

DOSEAMENTO URINÁRIO DE CATECOLAMINAS E METABOLITOS NA HIPERTENSÃO ARTERIAL LÁBIL

JOSÉ AUGUSTO COUCELLO, MANUEL PIRES BICHO, ANTÓNIO JOSÉ VENTURA

Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa
Com a colaboração técnica de Crismélia Lopes

RESUMO

Foi feito um estudo prévio da excreção urinária de catecolaminas e seus metabolitos em indivíduos normais, hipertensos lábeis e estabelecidos. Não houve diferenças significativas entre os diversos grupos. Em dois indivíduos com hipertensão lábil foram feitos doseamentos antes e depois da terapêutica com bloqueantes beta. Houve descida, após a terapêutica, dos valores de noradrenalina e ácido homovanílico e subida dos valores de dopamina.

SUMMARY

URINARY EXCRETION OF CATHECOLAMINES AND OF THEIR METABOLITES IN PATIENTS WITH LABILE HYPERTENSION

In this preliminary study the urinary excretion of catecholamines and of their metabolites is determined in normal individuals and in patients with labile and established hypertension. There are no significant differences between both groups. In two patients with labile hypertension determinations were made before and after therapy with beta-adrenergic blockers. These patients had a decrease in the values of noradrenaline and of homovanilic acid and an increase in dopamine after therapy.

INTRODUÇÃO

Uma percentagem apreciável de hipertensos é constituída por hipertensos lábeis.^{1,2} Este grupo apresenta características particulares no que respeita ao quadro clínico, prognóstico e terapêutica.^{2,3}

Possíveis relações de hipertensão lábil com o stress, com o aumento de sensibilidade dos receptores adrenérgicos beta, com mecanismos centrais reguladores da tensão arterial e do limiar de acção dos barorreceptores arteriais podem ser revistas na bibliografia.²⁻⁷

A definição clínica de hipertensão lábil permite o estudo numa população bem definida numa situação patológica, em que possivelmente ainda não foram desencadeados os mecanismos de compensação que aparecem na hipertensão essencial estabelecida.⁸

A terapêutica de eleição na hipertensão lábil é o uso de bloqueantes beta, não se tendo chegado contudo a acordo acerca do seu mecanismo de acção.^{9,10}

Pretendemos com este trabalho fazer um estudo comparativo do metabolismo das catecolaminas em três populações bem definidas. Normais, hipertensos lábeis e hipertensos estabelecidos, e em hipertensos lábeis antes e depois da administração de bloqueantes beta (Propranolol).

MATERIAL E MÉTODOS

Numa primeira fase foi feita a triagem de hipertensos lábeis de entre os indivíduos que afluíam a uma consulta de hipertensão arterial numa zona rural.¹¹

Definimos como hipertensos lábeis os indivíduos que satisfaziam um dos seguintes critérios:

1. Níveis tensionais oscilando entre os limites hipertensivos e normotensivos (Quadro 1) ou;
2. Níveis tensionais como em 1. ou na zona hipertensiva com valores normais ocasionais, e

Sem lesão dos órgãos alvo em qualquer dos casos.

Assim, de uma população de 651 indivíduos seleccionámos 6 hipertensos lábeis (Quadro 2), todos do sexo feminino, com média de idades de 36,6 anos e sem qualquer medicação antihipertensora.

Numa segunda fase, foram doseadas as catecolaminas (noradrenalina, adrenalina e dopamina) livres e alguns dos seus metabolitos (normetanefrina, metanefrina e ácido homovanílico) na urina de 24 horas nestes indivíduos, e num número aproximado de indivíduos controlo com média de idades semelhantes à daqueles, isto é, 37 anos.

Em cinco hipertensos estabelecidos com idades aproximadas das dos anteriores grupos foram também doseadas as catecolaminas.

Em dois indivíduos lábeis foram também doseadas as catecolaminas e seus metabolitos urinários, após um mês de administração de um bloqueante beta, o Propranolol, na dose de 80mg/dia (40mg de 12/12h).

Os métodos empregues no doseamento das catecolaminas e seus metabolitos urinários baseiam-se na formação de derivados trihidroxiindólicos fluorescentes.¹²

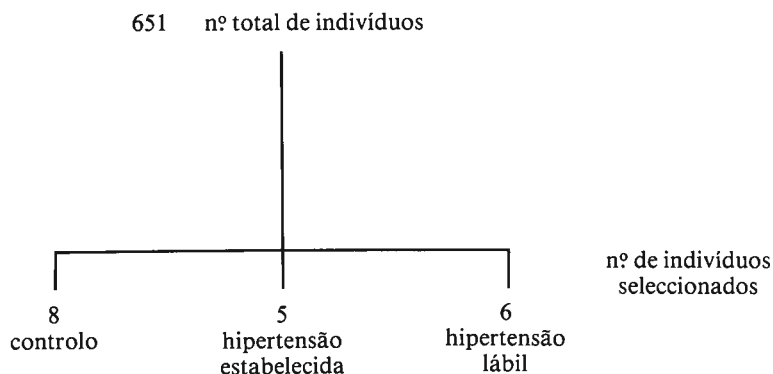
Trabalho subsidiado pelo Instituto Nacional de Investigação Científica — Mb L2

QUADRO 1
CLASSIFICAÇÃO DE TENSÃO ARTERIAL, SEGUNDO JULIUS, S. (2)

	IDADE		
	17-40	41-60	60
Normotensos	≤140/90	≤150/90	≤160/90
Hipertensos	≥160/100	≥160/100	≥175/100
Hipertensos Lábeis	A ≥140/90	≥150/90	≥160/90
	ou ≤160/100	≤160/100	≤175/100
	B (Alguns valores hipertensos outros normotensos)		

(Alguns valores hipertensos outros normotensos)

QUADRO 2



Para o doseamento da noradrenalina (NA) e adrenalina (A) livres urinárias foi realizada uma adaptação do método atrás citado aplicado à urina.¹³⁻¹⁵ A leitura dos fluoróforos foi efectuada num espectrofluorímetro Perkin Elmer, modelo 1000, com dois conjuntos de comprimento de onda, 400/493 para a noradrenalina e 400/535 para a adrenalina.

O fluoróforo da dopamina(DA) é feito no mesmo eluato onde se encontram as outras catecolaminas, segundo método de Comoy e Bohuon¹⁵ e a leitura efectuada no mesmo espectrofluorímetro.

O doseamento das metanefrinas totais diferenciadas (normetanefrina e metanefrina) é realizado segundo o método de Anton e Sayre¹⁶ e a leitura do fluoróforo formado é feita num espectrofotofluorímetro Aminco-Bowman com fotomultiplicador IP 21.

O ácido homovanílico urinário é doseado segundo o método de Sato¹⁷ e a leitura feita no mesmo aparelho.

A creatinina urinária é medida segundo reacção de Jaffé.¹⁸

Os resultados são expressos em microgramas por 24 horas e em ng por mg de creatinina para a dopamina, noradrenalina, adrenalina, normetanefrina e metanefrina e por mg por 24 horas e ng/mg de creatinina para o ácido homovanílico.¹⁹

RESULTADOS

O Quadro 3 apresenta os resultados obtidos para os dois grupos de hipertensos e dos indivíduos controlo.

São apresentadas as médias dos valores obtidos, assim como também se apresentam os valores mais elevados e mais baixos encontrados em cada uma das determinações, em virtude dos desvios padrão serem relativamente elevados e o número de indivíduos em cada grupo ser pequeno.

Não há diferenças significativas dos valores das catecolaminas e seus metabolitos, entre o grupo lábil e o de estabelecidos em comparação com o grupo controlo, assim como entre os dois grupos de hipertensos. (Quadro 4).

Parece haver apenas uma elevação dos valores da metanefrina (expressa por mg de creatinina) nos indivíduos hipertensos lábeis, quando comparada com os valores correspondentes dos indivíduos controlo.

No Quadro 5, que mostra as tensões arteriais e frequências cardíacas do grupo controlo e hipertensos lábeis, verifica-se um aumento das frequências cardíacas nos indivíduos lábeis.

QUADRO 3
CATECOLAMINAS E SEUS METABOLITOS

	Controlo (n = 8)		Hipertensão lábil (n = 6)		Hipertensão estabelecida (n = 5)	
	/mg creat	/24h	/mg creat	/24h	/mg creat	/24h
DA	102 71	297 127,46	188 51	152 119,20	330 40	268 145,68
NA	52 3	56 29,08	75 2	67 28,13	65 4	45 28,15
A	17 2	62 18,44	38 7	30 23,25	60 3	54 23,04
HVA	6,9 2,8	8,5 6,57	20 2,2	18 9,88	18 1	8,48
NM	251 28	423 125,27	403 34	381 119,30		
M	45 2	52 20,97	226 17	137 120,53	137 13	57,83

n = número de indivíduos

Todos os valores estão expressos em ng/mg creatinina e em µg/24 horas, excepto para o HVA, em que estão expressos, respectivamente, em µg/mg creatinina e em mg/24 horas

QUADRO 4
ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES OBTIDOS
PARA OS DIFERENTES GRUPOS

	NORMAIS VS H. Lábeis	NORMAIS VS H.L. Estabel.	NORMAIS VS H. Estabel.
DA	p < 0,12	p < 0,16	p < 0,3
NA	p < 0,2	p < 0,15	p < 0,2
A	p < 0,07	p < 0,15	p < 0,3
HVA	p < 0,001*	—	—
NM	p < 0,3	—	—
M	p < 0,07	—	—

* Vide Quadro 3; dado o pequeno nº da amostra não se pode considerar significativo

A Figura 1 mostra em gráfico a variação dos valores de dopamina, ácido homovanílico e noradrenalina, expressos por mg de creatinina antes e depois de um mês de terapêutica feita com um bloqueante beta, propranolol (Inderal R) em dois hipertensos lábeis.

Nota-se uma elevação após um mês de terapêutica dos valores da dopamina em ambos os indivíduos que é proporcional à descida dos valores do seu metabolito, o ácido ho-

movanílico. Verificou-se também uma descida acentuada dos valores de noradrenalina que é aproximadamente do mesmo grau em ambos os doentes.

No Quadro 6 estão relacionadas as variações da tensão arterial e frequência cardíaca nestes mesmos indivíduos, antes e depois da terapêutica com o bloqueante beta.

É significativa a diminuição dos dois parâmetros analisados após um mês de terapêutica.

QUADRO 5

COMPARAÇÃO DOS VALORES DA TENSÃO ARTERIAL (T.A.) — $p < 0,001$ E FREQUÊNCIA CARDÍACA (F.C.) — $p < 0,0001$ — NOS GRUPOS CONTROLO E DE HIPERTENSÃO LÁBIL.

GRUPO CONTROLO			HIPERTENSÃO LÁBIL		
Nome	T.A.	F.C.	Nome	T.A.	F.C.
M.M.	130/65	75	M.T.S.M.	150/105	90
S.M.	120/60	68	I.C.A.	145/105	90
A.S.	140/65	72	T.M.P.	150/100	96
M.T.R.	110/70	75	B.R.	140/95	82
R.M.P.M.	135/70	70	A.C.M.	150/100	82
E.	140/65	78	M.B.L.B.	140/100	85
N.	140/70	80			
M.	120/70	75			

QUADRO 6

TENSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE TRÊS INDIVÍDUOS HIPERTENSOS LÁBEIS, ANTES E DEPOIS DE PROPRANOLOL

Nome	Pré-propranolol	Pós-propranolol
M.T.S.M.	150/105 90	130/90 76
I.C.A.	145/105 90	130/85 70
T.M.P.	150/100 96	145/100 85

LISTA DE ABREVIATURAS USADAS NO TEXTO

Noradrenalina	NA
Adrenalina	A
Normetanefrina	NM
Metanefrina	M
Ácido homovanílico	AHV ou HVA
Monoamina oxidase	MAO
Catecol-C-Metiltransferase	COMT

DISCUSSÃO

A observação do Quadro 3 permite-nos concluir que nos hipertensos lábeis a excreção de adrenalina, metanefrina e ácido homovanílico está ligeira, embora não significativamente elevada.

Weidmann e col²⁰ apontam para uma relação entre hipertensão estabelecida e elevação dos níveis de noradrenalina e entre hipertensão lábil e elevação dos níveis de adrenalina.²¹

Jacques de Champlain²² chega a propor uma classificação de hipertensos com base nos níveis de catecolaminas circulantes em hipertensos normoadrenérgicos e hiperadrenérgicos. Este último grupo seria também caracterizado por respostas simpáticas exageradas após a passagem da posição de decúbito para a de pé, e por frequências cardíacas basais mais elevadas que as normais.

Tais observações estão de acordo com os nossos resultados, pois de facto são os hipertensos lábeis que apresentam níveis urinários de adrenalina e metanefrinas mais elevados (Quadro 3) e frequências cardíacas mais elevadas (Quadro 5), além de respostas simpáticas mais exageradas.¹¹

Baseando-nos na nossa experiência, concordamos com Champlain²² no que respeita ao facto de os derivados o-metilados das catecolaminas constituírem um melhor índice urinário do metabolismo global destas hormonas na hipertensão do que elas próprias, pela constância e menor variabilidade a que estão sujeitas.

Nos dois indivíduos lábeis, a quem foi administrado propranolol, observaram-se, apesar de não constituírem resultados estatisticamente significativos, diminuições de noradrenalina e ácido homovanílico e aumento de dopamina.

No que respeita à noradrenalina está descrita a sua diminuição após terapêutica com bloqueantes beta.²³

O aumento de concentração de dopamina urinária sugere-nos um aumento da sua concentração a nível renal,²⁴ que poderá ser importante como mecanismo hipotensor, tendo em conta as acções vasodilatadoras desta amina no território esplâncnico, incluindo o renal, com subsequente diminuição da renina.

Como a dopamina circula fundamentalmente sob forma de dopamina sulfato, e esta é a forma que penetra melhor nas células,²⁵ onde poderá ser metabolizada em ácido homovanílico ou em noradrenalina pela dopamina-beta-hidroxilase, seriam assim explicadas a baixa do seu metabolito, o ácido homovanílico e a diminuição de noradrenalina, concordantes com a sua elevação sob forma livre na urina.

Os efeitos dos bloqueantes beta poderiam ser explicados por diferentes mecanismos:

- Aumento de hidrólise de dopamina-SO₄ a nível renal, ou aumento da síntese de novo de dopamina a nível das terminações simpáticas renais.²⁴

- Por diminuição da actividade da dopamina-beta-hidroxilase a nível renal.²¹

- Por inibição dos enzimas que conduzem à formação de ácido homovanílico, ou sejam catecolomethyltransferase (COMT) e a monoamina oxidase (MAO).²⁶

A diminuição de noradrenalina livre urinária explicar-se-ia pela activação pela dopamina de receptores presinápticos, inibidores da libertação de noradrenalina,²⁷ desvio já referido da dopamina-SO₄ para dopamina livre, em desfavor da via dopamina-SO₄ e noradrenalina.²⁴

Este trabalho preliminar permitiu-nos, de uma pequena amostragem, calcular o número de indivíduos a estudar futuramente, de modo a obter resultados com significado estatístico, para o que será necessário estudar um número de indivíduos controlo e hipertensos lábil muito superior.

Bibliografia

- CAREY, R. M. E AYERS, C. R.: Labile hypertension. *Am. J. Med.* 1976; 61: 811.
- JULIUS, S.: Borderline hypertension. An overview in «Symposium of Hypertension». *Med. Clin. North Am.* 1977; 61: 495.
- ECKBER, D. L.: Carotid baroreflex function in young men with borderline elevation. *Circulation.* 1979; 59: 632.
- NESTEL, P.J.: Blood pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension. *Lancet* 1969; 1: 692
- JULIUS, S., ESTER, M.: Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1975; 36: 685
- CHARMERS, J.P.: Brain and models of experimental hypertension. *Circ. Research* 1975; 36: 469
- SCHER, A. M.: Carotid and aortic regulation of arterial blood pressure. *Circulation* 1977; 56: 521
- HOKFELT, B.: Sympathetic amines, renin and blood pressure. *Acta Endocrinol. Supp* 1978; 216: 67
- BHAGAT, B.O.: Possible mechanism of action of propranolol in hypertension. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27: 1968
- DURÃO, V.: Bases farmacológicas da utilização dos bloqueadores adrenérgicos beta na terapêutica da hipertensão arterial. *Acta Méd. Port.* 1979; 1: 117
- COUCELLO J., RITO, I., BORGES, A.P.: Hipertensão lábil borderline. Ensaio de triagem numa zona rural. Em publicação
- VON EULER, U.S. e FLODING, I.: A fluorimetric micromethod for differential estimation of adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol. Scand.* 1955; 33, Bupp 118
- VON EULER, U.S. e FLODING, I.: Fluorimetric dimension of noradrenaline and adrenaline in urine. *Acta Physiol. Scand.* 1955; 33 Supp 118, 57
- VON EULER, U.S. e LISHAJKO, F.: The estimation of catecholamines in urine. *Acta Physiol. Scand.* 1959; 45: 122
- COMOY, E. e BOHUON, C.: Determination differentielle des catecholamines urinaires. *Clin. Chim. Acta* 1970; 30: 191
- ANTON, A.H., SAYRE, D.F.: Distribution of metanephrines and normetanephrine in various animals and their analysis in diverse biologic material. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 1966; 153: 15
- SATO, T.L. — The quantitative determination of 3-Methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid (homovanilic acid) in urine. *J. Lab. Clin. Med.* 1965; 66: 3
- FAULKNER, W.R., KNIG, J.W.: Renal function test creatine and creatinine. In: «Fundamentals of Clinical Chemistry». Ed. Tietz, N.W. — W.B. Saunders Company. 1970 Cap. 12, 722
- PATERSON, N.: Relative constancy of 24 hour urine volume and 24 hour creatinine content. *Clin. Chim. Acta* 1961; 18: 57

20. WEIDMANN, P., KEUSCH, G., FLAMMER, J., ZIEGLER, W.H. e REUDI, F.C.: Increased ratio between changes in blood pressure and plasma norepinephrine in essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1979; 48: 727
21. CUCHE, J.L., KUCHEL, O., BARBEAU, A., HAMET, P., BOUCHER, R., GENEST, J.: Systeme nerveux adrenergique et hypertension arterielle essentielle. *L'Union Méd. Can.* 1973; 102: 812
22. DE CHAMPLAIN, J.: The sympathetic system in hypertension. *Cl. Endocrinol. Met.* 1977; 6: 633
23. ESLER, M.D. e NESTEL, P.J.: Evaluation of practolol in hypertension. Effects on sympathetic nervous system and renin responsiveness. *Br. Heart J.* 1973; 35: 469
24. VORGES, T., BUU, N.T. e KUCHEL, O.: Renal handling of free and conjugated catecholamines following surgical stress in the dog. *Am. J. Physiol.* 1978; 235: 542
25. BUU, N.T., KUCHEL, O.: The direct conversion of dopamine-3-0-sulphate to noradrenaline by dopamine-beta-hydroxylase. *Life Science* 1979; 24: 783
26. WREUN, S., HOMCY, C. e HABER, E.: Evidence for beta-adrenergic receptor regulation of membrane bound catechol-O-methyl transferase activity in myocardium. *J. Biol. Chem.* 1979; 254: 5708
27. HANDWALA, M.F.L., JANDHYALA, B.S.: The role of sympathetic nervous system in the vascular actions of dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1979; 210: 120

Pedido de Separatas: José Augusto Coucello
Instituto de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa. Portugal