à Ang-(1-7) administrada localmente dependem do nível de ingestão de Na⁺, e indiretamente do grau de ativação do SRAA tecidual. Os autores elegantemente demonstraram que durante uma DAS, a Ang-(1-7) não teve nenhum efeito sobre a taxa de filtração glomerular, enquanto que a diurese e natriurese foram atenuadas em comparação com o que aconteceu com aquelas em ratos alimentados com uma dieta normal ou DBS. Este efeito foi independente do aumento da pressão arterial média e da renina plasmática. De fato, a Ang-(1-7) foi mais alta em ratos com DBS, e reduzida em ratos com DAS.²⁷ Em ratos Zucker magros recebendo 8% de DAS por 2 semanas, os níveis de renina e Ang-(1-7) estiveram reduzidos no córtex renal, enquanto os níveis de Ang II foram os mesmos do grupo controle.²⁸ Também foi demonstrado que a Ang-(1-7) age como um modulador negativo da secreção de aldosterona, uma vez que o DBS de curto prazo aumentou a atividade da renina plasmática e a pressão arterial. No entanto, essa resposta foi completamente preservada durante a infusão contínua concomitante de Ang-(1-7), enquanto o aumento da aldosterona foi acentuadamente atenuado.²⁹

Ao todo, é possível postular que a relação ECA/ECA2 é a pedra angular das ações mediadas por Na⁺. De fato, foi demonstrado que em ratos Wistar machos alimentados com a dieta controle (NaCl a 0,2%), DBS (NaCl a 1,2%) e DAS (NaCl a 8,2%), a redução da ACE2 depende do consumo de Na⁺, levando a um aumento proporcional da relação glomerular ECA/ECA2, induzindo

TABELA 1 PANORAMA DOS EFEITOS DA DAS EM DIFERENTES MODELOS EXPERIMENTAIS COM RATOS

Modelo com rato e DAS	Tipo/Tratamento	Resposta do S-RAA	Respostas cardiovascular e/ou renal	Ref.
Ratos transgênicos Cyp1a1-Ren2	DAS	Níveis intra-renais aumentados de Ang II	PAS aumentada	26
Ratos Wistar	Infusão intra-renal de Ang-(1-7) mais DAS	Níveis plasmáticos reduzidos de renina e Ang-(1-7)	Diurese e natriurese atenuadas em comparação com DBS	27
	Uninefrectomizados à esquerda submetidos à DAS	Coefficiente glomerular aumentado de ECA/ECA2	Glomerulosclerose, hipertrofia renal e estresse oxidativo renal	30
Ratos Zucker	Ratos magros submetidos à DAS	ECA e AT1BR renais elevados e renina reduzida	Ratos magros e obesos: PAM elevada	28
	Ratos obesos submetidos à DAS	ECA e Ang II renais aumentados em contraste a ECA2, AT2R e MAS reduzidos		
Ratos SHR	DAS	Reduzida expressão de ECA2	Hipertrofia glomerular, perda de integridade morfológica dos podócitos e aumento na proteinúria.	31
	DAS	Aumento na concentração de renina plasmática e redução na expressão do receptor MAS	PA e estresse nitro-oxidativo aumentados, proteinúria, e redução no fluxo sanguíneo renal.	32
Ratos Sprague-Dawley	Ratos infundidos com Ang II, submetidos à DAS	Excreção urinária exacerbada de AGT	PAS aumentada, proteinúria, maior depósito de colágeno, expansão mesangial, proliferação celular intersticial e infiltração macrófaga.	33
	Ratos uninefrectomizados submetidos à DAS	Níveis reduzidos de aldosterona plasmática	Aumento em PA, proteinúria lesões glomerulares e intersticiais e infiltração macrófaga no rim.	35
Ratos Dahl	Ratos Dahl-RS submetidos à DAS	Supressão da aldosterona plasmática.	Aumento na PAS	34
	Ratos Dahl-SS submetidos à DAS	Níveis séricos aumentados de aldosterona, receptor (pro)renina, angiotensinogênio, ECA, AT1R e AT2R nas suprarrenais.	Aumento na PAS e promoção de disfunção ventricular sistólica esquerda.	

DAS: dieta com alto teor de sal; AS: alto teor de sal; PAS: pressão arterial sistólica; DBS: dieta com baixo sal; PAM: pressão arterial média; REH: ratos espontaneamente hipertensos; AGT: angiotensinogênio; Dahl-RS: rato Dahl hipertenso resistente ao sal; Dahl-SS: rato Dahl hipertenso sensível ao sal.

estresse oxidativo glomerular via Ang II.³⁰ Em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) machos sob sal normal (0,3%), DBS (0,03%), ou DAS (3%), foi observado hipertrofia glomerular induzida por DAS e proteinúria, com diminuição da expressão de ECA2, enquanto a DBS atenuou a disfunção renal e proteinúria, devido à diminuição da razão proteína e atividade da ECA/ECA2 no rim, mediada pelo aumento da expressão de cubilina.

Essa hipótese foi confirmada pela administração de DAS a animais SHR³², o que exacerbou a hipertensão arterial e promoveu diminuição do fluxo sanguíneo renal, além de aumento da proteinúria e do estresse nitro-oxidativo renal. Esses eventos foram relacionados à supressão do eixo ECA2/Ang-(1-7)/MAS. Não houve alteração na expressão de Ang II nem na expressão de AT₁R no plasma.³² Sem o braço protetor do SRAA,

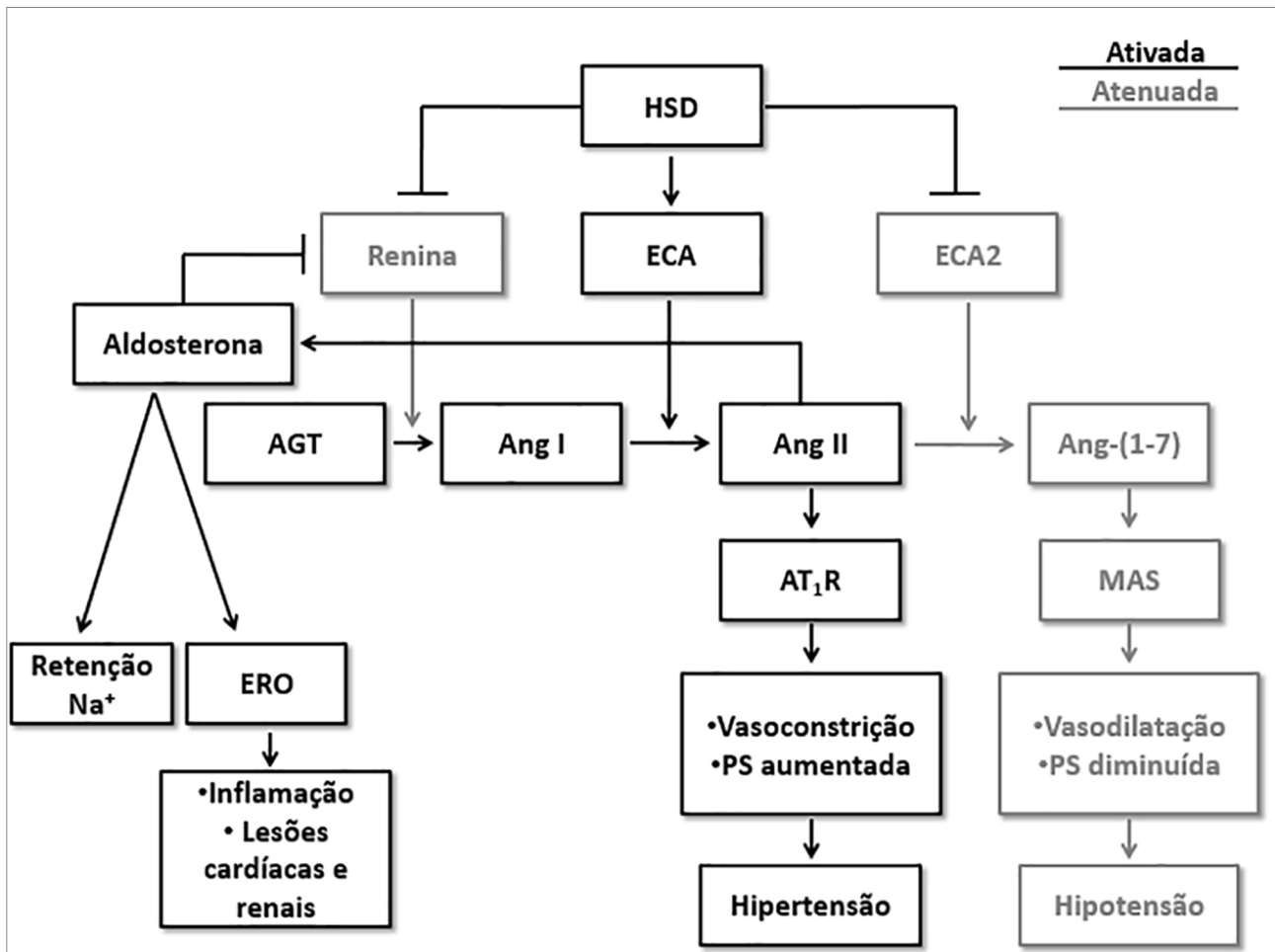
o resultado geral é catastrófico, como demonstrado no modelo de hipertensão sensível ao sal, dependente de Ang II: o desenvolvimento de hipertensão maligna associada a danos renais.³³ A ativação inadequada do SRAA esteve relacionada ao aumento do angiotensinogênio urinário e da Ang II intra-renal.³³

A questão que surgiu é como a aldosterona é regulada, uma vez que a DAS causa uma ativação inadequada de ECA/Ang II/AT₁R. O curso temporal das mudanças na biossíntese da aldosterona na suprarrenal sob condições de DAS foi avaliado por Morizane et al.³⁴ O tempo de evolução foi comparado com as linhagens de ratos Dahl sensíveis e resistentes ao sal (ratos Dahl-SS e Dahl-RS, respectivamente). Ratos Dahl-RS mantiveram a supressão da biossíntese de aldosterona durante a DAS. Em contraste, os ratos Dahl-SS apresentaram um aumento tardio e paradoxal na biossíntese de aldosterona após a ingestão de DAS. Os autores

atribuíram essa resposta tardia a uma sobre-regulação dos componentes do SRAA local (ACE/Ang II/AT₁R).

De fato, Kawrazaki e cols.³⁵ demonstraram que a ativação do receptor de aldosterona e o consumo de DAS induzem inflamação e estresse oxidativo. Em ratos Sprague-Dawley jovens (3 semanas de idade) e adultos (10 semanas de idade), não uninefrectomizados, alimentados com DAS, o dano de órgão induzido por aldosterona foi atenuado com eplerenona (antagonista do receptor de aldosterona), olmesartana (antagonista de AT₁R), e tratamento com FAD286 (inibidor da aldosterona sintase). Foi sugerido que a hipertensão grave e lesão de órgãos em ratos jovens após a ingestão de DAS foi principalmente devido à ativação do receptor de aldosterona e secundariamente à ativação do AT₁R.³⁵ A figura 1 resume o curso de ativação dos dois principais braços do SRAA: ECA/Ang II/AT₁R e ECA2/Ang-(1-7)/

Figura 1. Curso de ativação intra-órgão dos dois principais braços do sistema renina-angiotensina-aldosterona em DAS: ECA/Ang II/AT₁R e receptor ECA2/Ang-(1-7)/MAS. A relação ECA/ECA2 determina qual peptídeo de angiotensina será formado principalmente: Ang II ou Ang-(1-7). Durante a ingestão de DAS, a via em preto (ECA/Ang II/AT₁R) é exacerbada devido ao aumento local de seus componentes ou devido à diminuição do eixo ACE2/Ang-(1-7)/MAS (em cinza). DAS: dieta rica em sal; ECA: enzima conversora de angiotensina; ECA2: enzima conversora de angiotensina 2; AGT: angiotensinogênio; Ang: angiotensina; AT₁R: receptor de angiotensina tipo 1; MAS: receptor de angiotensina-(1-7); PAS: pressão arterial sistólica; ERO: espécies reativas de oxigênio.



MAS tecidual. Destacamos nesta figura a relação ECA/ECA2 determinando o destino do sistema durante a ingestão de DAS e as respostas do AT₁R como o ponto final da ativação inadequada do SRAA.

ALTA INGESTÃO DE SAL E O IMPACTO NO EIXO CARDIORRENAL

Para definir e caracterizar a sensibilidade ao Na⁺ e a resistência à pressão arterial em humanos, foi realizado um estudo com indivíduos normais e hipertensos, que demonstrou a associação entre a incapacidade de excretar Na⁺, mortalidade cardíaca e pressão arterial.³⁶

As curvas de sobrevivência de indivíduos normotensos sensíveis ao sal apresentaram índice de mortalidade semelhante em comparação a pacientes hipertensos.³⁷ Em contraste, indivíduos normotensos resistentes ao sal apresentaram aumento da sobrevivência. Essas observações fornecem evidências de uma relação entre a sensibilidade ao sal e a mortalidade, que é independente da pressão arterial elevada, mas predispõe à hipertensão em idosos. Essa predisposição pode estar relacionada ao efeito deletério do Na⁺ no rim ao longo dos anos, como diz o ditado popular “água mole em pedra dura, tanto bate até que fura”. Um estudo com 7.850 indivíduos de 28 a 75 anos de idade na Holanda demonstrou que a ingestão de Na⁺ está relacionada à excreção urinária de albumina, especialmente em indivíduos com maior índice de massa corporal.³⁸ A hiperfiltração foi observada em normotensos diabéticos do tipo I sob DBS.³⁹ Um estudo de acompanhamento com 47 homens saudáveis de Nápoles demonstrou que o grupo com maior sensibilidade ao sal apresentou pressão arterial mais alta, taxa de filtração glomerular e reabsorção absoluta de sódio proximal durante a DAS habitual, comparado ao grupo menos sensível ao sal.⁴⁰ Com base em observações em humanos, a Organização Mundial da Saúde afirma que a redução do consumo de sal é a estratégia de saúde com melhor relação custo-benefício, impedindo o desenvolvimento de doenças não transmissíveis como hipertensão, doenças cardiovasculares e renais.⁴¹ A meta global é reduzir o consumo diário de sal em pelo menos 30% por pessoa até 2025.⁴² Portanto, os mecanismos potenciais alterados pelo aumento da ingestão de Na⁺ devem ser completamente investigados.

Modelos experimentais com ratos têm sido usados para reproduzir observações em humanos e determinar a influência da ingestão de DAS no eixo cardiorrenal. O co-transplante renal entre ratos Dahl-SS e -RS demonstrou a estreita relação entre o consumo da tríade DAS, a resposta renal e a hipertensão sensível ao sal. Quando expostos a uma DAS, o rato

Dahl-SS desenvolveu hipertensão e reduziu a excreção de Na⁺, enquanto o rato Dahl-RS desenvolveu hipertensão apenas após receber o rim do rato Dahl-SS.⁴³ Consequentemente, os ratos Dahl-SS apresentaram diminuição da pressão arterial sistólica após receber rim de rato Dahl-RS.^{44,45}

O rim desempenha um papel importante na homeostase dos fluidos, controlada pela reabsorção tubular de solutos filtrados e água.⁴⁶ A reabsorção de Na⁺ pela via transcelular ocorre via extrusão de Na⁺ pela ATPase basolateral (Na⁺+K⁺)-ATPase e Na⁺-ATPase, o que permite entrada apical passiva via canais ou trocadores.⁴⁶⁻⁴⁸ O trocador de Na⁺/Ca²⁺ é um transportador de membrana plasmática que bombeia Ca²⁺ para fora da célula e Na⁺ para a célula, sob condições fisiológicas.⁴⁹ Assim, a carga crônica de sal em ratos leva a um aumento na filtração de Na⁺ e reabsorção devido ao aumento da atividade da sobrecarga renal (Na⁺+K⁺)-ATPase⁵⁰ e do Ca²⁺ intracelular através do modo reverso do trocador de Na⁺/Ca²⁺.⁵¹ O resultado da sobrecarga de Ca²⁺ nas células epiteliais renais está relacionado à apoptose e necrose, estresse oxidativo aumentado e fibrose, levando a uma função renal reduzida.⁵² Vale ressaltar que tanto a atividade da (Na⁺+K⁺)-ATPase como a homeostase do Ca²⁺ intracelular são alvos da ativação do AT₁R.^{11,46} Na hipertensão dependente de ang-II sensível ao sal, lesão renal e exacerbação da hipertensão foram atribuídas a níveis elevados de Ang II intra-renal, angiotensinogênio urinário aumentado e infiltração de macrófagos na área intersticial.³³

A redução gradual e silenciosa da função renal leva a um aumento proporcional no volume extracelular, o que, por sua vez, afeta a carga de trabalho cardíaca. Foi demonstrado que uma ingestão de DAS pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Uma redução de 5g por dia na ingestão de sal está associada a uma diminuição de 23% na taxa de acidente vascular cerebral e 17% na taxa de doença cardiovascular.⁵³ Anormalidades hemodinâmicas como resultado de sobrecarga cardíaca resultam em ativação simpática e ativação do SRAA. Inicialmente, ambos os mecanismos atuam como uma resposta compensatória aguda, mas a ativação prolongada contribui para a progressão da insuficiência cardíaca.⁵⁴ De fato, a hipertrofia cardíaca induzida pela DAS está associada ao aumento do SRAA cardíaco em diferentes modelos experimentais com ratos e humanos.⁵⁵⁻⁵⁸

Independentemente da origem dos componentes do SRAA (hormonal ou local), a maioria da Ang II no coração é produzida *in situ*, especialmente em condições

patológicas, como o infarto do miocárdio e a insuficiência cardíaca,⁵⁹⁻⁶¹ devido à expressão e atividade aumentadas da ECA.⁶² Níveis cardíacos elevados de Ang II e aldosterona (em comparação com os níveis plasmáticos) observados nos corações dos ratos Dahl-SS estiveram relacionados à gravidade de adaptações vasculares e à manutenção da hipertensão.⁵⁶ O acúmulo de Ang II e aldosterona no coração leva à superexpressão de TGF- β , aumento da proteína cardíaca e fibrose.^{63,64}

Foi demonstrado que as concentrações elevadas de Na⁺ no plasma endurecem as células endoteliais vasculares (CE), acompanhado por uma diminuição na biodisponibilidade do óxido nítrico (NO).⁶⁵ Esta alteração mecânica está associada à disfunção da CE, uma vez que fisiologicamente o NO é liberado pelo estresse de cisalhamento causando vasodilatação.⁶⁶ Além disso, o canal de Na⁺ presente no endotélio vascular (EnNaC) parece ser o mediador crucial da sensibilidade ao sal endotelial, levando ao enrijecimento vascular e à fosforilação do endotélio pela óxido nítrico sintase (eNOS), diminuindo a produção de NO.⁶⁶ Espironolactona (antagonista do receptor de aldosterona) e amilorida (bloqueador EnNaC) diminuiu a abundância de EnNaC e preveniu o enrijecimento endotelial.⁶⁷

QUEBRANDO O PARADIGMA

Alterações na homeostase do Na⁺ podem causar retenção de água no compartimento intravascular, aumentando a pressão sistólica, como ocorre na hipertensão sensível à Na⁺.⁶⁸ Como proposto por Arthur Guyton na década de 1960, essa observação estava relacionada a curvas anormais de pressão-natriurese em várias formas de hipertensão.⁶⁹ Entretanto, a incapacidade de excretar Na⁺ não necessariamente infere um aumento no volume plasmático, um fenômeno chamado de “Fenômeno Lag”.⁷⁰ Nessa condição, a pressão arterial é estabelecida em um novo nível mais alto devido a uma resistência vascular periférica aumentada, e nenhuma alteração no volume plasmático e no balanço de Na⁺.^{71,72} De fato, a concentração de Na⁺ extracelular não se alterou em condições semelhantes em outro estudo.⁷³ Portanto, a teoria do terceiro compartimento que propunha que o Na⁺ é localmente estocado parece estar novamente em voga. O rato Dahl-SS em um consumo de DAS apresentou uma capacidade reduzida de excretar Na⁺ levando-o a um excesso de Na⁺ e água, caracterizado por armazenamento no tecido conjuntivo ósseo, cartilaginoso e misto.⁷⁴ O acúmulo de Na⁺ no tecido foi detectado no músculo

esquelético⁶⁸ e na pele, aprisionado nas cargas negativas de glicosaminoglicanos (GAG).^{74,75} Esse armazenamento osmoticamente inativo poderia funcionar como um tampão que recebe Na⁺ de um espaço extracelular sobrecarregado. Titze et al. propuseram que, na hipertensão sensível ao sal, há uma disfunção nos GAGs, liberando Na⁺ osmoticamente ativo e causando danos aos órgãos.⁷⁴ Um estudo clínico usando ressonância magnética (Na-MRI) mostrou que os homens têm maior capacidade de armazenar Na⁺ não-osmoticamente ativo do que as mulheres, o que também foi observado em pacientes em diálise. O aumento foi dependente da idade e maior nos hipertensos do que nos normotensos.⁷⁶ A função fisiopatológica do armazenamento intersticial de Na⁺ ainda não está bem caracterizada. Luft, em seu comentário editorial⁷⁵, relatou que a concentração de Na⁺ localmente aumentada causa danos ao glicocálix, acompanhado por uma diminuição na produção de NO e ativação de EnNaC, causando à rigidez do endotélio, como referido acima. A compreensão do mecanismo molecular envolvido nos depósitos não-osmóticos de Na⁺ poderia ser outro ponto de intervenção farmacológica.

Foi demonstrado que o Na⁺ modula a eficácia farmacológica dos bloqueadores do SRAA. Em um modelo animal de nefropatia induzida por adriamicina, o baixo teor de Na⁺ potencializa o efeito protetor renal do bloqueio do SRAA, pela diminuição da proteinúria, pressão arterial e glomerulosclerose.⁷⁷ Em humanos, a restrição de Na⁺ produz um potencial efeito antiproteinúrico causando proteção cardiovascular e renal no longo prazo.⁷⁸ Essa observação foi apresentada em um estudo de coorte clínica com ingestão de Na⁺ em pacientes com doença renal crônica e em populações de transplante renal. Através da coleta de urina de 24-h, encontrou-se uma associação direta entre proteinúria e ingestão de Na⁺. Além disso, a pressão arterial sistólica geralmente esteve sensível ao Na⁺.⁷⁹ Complicações renais ou cardiovasculares aumentaram cerca de duas vezes durante a ingestão de DAS em comparação com a ingestão de DBS em pacientes tratados com bloqueador de AT₁R.⁷⁷

CONCLUSÃO

A informação sobre o impacto do consumo de sal no curso da doença cardíaca e renal ainda não está clara, mas indica que a pedra angular para a ativação tecidual inapropriada do SRAA é a relação ECA/ECA2, levando à ativação local ampliada de Ang II e AT₁R. Por essa razão, uma redução no consumo de sal pode

umentar a eficácia do arsenal terapêutico direcionado ao SRAA. Esta revisão mostrou que o SRAA local responde de maneira diferente ao sal do que no sistema sistêmico. Embora a via sistêmica da ECA/Ang II/AT₁R seja farmacologicamente atenuada, a DAS favorece a ECA sobre a ECA2 no tecido, especialmente no eixo cardiorrenal. O eixo ECA/Ang II/AT₁R desequilibrada relativamente à ECA2/Ang-(1-7)/MAS, localmente pode estar relacionada à progressão da insuficiência cardíaca e renal.

LISTA DE ABREVIACÕES

SRAA clássico ou sistêmico: sistema renina-angiotensina-aldosterona clássico ou sistêmico ativado pela renina liberada do aparelho justaglomerular atuando sobre o angiotensinogênio circulante.

SRAA tecidual ou local: sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado pela renina tecidual atuando sobre o angiotensinogênio produzido localmente.

Eixo ECA/Ang II/AT₁R: é o braço vasoconstritor, antinatriurético e anti-diurético do SRAA, relacionado ao dano tecidual.

Eixo ECA2/Ang-(1-7)/MAS: é o braço vasodilatador, natriurético e diurético do SRAA, relacionado à proteção do órgão.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Estadual de Pesquisa Carlos Chagas Filho do Rio de Janeiro pela verba E-26/171.137/2006 e E-26/111.665/2008 (L.S.L.); verbas 303135/ 2015-8 (L.S.L) e 474355/2013- 6 (J.L.) do CNPq, e Ciência sem Fronteiras do CNPq-Brasil, Professor Visitante Especial 420584/2013-7 (L.S.L). S.R.G. é beneficiário da bolsa de doutorado sanduíche do Conselho Nacional de Pesquisa do Brasil, e F.M.F. é beneficiário da bolsa de pós-doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

REFERENCES

1. Finberg JP, Peart WS. Renal tubular flow dynamics during angiotensin diuresis in the rat. *Br J Pharmacol* 1970;39:357-72.
2. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-71.
3. Lyons HJ, Chruchhill PC. Renin secretion from rat renal cortical cell suspensions. *Am J Physiol* 1975;228:1835-9.
4. Ueda H. Renin and nervous system. *Jpn Heart J* 1976;17:521-6.
5. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1093-6.
6. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H137-52.
7. Grönhagen-Riska C, Fyhrquist F. Purification of human lung angiotensin-converting enzyme. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:711-9.

8. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin-within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:373-85.
9. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415-72.
10. Siragy HM, de Gasparo M, Carey RM. Angiotensin type 2 receptor mediates valsartan induced hypotension in conscious rats. *Hypertension* 2000;35:1074-7.
11. Ferrão FM, Lara LS, Lowe J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol* 2014;3:64-76.
12. Santos RA, Simões e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Bühr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8258-63.
13. Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension* 2007;50:596-9.
14. Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol* 2013;216:R1-17.
15. Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F1297-305.
16. Majid DS, Prieto MC, Navar LG. Salt-Sensitive Hypertension: Perspectives on Intrarenal Mechanisms. *Curr Hypertens Rev* 2015;11:38-48.
17. Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG. Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension* 2003;41:592-7.
18. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251-87.
19. Varagic J, Frohlich ED, Susic D, Ahn J, Matavelli L, López B, et al. AT1 receptor antagonism attenuates target organ effects of salt excess in SHR without affecting pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H853-8.
20. Nilson EA. The strides to reduce salt intake in Brazil: have we done enough? *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:243-7.
21. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-2.
22. Shao W, Seth DM, Prieto MC, Kobori H, Navar LG. Activation of the renin-angiotensin system by a low-salt diet does not augment intratubular angiotensinogen and angiotensin II in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F505-14.
23. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996;27:481-90.
24. Ramkumar N, Stuart D, Rees S, Hoek AV, Sigmund CD, Kohan DE. Collecting duct-specific knockout of renin attenuates angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307:F931-8.
25. Song K, Stuart D, Abraham N, Wang F, Wang S, Yang T, et al. Collecting Duct Renin Does Not Mediate DOCA-Salt Hypertension or Renal Injury. *PLoS One* 2016;11:e0159872.
26. Williams DE, Prieto MC, Mullins JJ, Navar LG, Mitchell KD. AT1 receptor blockade prevents the increase in blood pressure and the augmentation of intrarenal ANG II levels in hypertensive Cyp1a1-Ren2 transgenic rats fed with a high-salt diet. *Am J Med Sci* 2010;339:356-61.
27. O'Neill J, Corbett A, Johns EJ. Dietary sodium intake modulates renal excretory responses to intrarenal angiotensin (1-7) administration in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304:R260-6.
28. Bernardi S, Toffoli B, Zennaro C, Tikellis C, Monticone S, Losurdo P, et al. High salt diet increases glomerular ACE/ACE2 ratio leading to oxidative stress and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1793-800.

29. Samuel P, Ali Q, Sabuhi R, Wu Y, Hussain T. High Na intake increases renal angiotensin II levels and reduces expression of the ACE2-AT(2)R-MasR axis in obese Zucker rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303:F412-9.
30. Berger RC, Vassallo PF, Crajoinas R de O, Oliveira ML, Martins FL, Nogueira BV, et al. Renal Effects and Underlying Molecular Mechanisms of Long-Term Salt Content Diets in Spontaneously Hypertensive Rats. *PLoS One* 2015;10:e0141288.
31. Varagic J, Ahmad S, Brosnihan KB, Habibi J, Tilmon RD, Sowers JR, et al. Salt-induced renal injury in spontaneously hypertensive rats: effects of nebivolol. *Am J Nephrol* 2010;32:557-66.
32. Lara LS, McCormack M, Semprum-Prieto LC, Shenoudas S, Majid DS, Kobori H, et al. AT1 receptor-mediated augmentation of angiotensinogen, oxidative stress, and inflammation in ANG II-salt hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F85-94.
33. Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, Matsui H, Nagae A, Muraoka K, et al. Mineralocorticoid receptor activation: a major contributor to salt-induced renal injury and hypertension in young rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F1402-9.
34. Morizane S, Mitani F, Ozawa K, Ito K, Matsuhashi T, Katsumata Y, et al. Biphasic time course of the changes in aldosterone biosynthesis under high-salt conditions in Dahl salt-sensitive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1194-203.
35. Shefer G, Marcus Y, Knoll E, Dolkart O, Foichtwanger S, Nevo N, et al. Angiotensin 1-7 Is a Negative Modulator of Aldosterone Secretion In Vitro and In Vivo. *Hypertension* 2016;68:378-84.
36. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986;8:II127-34.
37. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001;37:429-32.
38. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Janssen WM, Gansevoort RT, Navis GJ, et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004;256:324-30.
39. Luik PT, Hoogenberg K, Van Der Kleij FG, Beusekamp BJ, Kerstens MN, De Jong PE, et al. Short-term moderate sodium restriction induces relative hyperfiltration in normotensive normoalbuminuric Type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:535-41.
40. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, Stinga F, Iacone R, Strazullo P. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
41. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377:1438-47.
42. Cappuccio FP. Cardiovascular and other effects of salt consumption. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013;3:312-5.
43. Dahl LK. Salt and blood pressure. *Lancet* 1969;1:622-3.
44. Dahl LK, Heine M, Thompson K. Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ Res* 1974;34:94-101.
45. Morgan DA, DiBona GF, Mark AL. Effects of interstrain renal transplantation on NaCl-induced hypertension in Dahl rats. *Hypertension* 1990;15:436-42.
46. Féraïlle E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev* 2001;81:345-418.
47. Del Castillo JR, Marín R, Proverbio T, Proverbio F. Partial characterization of the ouabain-insensitive, Na⁺-stimulated ATPase activity of kidney basal-lateral plasma membranes. *Biochim Biophys Acta* 1982;692:61-8.
48. Caruso-Neves C, Coelho-Souza SA, Vives D, Goes G, Lara LS, Lopes AG. Modulation of ouabain-insensitive Na⁽⁺⁾-ATPase activity in the renal proximal tubule by Mg⁽²⁺⁾, MgATP and furosemide. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1586-93.
49. Yang D, Yang D. Role of intracellular Ca²⁺ and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int* 2013;2013:678456.
50. Wald H, Epstein FH, Popovtzer MM. Effect of chronic salt loading on renal Na-K-ATPase activity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983;172:291-6.
51. Sjöström M, Stenström K, Eneling K, Zwiler J, Katz AI, Take-mori H, et al. SIK1 is part of a cell sodium-sensing network that regulates active sodium transport through a calcium-dependent process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16922-7.
52. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2016;25:119-46.
53. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
54. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* 2003;326:15-24.
55. Morgan T, Aubert JF, Brunner H. Interaction between sodium intake, angiotensin II, and blood pressure as a cause of cardiac hypertrophy. *Am J Hypertens* 2001;14:914-20.
56. Bayorh MA, Ganafa AA, Emmett N, Socci RR, Eatman D, Fridie IL. Alterations in aldosterone and angiotensin II levels in salt-induced hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:355-67.
57. Frohlich ED, Chien Y, Sesoko S, Pegram BL. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats. *Am J Physiol* 1993;264:R30-4.
58. Fields NG, Yuan BX, Leenen FH. Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load. *Circ Res* 1991;68:745-55.
59. van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, Sassen LM, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation* 1998;98:73-81.
60. Sernerer GG, Boddi M, Cecioni I, Vanni S, Coppo M, Papa ML, et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res* 2001;88:961-8.
61. Clausmeyer S, Reinecke A, Farrenkopf R, Unger T, Peters J. Tissue-specific expression of a rat renin transcript lacking the coding sequence for the prefragment and its stimulation by myocardial infarction. *Endocrinology* 2000;141:2963-70.
62. Kreutz R, Fernandez-Alfonso MS, Liu Y, Ganten D, Paul M. Induction of cardiac angiotensin I-converting enzyme with dietary NaCl-loading in genetically hypertensive and normotensive rats. *J Mol Med (Berl)* 1995;73:243-8.
63. de Wardener HE, MacGregor GA. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:213-23.
64. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, Sabri A, Trouvé P, Wassef M, et al. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995;26:971-8.
65. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16281-6.
66. Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2001;103:1752-8.
67. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol* 2014;34:532-9.
68. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schröder A, et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2014;85:759-67.
69. Hall JE, Mizelle HL, Hildebrandt DA, Brands MW. Abnormal pressure natriuresis. A cause or a consequence of hypertension? *Hypertension* 1990;15:547-59.

70. Shaldon S. An explanation for the “lag phenomenon” in drug-free control of hypertension by dietary salt restriction in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2006;66:1-2.
71. Heer M, Baisch F, Kropp J, Gerzer R, Drummer C. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F585-95.
72. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003;89:1104-9.
73. Titze J, Maillet A, Lang R, Gunga HC, Johannes B, Gauque-lin-Koch G, et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study. *Am J Kidney Dis* 2004;40:508-16.
74. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulz-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H203-8.
75. Luft FC. Sodium shows no mercy on the nanomechanics of endothelial cells. *Hypertension* 2014;64:231-2.
76. Titze J, Rakova N, Kopp C, Dahlmann A, Jantsch J, Luft FC. Balancing wobbles in the body sodium. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1078-81.
77. Wapstra FH, Van Goor H, Navis G, De Jong PE, De Zeeuw D. Antiproteinuric effect predicts renal protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with established adriamycin nephrosis. *Clin Sci (Lond)* 1996;90:393-401.
78. de Borst MH, Navis G. Sodium intake, SRAA-blockade and progressive renal disease. *Pharmacol Res* 2016;107:344-51.
79. Koo HS, Kim YC, Ahn SY, Oh SW, Kim S, Chin HJ. Analysis of correlation between 24-hour urinary sodium and the degree of blood pressure control in patients with chronic kidney disease and non-chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2014;29:S117-22.