

Fisiologia renal e IRA

Fisiologia renal

Cai mais doenças glomerulares > fisiologia renal > insuficiências...

Funções dos Rins

- Eliminação de produtos nitrogenados.
- Equilíbrio hídrico.
- Controle eletrolítico.
- Regulação do equilíbrio ácido-básico.
- Regulação do metabolismo ósseo.
- Hormonal
 - Vitamina D: segunda hidroxilação.
 - Eritropoietina.
 - Renina? Ninguém sabe todas as suas funções.

Anatomia renal

O fluxo sanguíneo renal vai 80% para a parte cortical e 20% para a parte medular: em casos de isquemia prolongada quem sofre mais é a medula que recebe menos sangue; em isquemia prolongada temos IR pré-renal e depois NTA (e não necrose cortical).

A) Parte cortical

Existem os glomérulos.

B) Parte medular

Existem os túbulos.

Néfrons

Existem os néfrons corticais e os justamedulares (estes são os que tem as alças que vão quase até a papila; são os mais importantes para concentração urinária/mecanismo de contra-corrente).

Função glomerular – Filtração

Corresponde principalmente à filtração.

Assim, glomerulopatia implica em alguma alteração na função de filtração (ou é quantitativa – diminui filtração; ou é qualitativa – passa a filtrar coisa que não devia; é o que ocorre na síndrome nefrótica em que temos a filtração de proteínas e há proteinúria maciça).

Função glomerular – Filtração

No tufo glomerular existe a via de entrada (arteríola aferente) e a via de saída (arteríola eferente).

A dinâmica entre essas duas arteríolas regula a pressão hidrostática do glomérulo e nos permite dizer se vai haver mais ou menos filtração.

Pressão efetiva de ultra-filtração = P hidrostática do capilar glomerular (de dentro do glomérulo para fora; regulada pela resistência das duas arteríolas; principal determinante da pressão efetiva de ultra-filtração) - P oncótica do capilar glomerular (exercida pelas proteínas para manter o líquido dentro do vaso) + P oncótica do espaço de Bowman (não existe; é igual a zero; tentaria manter o líquido no espaço de Bowman) - P hidrostática do espaço de Bowman (que é contrária à saída de líquido do glomérulo).

Função glomerular – Barreira de Filtração

Quem controla a resistência das arteríolas é o aparelho justaglomerular.

O tufo glomerular visto de fora é revestido por podócitos com seus prolongamentos: corresponde à camada mais externa de filtração (camada epitelial).

De dentro da luz capilar para fora (ao microscópio eletrônico e em corte transversal), temos:

- Camada endotelial: primeira barreira de filtração; é fenestrada; o que vai ser filtrado passa pelas fenestras; assim, para haver filtração adequada devemos ter um endotélio íntegro.
- Membrana basal glomerular: segunda barreira de filtração; não é contínua; existem alguns poros que permitem a filtração (são pequenos e tem carga negativa dentro).
- Camada epitelial ou podocitária: terceira barreira de filtração; corresponde aos podócitos vistos "de fora"; os prolongamentos se cruzam e deixam espaços chamados de fendas diafragmáticas por onde ocorre a filtração.

Membrana basal glomerular e seus poros

A MBG funciona como o perfix de limpeza... ela é cheia de furinhos... esses furinhos são revestidos de cargas negativas... assim, moléculas de cargas negativas são repelidas.

A maior parte dos poros da MBG é pequena... é uma barreira de tamanho... moléculas de raio grande não passam.

Assim, existe uma barreira de carga (filtra menos moléculas negativas) e tamanho (só passa o que tiver raio menor).

Funções dos túbulos

Devemos entender o metabolismo de reabsorção do sódio.

A excreção de sódio pelo rim se deve a diversos fatores do organismo.

A) TCP

O TCP reabsorve 70% do sódio filtrado.

Na membrana basolateral (intersticial) existe a Sódio/Potássio ATPase que gasta energia e põe sódio para fora... a concentração de sódio fica baixa dentro da célula e ativa co-transportadores da membrana luminal (um de sódio-glicose-aminoácido-fosfato que reabsorve isso tudo junto; e um de sódio-hidrogênio que troca um pelo outro).

Na acidose tubular tipo II temos uma dificuldade na regeneração do bicarbonato: em condições normais, na membrana luminal do TCP, o sódio entra na célula e sai o hidrogênio. Este se combina com o bicarbonato filtrado na luz e com a ajuda da anidrase carbônica reabsorve o bicarbonato... quando usamos diuréticos inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida), não há mais anidrase carbônica; o bicarbonato é filtrado, mas não vai mais ser reabsorvido/regenerado; sobra bicarbonato na urina; o pH urinário sobe; o pH sanguíneo vai estar ácido (acidose tubular renal tipo II; defeito na regeneração do bicarbonato)... também existe a **Síndrome de Fanconi:** na qual, além de haver acidose tubular renal, há defeito na reabsorção de glicose-aminoácido-fosfato... vai haver **glicosúria, pH urinário alto, pH sérico baixo...** em vez ter só um problema na anidrase carbônica, o TCP inteiro não funciona direito... ele não reabsorve bicarbonato, glicose, aminoácido e fosfato... a Síndrome de Fanconi acompanha diversas doenças, como a doença de Wilson.

Absorção proximal de água: ao reabsorver sódio, também reabsorvemos água... para cada sódio reabsorvido, reabsorvemos uma molécula de água... assim, não vai haver alteração na osmolaridade urinária no TCP.

B) Alça de Henle

Mecanismo de contra-corrente

Alça descendente reabsorve água.

Alça ascendente reabsorve sódio.

Como há partes diferentes reabsorvendo coisas diferentes, a alça altera a osmolaridade urinária... ela faz parte do mecanismo que concentra a urina...

Na IRC, temos poucos sintomas até as fases terminais da doença... um dos primeiros sintomas que o paciente pode apresentar é dificuldade na concentração urinária por alterações na alça (fibrose que impede mecanismo de contra-corrente adequado)... o paciente pode apresentar nictúria inicialmente.

Porção espessa da alça de Henle (ramo ascendente)

Possui o co-transportador de sódio-potássio-2-cloretos na luz... todas essas moléculas vem para dentro da célula.

Diuréticos como a furosemida bloqueiam esse co-transportador (bloqueiam o cloreto) e não reabsorvemos sódio porque o co-transportador não funciona direito.

Ele é potente porque 25% do sódio é reabsorvido aqui.

Existe uma Síndrome que imita o uso de diurético de alça... é a **Síndrome de Barter:** poliúria + hipocalemia + hipocalcemia + hiponatremia.

C) TCD

Porção inicial – semelhante à porção espessa da Alça de Henle

Há o transportador Sódio-Cloreto... local de ação dos Tiazídicos...

Esses diuréticos podem ser utilizados para o tratamento de litíase, especialmente quando há excesso de excreção de cálcio, porque eles aumentam a reabsorção do cálcio... tendem a fazer hipercalcemia e hipocalciúria...

Porção final – semelhante ao tubo coletor

Células principais: regidas pela aldosterona; ela ativa sódio-potássio ATPase na membrana basolateral; isso abre dois canais luminiais de sódio... aumenta reabsorção de sódio e secreção de potássio... importante para prova... o sódio é um dos principais determinantes da osmolaridade sérica... para evitar variações de osmolaridade plasmática no hiperaldosteronismo, o paciente bebe mais água ou o ADH reabsorve mais água... assim, o paciente tem o intravascular aumentado, o que promove hipertensão.

Células intercaladas: secretam hidrogênio.

D) Tubo coletor e túbulo distal final

Células principais: secreção de potássio e reabsorção de sódio.

Células intercaladas: grandes responsáveis pela acidificação urinária... o pH urinário é ácido naturalmente... existe uma bomba de hidrogênio/prótons que secreta hidrogênio para a luz do túbulo... no túbulo proximal há secreção de NH₃ que se encontra com o H⁺ no túbulo coletor e forma o NH₄... isso retira boa quantidade de H⁺ do tubo coletor que entende que há pouco ácido e faz a sua bomba de prótons funcionar mais... toda vez que a célula principal reabsorve sódio, há secreção de um potássio pela célula principal ou secreção de um H⁺ pela célula intercalada... se há mais aldosterona reabsorvemos mais sódio e secretamos mais potássio e H⁺.

Hiperaldosteronismo

Aumento da pressão + hipocalemia + alcalose sérica.

Pode ser causa de alcalose metabólica resistente ao cloro (as alcaloses podem ser sensíveis ou resistentes ao cloro).

Hipoaldosteronismo (Insuficiência de Adrenal)

Hipoaldosteronismo hiporreninêmico que acontece nos diabéticos, por exemplo.

Não há reabsorção de sódio e secreção de potássio pela célula principal e de hidrogênio pela célula intercalada.

Taquicardia reflexa + hipotensão postural + hipercalemia + acidose metabólica + pH urinário alcalino.

Corresponde à **Acidose Tubular Renal tipo IV**.

Observação

Acidose Tubular Renal tipo I: mais frequente em adultos; defeito na bomba de hidrogênio da célula intercalada; ela não secreta H⁺; urina alcalina; acidose metabólica.

Existem 3 acidoses tubulares renais... tipo I (defeito na bomba de hidrogênio da célula intercalada); tipo II (não ocorre regeneração do bicarbonato); tipo IV (hipoaldosteronismo).

Absorção de água no tubo coletor e no distal final

A inserção de aquaporinas que fazem reabsorver água independente do sódio depende da secreção de ADH.

Diabete insipidus (pode ser nefrogênico ou não): não há ADH; não há inserção de aquaporinas; há mais água na luz do túbulo; Osm urinária e densidade urinária ficam baixas; a concentração sérica de sódio aumenta/hipernatremia; isso intensifica sensação de sede para evitar variação de osmolaridade (polidipsia).

Quem faz o ajuste fino do sódio são as porções distais do néfron...

Não podemos ter acúmulo e nem depleção de sódio... num dia que comemos mais sódio, excretamos mais...

IRA

Queda abrupta da função renal em horas ou dias; com espectro clínico variando de assintomática até uremia franca; e o tratamento pode variar de observação até o suporte dialítico.

Causas de IRA (falência renal)

A) Pré-renal

- Diminuição do débito cardíaco.
- Hipovolemia: absoluta ou relativa.

B) Renais

- Doenças vasculares: trombose de veia renal.
- Glomerulonefrites.
- Nefrite intersticial aguda.
- **Necrose tubular aguda: que pode ter causa isquêmica; tóxica; por pigmentos.**
- Oclusão intra-tubular: pelo aumento do uso de drogas como metotrexato e aciclovir.
- Necrose cortical bilateral.

C) Pós-renais

As porcentagens de causas de IRA variam de acordo com o momento do diagnóstico... pacientes já internados que evoluíram com IRA? Aumenta as causas renais por conta da NTA... os pacientes que chegam na admissão com IRA tem como causa principal de IRA a pré-renal (por desidratação; vômitos e diarreia).

A) IRA pré-renal

Desidratação; hemorragias; sepse; ICC; grande queimado; hepatopata; síndrome nefrótica conduzem à hipovolemia (absoluta ou relativa) → hipovolemia → queda da perfusão renal → a pressão hidrostática intraglomerular diminui → diminui a filtração → IRA.

O parênquima renal ainda se mantém íntegro... é o grande divisor de águas entre IRA pré-renal e renal... na pré-renal, há apenas um déficit de filtração, mas a reabsorção tubular está íntegra (as células não foram agredidas)...

- Potencialmente reversível: a célula ainda está íntegra.
- Pode evoluir para NTA: se não retiramos o fator agressor (compensar o paciente com ICC; hidratar o desidratado).

Laboratório

- Relação uréia / creatinina plasmática = 40:1

A célula tubular está íntegra... o túbulo entende que há deficiência de perfusão e reabsorve sódio e água...

Quando faz isso reabsorve mais uréia... assim, a relação U/Cr se eleva...

- Sódio plasmático

Pode variar.

- Sódio urinário

O rim entende que há perfusão baixa e que precisa restabelecer o volume intra-vascular... há reabsorção de sódio e água... e o sódio urinário fica baixo..

- Fração de excreção de sódio

Na excretado / Na filtrado...

Por mais que filtremos menos pelo acometimento renal... iremos excretar muito pouco porque o rim vai reabsorver tudo que pode.

- Osmolaridade urinária

Alta... ele excreta tudo que pode em pouca quantidade de água porque está reabsorvendo muito.

Tratamento

- Hidratação.
- Correção da causa base.
- Correção das alterações metabólicas decorrentes.
- Terapia renal substitutiva - TRS (raramente necessária).

B) IRA renal (ou intrínseca)

Causas

- Vascular: estenose de artéria renal.
- Tubular: drogas (anfotericina B; AINH; aminoglicosídeos; cisplatina).
- Glomerular: glomerulonefrites; vasculite anca-mediadas.
- Intersticiais: drogas; linfomas e infecção.

Tratamento: direcionado à causa de base + suporte clínico/dialítico.

NTA por isquemia

Queda de oxigênio leva a alterações vasculares e tubulares... a diminuição de oxigênio acomete mais a parte tubular (recebe menos sangue naturalmente).

A) Alterações vasculares

O vaso responde muito à vasoconstrição e pouco à vasodilatação... vai pouco oxigênio para o tecido...

Há lesão estrutural da célula endotelial... aumento da adesão de leucócitos no endotélio...

B) Alterações tubulares

Quebra do citoesqueleto

Note: IRA oligúrica tem pior prognóstico - há mais obstrução tubular e menos urina... há mais necrose e apoptose com restos de células indo para dentro do túbulo e impedindo a saída de urina...

Padrão laboratorial das formas de IRA

	IRA pré-renal	NTA
Na urinário	< 20 mEq/L	>40 mEq/L A sódio-potássio ATPase da membrana baso lateral do TCP vai para a luz e não reabsorve sódio direito.
Osmolaridade urinária	>500 mOsm/L	<350 mOsm/L A célula tubular não atua direito... o rim não consegue fazer a concentração urinária normal... o mecanismo de contracorrente é prejudicado porque fica medula que está sendo pouco oxigenada... pode ser que saia uma gota de urina, mas ela vai estar pouco concentrada... observe que o sódio urinário vai estar alto e isso não significa que a osmolaridade deve estar alta... a Osm não tem relação só com o volume urinário...
FE de sódio	<1%	>1% Tem gente que usa >3% para deixar mais específico.
U/Cr plasmática	>40	<7 o déficit de filtração é maior na IRA renal... aumentam muito os dois... tanto uréia quanto creatinina...
Sedimento urinário	Cilindros Hialinos	Cilindros granulosos ou pigmentares dependendo da causa...

Observação...

FE de Na só é funcional se o indivíduo não fez uso de diurético... do contrário, o exame fica falso.

Podemos utilizar a FE de uréia:

- IRA pré-renal: FE<35%.
- IRA renal (NTA): FE>35%.

Aumenta mais a uréia na pré-renal porque ela é reabsorvida junto com sódio e a água.

Vamos falar das principais causas de IRA intrínseca (renal)...

NTA por aminoglicosídeo

Uma das principais drogas associadas à NTA... os indivíduos precisam de 7-10 dias de uso para desenvolver a lesão.

Injúria direta (o fármaco é endocitado pelo TCP).

IRA não-oligúrica; hipocalemia e hipomagnesemia.

Perda de potássio e de magnésio (como ocorre na anfo B; leptospirose; nefrite alérgica) → devido à lesão tubular... acometimento importante do TCP → há mais sódio na luz do túbulo → na porção final, a aldosterona reabsorve mais sódio e secreta mais potássio → hipocalemia.

Tratamento = suspensão da droga = regeneração tubular progressiva.

Doença é auto-limitada.

NTA por contraste iodado (cateterismo; tomografia)

Fatores de risco:

- Desidratação.
- Diabéticos.
- Mieloma múltiplo.
- Idosos.
- Nefropatas crônicos.

IRA depois de 48 horas do exame; costuma ser revertida com até 2 semanas de evolução.

Nefropatia do contraste demora para se instalar... guarde isso... eles colocam pct que fez cateterismo tendo IRA depois de 2 horas... com certeza não foi pelo contraste...

Profilaxia da IRA por contraste iodado:

- Uso criterioso dos exames contrastados.
- Hidratação com salina isotônica... tem que ser soro 0,9% e não soro ao meio.
- Uso VO de N-acetil-cisteína 1200 mg 12/12 h.
- Uso de contraste iso-osmolar... não é custo-efetivo... é muito caro para ter sucesso em poucas pessoas... considere em pacientes de alto risco...
- Evitar exames adicionais ao exame principal.
- Solução bicarbonatada... assim como a cisteína, age na ação dos radicais livres...

Leptospirose

Síndrome febril aguda de acometimento sistêmico causada pela espiroqueta *Leptospira interrogans*.

Síndrome de Weil: caracterizada por lesão hepatocelular; hemorragia pulmonar e IRA; com letalidade de 30-40% (associada à lesão pulmonar; e não à lesão renal porque a IRA é mais branda).

Síndrome de Weil e IRA

Capilarite: edema renal e formação de petéquias corticais.

Nefrite túbulo intersticial aguda: é o mais frequente... com:

Disfunção das células tubulares do túbulo proximal... por isso o potássio fica baixo... quem faz isso:

Toxina GLP → inibição da sódio-potássio ATPase do TCP... gera:

Prejuízo na reabsorção tubular de sódio.

Clínica

- IRA não-oligúrica (65%).
- IRA oligúrica (35%).

Tratamento

- Medidas de suporte.
- Hidratação venosa.
- Diálise precoce.
- ATBterapia? A maior parte dos centros usa ATB com penicilina cristalina... não existe estudo definitivo.

Causas de IRA com hipocalcemia

- Leptospirose.
- Aminoglicosídeo.
- Anfotericina B.
- Nefrite intersticial alérgica.

Acometem TCP → mais sódio chega ao TCD e TC → reabsorve mais sódio e secreta mais potássio...

Nefrite intersticial aguda fármaco-induzida (alérgica)

Drogas mais implicadas: AAS; AINES; Sulfas; Penicilinas; Tiazídicos; Furosemida; Fluorquinolonas; Vancomicina.

Clínica: febre; rash cutâneo; eosinofilia; eosinofília (muito importante) e cilindros piocitários.

Eosinofília: é bem característico, mas não patognomônico; Churg-Strauss pode cursar com eosinofília.

Tratamento: suporte clínico; suspensão da droga; corticóide? (a maior parte dos hospitais usa).

Necrose cortical aguda

Foi frequente na década de 60... por causa de IRA obstétrica... hoje, com a melhor assistência ao parto, vemos muito menos.

Causas: DPP; aborto retido; HELLP; Síndrome hemolítico-urêmica; sepse grave; envenenamento por cobra (cascavel e jararaca).

Prognóstico: potencialmente grave; pode evoluir para anúria e dependência de diálise (IRC).

Observação - Envenenamento por animais

Picada da cascavel ou crotalis: não há lesão local proeminente; é uma toxina neurotóxica → fáscties de miastenia com queda de pálpebras; evolui com IRA grave (mais grave do que a IRA da Botrops/jararaca); faça soro antiofídico e hidratação.

Picada da jararaca ou Botrops: o veneno é menos nefrotóxico; na picada formam-se lesões bolhosas e grandes; o acometimento local é maior.

Aarana que causa lesão renal - Loxoceles (marrom) - é uma aranha pequena que fica em armário e sapatos; Taturana ou Lonomia; Abelhas africanas (agressivas; fabricam mel) e européias (pouco agressivas; não fabricam mel) - é o veneno mais tóxico de todos.

Rabdomiólise

Causas: politrauma; síndrome compartimental; hipertermia maligna; hipocalcemia grave; intoxicações exógenas.

Clínica

- IRA oligoanúrica.
- Mioglobínúria.
- Hipercalemia grave ($K > 6,5$ mEq/L).

Prevenção

- Hidratação venosa.
- Manitol a 10%.
- Alcalinização urinária.

Trombose de veia renal

- Pode dar IRA quando é bilateral.
- Acomete crianças pequenas e lactentes (desidratação grave).
- Hipercoagulabilidade: síndrome nefrótica... principalmente membranosa que é a que mais cursa com fenômenos tromboembólicos.
- Clínica: febre; lombalgia; hematúria e proteinúria significativa.
- USG: rins aumentados de tamanho. Doppler faz diagnóstico melhor.

Ateroembolismo por colesterol

- Acomete indivíduos idosos com doença aterosclerótica que sofreram algum procedimento intravascular ou trauma torácico fechado.
- Atinge arteríolas e capilares glomerulares... pode alcançar a periferia (com livedo).
- Clínica: IRA oligúrica; febre; eosinofilia; livedo reticular; perda definitiva da função renal pode acontecer.
- Biópsia renal: fissuras biconvexas vasculares.

Consome complemento: cai C3.

C) IRA Pós-renal (obstrutivas)

Intra-ureteral.

Extra-ureteral.

Vésico-prostática.

Causas comuns: **hiperplasia prostática**; cálculos e tumores (pelve congelada por tumores ginecológicos).

Patogenia: Resistência dos túbulos aumenta → dilatação pelve, cálices → queda da TFG.

Diagnóstico: US e TC = dilatação.

USG na IRA

Pode ser absolutamente normal.

Tratamento conservador da IRA

Controle dos distúrbios hidroeletrólíticos.

Correção da anemia e de sangramentos.

Otimização da volemia.

Nutrição adequada: evitar BN negativo... antes reduzia-se a quantidade de proteínas dada (utilizando o mesmo raciocínio de IRC)... mas, hoje sabemos que o paciente é hipercatabólico e não podemos restringir as proteínas...

Manutenção do clearance residual:

- Correção da dose de ATB de clearance.
- Evitar drogas nefrotóxicas.

Estímulo de diurese - Usar furosemida em quem tem IRA oligúrica?

Quem tem IRA oligúrica tem pior PX. Mas, quem tem IRA oligúrica que virou não-oligúrica pela administração de diurético não tem PX melhor.

Furosemida não altera a mortalidade.

O fato de o cara passar a urinar um pouco mais não significa que ele vai ter uma mortalidade menor.

Então, por que fazer isso?

Porque o manejo de volume fica mais fácil.

Esse paciente normalmente é grave... está na UTI... usa NPT; droga vasoativa; recebe 5-6 litros por dia...se ele urinar, manejamos ele mais facilmente.

Antigamente, acreditava-se que o diurético retardaria o início da diálise... mas isso não é comprovado.

Como usar diurético? Dá 2 ampolas de Lasix → Não respondeu? Não enfia diurético porque ele não vai responder... o cidadão que responde, o faz com doses baixas (40-80mg). Ainda assim, tem gente que dá 4 dias... 5 dias... 2 meses... de Furosemida... o paciente não vai urinar e vai ficar surdo.

Quando usar manitol e não furosemida?

Pré-op de icterícia obstrutiva; cirúrgica aórtica; IRA para mioglobinúria; transplante renal.

Ele tem papel preventivo.

Estímulo da diurese

Não utilizar dopamina; peptídeos natriuréticos; entre outros.

Vasodilatadores na IRA

Bloqueadores de canal de cálcio (verapamil e diltiazem)... também não utilizar...

Fatores de crescimento na IRA

IGF-1; HGF; EGF... não usar...

Indicações de diálise

- Hiperpotassemia com alterações ECG ou refratária ao tratamento.
- Hipervolemia.
- Uremia.
- Acidose metabólica refratária.
- Outras indicações: hipo e hipernatremia; hipercalcemia; hipermagnesemia; insuficiência cardíaca refratária; hipotermia e intoxicação exógena.

Métodos de substituição renal na IRA

Na IRA utilizamos mais hemodiálise do que diálise peritoneal.

A) Intermitente

DPI – diálise peritoneal intermitente.

HD – hemodiálise.

UF – ultrafiltração.

B) Contínuos

DPC – diálise peritoneal contínua.

SCUF – ultrafiltração lenta contínua.

CAVH / CVVH – hemofiltração.

CAVHD / CVVHD – hemodiálise de fluxo lento.

CAVHDF / CVVHDF: hemodiafiltração.

Intermitente ou contínuo?

Acredita-se que os métodos contínuos são melhores para pacientes graves porque instabilizam menos do ponto de vista hemodinâmico. Assim, deveriam ter uma sobrevida maior. Entretanto, não foi nada provado ainda. Problema com método contínuo? Muito mais caro... equipamento é diferente...

Na prática... tanto faz um ou outro...