

 MEDCEL | AFYA EDUCACIONAL

EXTENSIVO

CLÍNICA MÉDICA
Nefrología



Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

E-BOOK

ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

Quais são as funções essenciais dos rins? Como funcionam os túbulos renais?

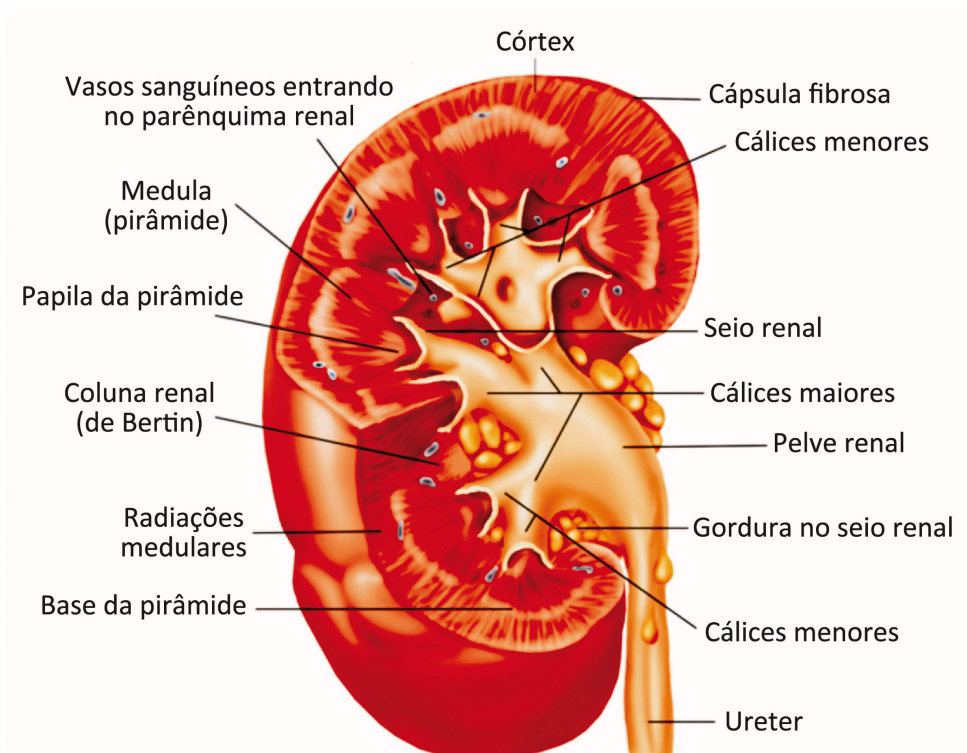
1.1 INTRODUÇÃO

Os seres humanos possuem dois rins. Cada rim adulto tem, em média, de 11 a 13 cm e pesa aproximadamente 150 g. Eles estão localizados no retroperitônio; o direito costuma ser mais caudal e um pouco menor do que o esquerdo, em razão do espaço ocupado pelo fígado no hipocôndrio direito (Figura 1.3). Na porção central do rim, chegam os nervos e vasos renais; essa área é conhecida como hilo renal. O parênquima renal, responsável pela formação da urina, é constituído por duas camadas: a cortical, mais externa, e a medular, mais interna. O córtex constitui-se de glomérulos e túbulos contorcidos proximais e distais. Na camada medular, encontramos as alças de Henle e os ductos coletores, os quais se abrem nas papilas dos cálices menores. Após ser formada no parênquima renal, a urina drena para uma rede de cavidades: cálices renais menores, cálices renais maiores e pelve renal (Figura 1.2). Envolvendo o rim, encontra-se a cápsula renal, a qual é circundada pela gordura perirrenal, denominada fásia de Gerota. A gordura perirrenal, localizada entre o rim e a fásia renal, é a responsável pela visualização radiológica da silhueta renal.

Figura 1.1 - Formação das estruturas renais e a geração da urina

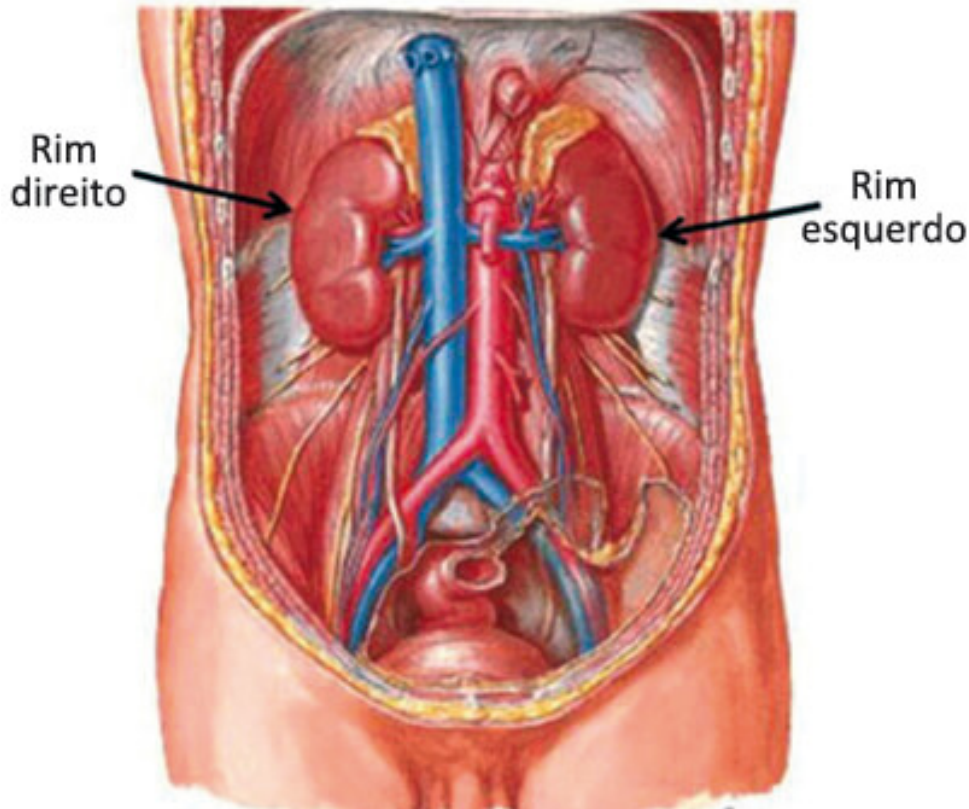
Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 1.2 - Anatomia renal



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

Figura 1.3 - Rins in situ (vista anterior)



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

A função primordial dos rins é filtrar os produtos da degradação metabólica, o excesso de sódio e a água do sangue, além de auxiliar a sua eliminação do organismo. Os rins também exercem papel na regulação da pressão arterial e na produção de eritrócitos (glóbulos vermelhos).

1. Principais funções dos rins para a homeostase:
 - a) Manutenção da volemia e da osmolaridade do fluido extracelular;
 - b) Regulação das concentrações de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , HCO_3^- , fosfato e outros íons;
 - c) Excreção de produtos derivados do metabolismo: ureia, creatinina, ácido úrico;
 - d) Manutenção do equilíbrio acidobásico;
 - e) Eliminação de drogas e toxinas exógenas;
 - f) Participação no sistema endócrino: produção de renina, eritropoetina, 1,25-diidroxicolecalciferol (vitamina D3 ativa), prostaglandinas e cininas.

A diminuição do tamanho renal está associada, principalmente, à nefropatia crônica.

1.2 NÉFRONS

Cada rim possui cerca de 1 milhão de néfrons (Figura 1.4). O néfron é a unidade funcional do rim, e a estrutura de cada um é constituída pela cápsula de Bowman, pelo glomérulo (contendo o tufo glomerular), pelo túbulo proximal, pela alça de Henle (ou alça néfrica), dividida em porção descendente e ascendente, e pelo túbulo distal, este último com continuidade com os ductos coletores, formando o sistema coletor. Cada segmento é responsável pela absorção de diferentes elementos (Figura 1.5). Há três tipos de néfron, conforme a posição que ocupam no córtex: superficial, mesocortical e justamedular.

Convém lembrar que o néfron é formado por: cápsula de Bowman, glomérulo, túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal e ductos coletores.

O néfron responde pelos dois principais processos que envolvem a formação da urina: a produção do filtrado glomerular e o processamento desse filtrado em seu sistema tubular. As principais funções de cada segmento do néfron estão resumidas no Quadro 1.1. O Quadro 1.2 sumariza a quantidade filtrada e reabsorvida de diversas substâncias pelos rins, em 24 horas.

Figura 1.4 - Néfron

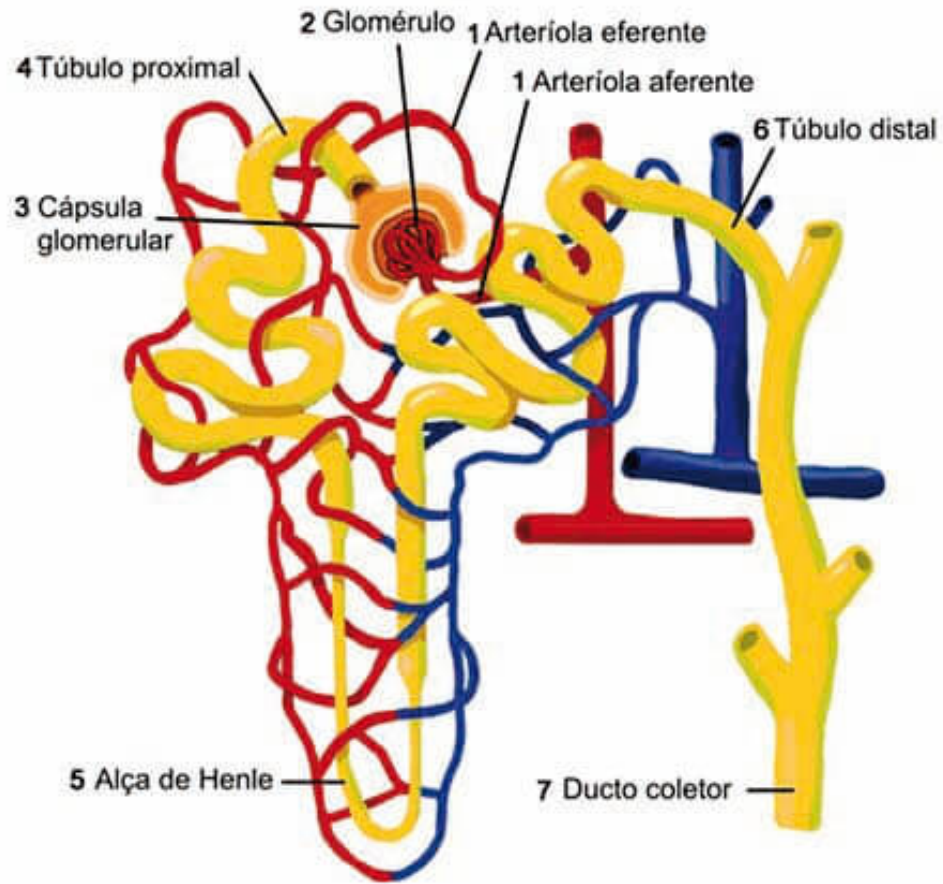
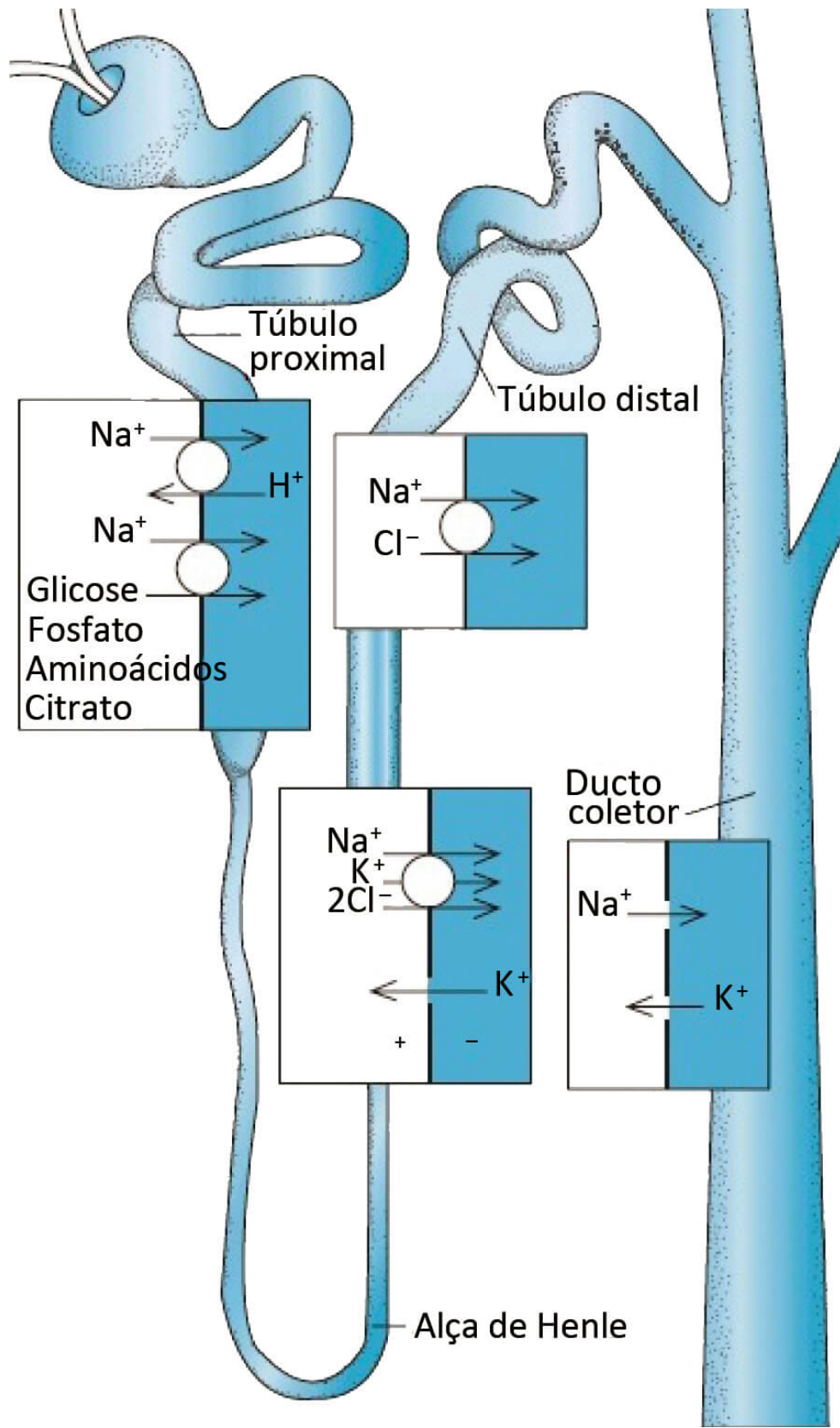


Figura 1.5 - Reabsorção de eletrólitos, conforme o segmento do néfron



Quadro 1.1 - Segmentos do néfron e suas principais funções

Segmentos	Funções principais
Glomérulo	Formação do ultrafiltrado do plasma
	60 a 70% do filtrado absorvido
	Produção de amônia
	Secreção de H ⁺
Túbulo proximal	Reabsorção de sódio e 90% de bicarbonato
	Secreção de drogas e toxinas
	Permeabilidade à água (reabsorção passiva)
	Disfunção hereditária ou adquirida leva à síndrome de Fanconi
	Qualquer doença que afete essa região causa desequilíbrio hidroeletrolítico importante
	Reabsorção de, aproximadamente, 100% de glicose, vitaminas e aminoácidos
Alça de Henle	Reabsorção de 25 a 35% do NaCl filtrado
	Segmento descendente: passagem passiva da água para o interstício hipertônico
	Segmento ascendente: impermeabilidade à água, mas permeabilidade ao sódio e ao cloro
	Importância na manutenção do sistema de contracorrente (essencial para concentrar a urina)

Segmentos	Funções principais
	Reabsorção de 5% do NaCl filtrado
Túbulo distal	Impermeabilidade à água
	Importância na regulação do Ca ⁺⁺ e do magnésio
	Região de transição
Túbulo conector	Envolvimento na secreção de potássio e H ⁺
	Regulação por mineralocorticoides
	Reabsorção de Na ⁺ e excreção de K ⁺ sob influência da aldosterona
	Importância no equilíbrio acidobásico (pode secretar H ⁺ ou bicarbonato)
Ducto coletor	Reabsorção de água na presença da vasopressina (ADH)
	Local final de modificação da urina
	Mecanismo de contracorrente com a ureia

Quadro 1.2 - Sumário de reabsorção renal em 24 horas

Substâncias	Filtrações/dia	Excreções/dia	Reabsorção
Água	180 L	0,5 a 3 L	98 a 99%
Sódio	26.000 mEq	100 a 250 mEq	> 99%
Cloro	21.000 mEq	100 a 250 mEq	99%
Bicarbonato	4.500 mEq	0	≈100%
Potássio	800 mEq	40 a 120 mEq	80 a 95%
Ureia	54 g	27 a 32 g	40 a 50%

1.3 VASCULARIZAÇÃO

Os rins recebem cerca de 20 a 25% do débito cardíaco pelas artérias renais (ramos da aorta), e o córtex renal, cerca de 85 a 90% do fluxo total. Depois de entrar no seio renal, a artéria renal finalmente se divide em artérias interlobares, as quais se estendem para o córtex

no espaço entre a parede da pelve (ou cálice) e o tecido cortical adjacente. Na junção entre o córtex e a medula, as artérias dividem-se e passam para as artérias arqueadas, que também se ramificam. As artérias arqueadas, por sua vez, dão origem às artérias corticais interlobulares, as quais ascendem radialmente por meio do córtex (Figuras 1.6 e 1.7). As arteríolas eferentes, responsáveis pela drenagem, saem do glomérulo e formam uma complexa rede microvascular peritubular. A circulação renal apresenta uma característica única: duas redes capilares em série, em um mesmo órgão – rede capilar e rede peritubular.

Figura 1.6 - Vasculatura renal

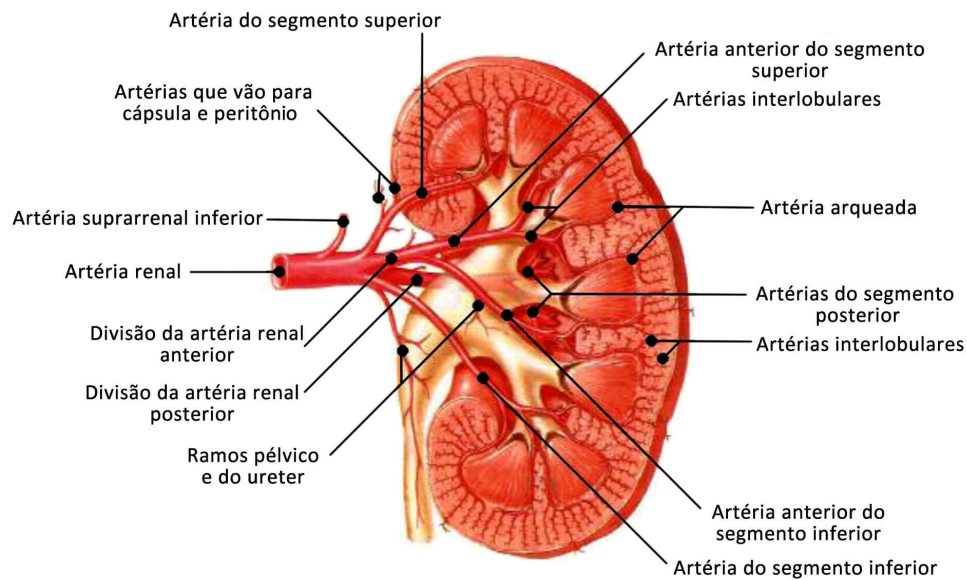
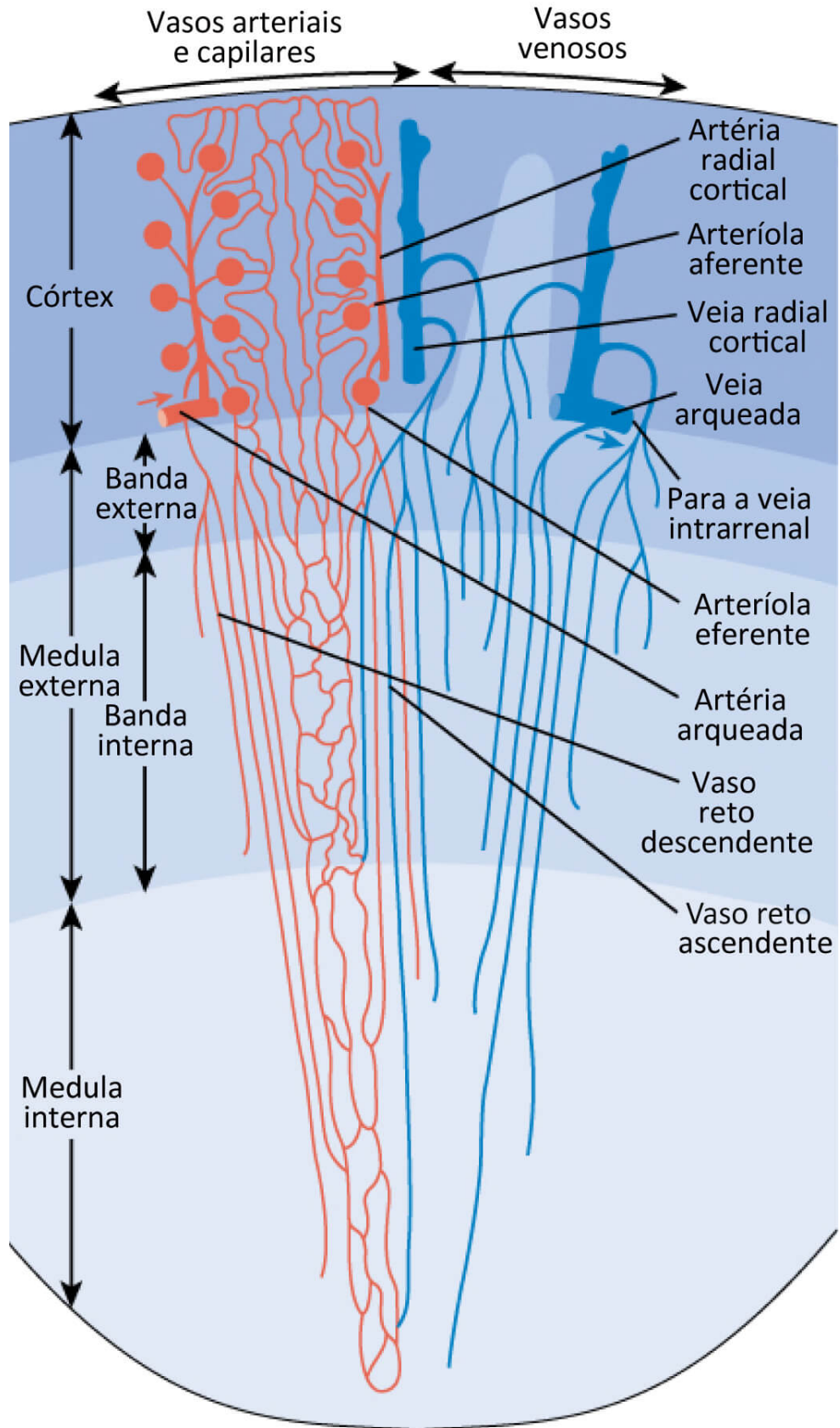


Figura 1.7 - Microvasculatura do rim



#IMPORTANTE

Uma propriedade importante da fisiologia renal é a capacidade de manter o fluxo sanguíneo renal (cerca de 600 mL/min/1,72 m²) e a taxa de filtração glomerular constantes, mesmo com ampla variação na pressão de perfusão.

Isso, em parte, é explicado pelo reflexo miogênico da vascularização renal, em que a diminuição de perfusão instantaneamente leva à vasodilatação, e o aumento da perfusão, à vasoconstrição renal. Dessa forma, é possível manter adequada perfusão sanguínea renal até uma pressão arterial sistólica de 80 mmHg. Quando a pressão arterial sistólica cai abaixo desse limite, o mecanismo de autorregulação renal não é mais capaz de manter o fluxo sanguíneo renal e a perfusão cai, predispondo à isquemia renal. Se a isquemia é mantida, a lesão renal pode agravar-se e resultar em necrose tubular aguda. Em algumas situações, como na idade avançada e na doença renal crônica, esse mecanismo de autorregulação é anormal, de forma que reduções mais sutis na pressão arterial já podem resultar em isquemia renal. As substâncias que regulam a filtração glomerular são angiotensina II e hormônio antidiurético, que promovem a contração das células mesangiais e reduzem a permeabilidade glomerular e a área filtrante; a endotelina-1 e o bloqueio do óxido nítrico diminuem a permeabilidade glomerular; o fator atrial natriurético eleva o fluxo plasmático glomerular e os glicocorticoides aumentam o fluxo plasmático glomerular.

#IMPORTANTE

Em razão da ausência de anastomoses entre as múltiplas divisões da artéria renal, a obstrução de uma dessas divisões ocasiona isquemia parcial do rim.

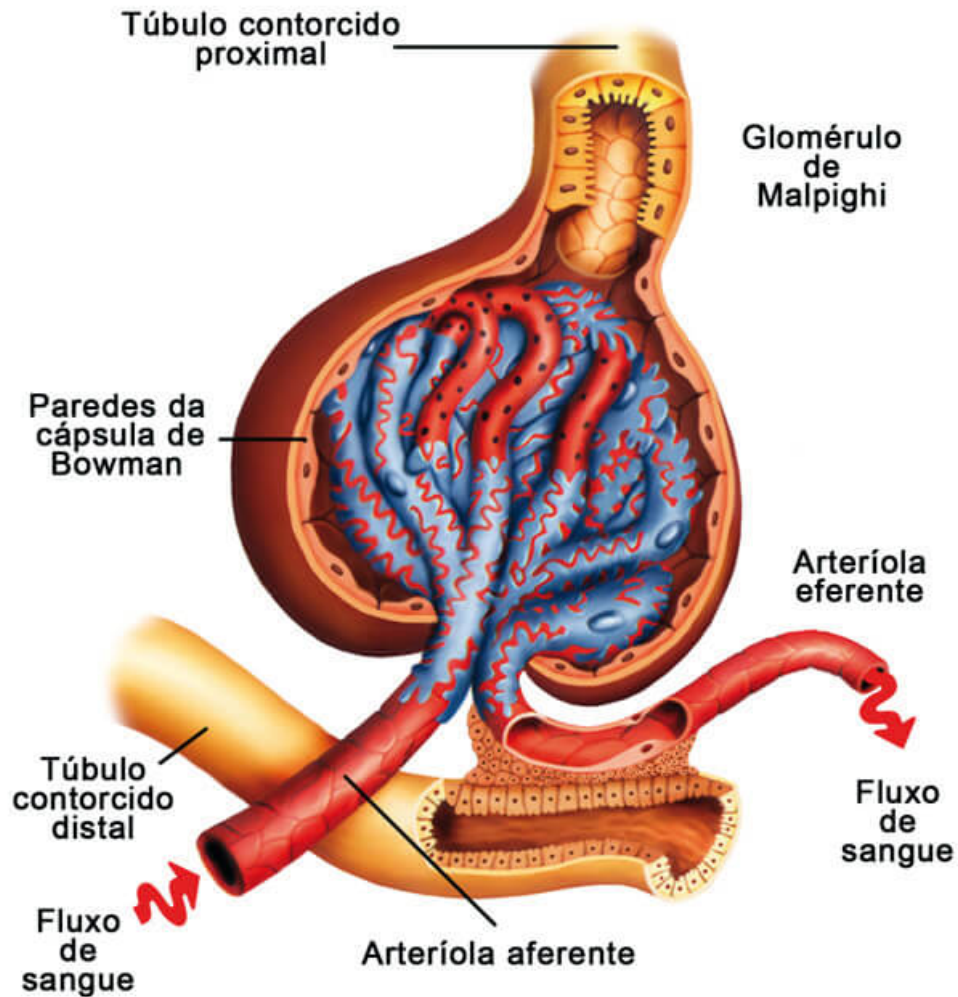
1.4 GLOMÉRULO

#IMPORTANTE

O glomérulo é a porção do néfron responsável pela produção de um ultrafiltrado a partir do plasma; é formado pelo tufo de capilares especializados, ligado ao mesângio, e pela cápsula de Bowman. Os capilares e o mesângio são revestidos por células epiteliais (podócitos), formando o epitélio visceral da cápsula de Bowman.

A arteríola aferente origina uma série de alças capilares, que se enovelam para formar o tufo glomerular. Após se enovelarem, essas alças confluem para formar a arteríola eferente, que deixa o glomérulo (Figura 1.8).

Figura 1.8 - Estrutura glomerular



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

O tufo glomerular é formado por 3 estruturas, relacionadas a seguir.

1.4.1 Células especializadas

Quadro 1.3 - Tipos de célula especializada

Células endoteliais	Formam o lúmen do capilar glomerular
Células mesangiais	Localizam-se na região centrolobular do glomérulo
Células epiteliais viscerais	Situam-se no revestimento externo dos capilares glomerulares
Células epiteliais parietais	Revestem a cápsula de Bowman

1.4.2 Membrana basal

A Membrana Basal Glomerular (MBG) é a única estrutura contínua que separa o sangue glomerular do espaço de Bowman. Funciona como esqueleto do tufo glomerular e forma a barreira de filtração entre o sangue e o espaço urinário. É sintetizada pelos podócitos e pelas células endoteliais e constituída por colágenos tipos IV e V, laminina, sulfato de heparan (proteoglicanos) e entactina.

O principal constituinte é o colágeno tipo IV; entretanto, o sulfato de heparan é o responsável pela carga negativa que caracteriza a MBG. O colágeno tipo IV é o alvo antigênico na doença de Goodpasture, enquanto mutações dos genes das cadeias alfa-3, alfa-4 e alfa-5, desse colágeno, são responsáveis pela síndrome de Alport.

A constituição da MBG permite que ela funcione como um filtro, sendo permeável a pequenas substâncias (filtração dita tamanho-seletiva) e com carga iônica positiva (filtração dita íon-seletiva). O principal constituinte é o colágeno tipo IV.

1.4.3 Mesângio

Nos espaços entre as alças capilares glomerulares, existe um tecido conjuntivo de sustentação denominado mesângio, que também apresenta um tipo celular: a célula mesangial. Assim, todo o tufo glomerular está, na verdade, submerso em uma matriz denominada mesangial, que forma uma rede de suporte. As células mesangiais têm localização peculiar, há pontos em que a lâmina basal não

envolve toda a circunferência de um só capilar, tornando-se comum a dois ou mais capilares, e é nesse espaço que se localizam as células mesangiais.

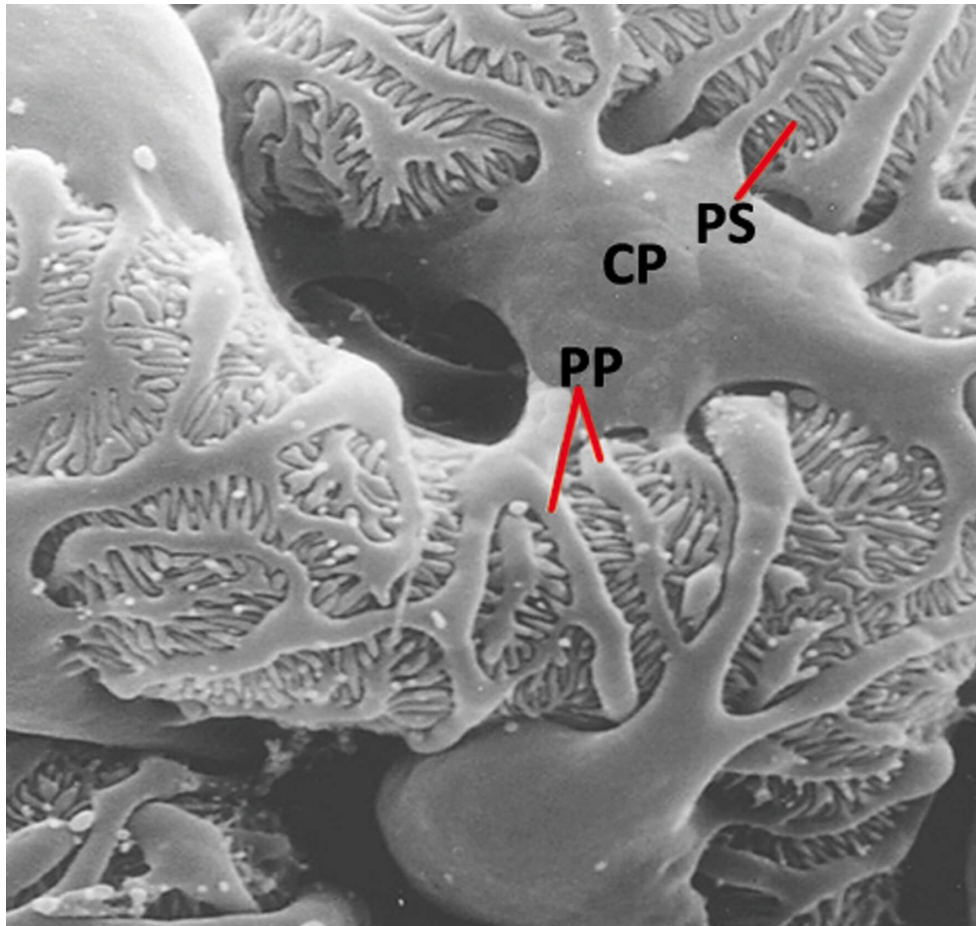
A nefropatia por IgA é uma doença glomerular comum, caracterizada por hematúria recorrente, frequentemente seguida de um quadro infeccioso. As imunoglobulinas A são depositadas no mesângio glomerular.

Quadro 1.4 - Folhetos da cápsula de Bowman

Folheto interno (visceral)	Aderido às alças glomerulares
	Sem camada celular contínua
Folheto externo (parietal)	Formado pelos podócitos (células altamente diferenciadas)
	Forma uma espécie de cálice, constituído por epitélio simples pavimentado, apoiado em uma membrana basal
	Há camada celular contínua

Os prolongamentos, ao se cruzarem, delimitam importantes espaços alongados - as fendas de filtração. Como as células endoteliais são fenestradas e o folheto visceral da cápsula de Bowman apresenta fendas de filtração, percebe-se que a única estrutura contínua que separa o sangue glomerular do espaço de Bowman é a membrana basal das alças glomerulares.

Figura 1.9 - Microscopia eletrônica de um glomérulo mostrando alça capilar envolvida pelos prolongamentos podocitários primários e secundários



Legenda: Corpo celular Podocitário (CP); Prolongamento Primário (PP); Prolongamento Secundário (PS).

Fonte: adaptado de National institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Em um indivíduo de 70 kg, os rins produzem 180 L/d de filtrado glomerular, um processo conhecido como ultrafiltração, o que constitui o passo inicial para a formação de urina.

A força que move o fluido dos capilares glomerulares para o espaço de Bowman é derivada da força hidráulica do coração.

Cada glomérulo tem taxa de filtração em torno de 60 a 120 mL/min, que é muito maior do que a de outros capilares do corpo. A taxa de filtração depende da:

- a) Pressão de ultrafiltração;
- b) Pressão oncótica do sangue;
- c) Área de superfície dos capilares;
- d) Permeabilidade do capilar (propriedade intrínseca).

A Tabela 1.1 compara as pressões glomerulares às de outros tecidos.

Tabela 1.1 - Pressões glomerulares comparadas a outros tecidos

Pressão de ultrafiltração		Glomérulo	
Pressões	Músculo esquelético	Arteriola aferente	Arteriola eferente
Hidráulica capilar	17,3	46	45
Interstício	3	10	10
Gradiente médio	20,3	36	35
Oncótica capilar	28	23	35
Interstício	8	0	0
Gradiente médio	20	23	35
Gradiente médio favorecendo a filtração	$20,3 - 20 = +0,3$	$36 - 23 = +13$	$35 - 35 = 0$

No capilar glomerular, a pressão hidráulica é antagonizada pela pressão oncótica, a qual, no início do capilar glomerular, é 20 mmHg, igual à da artéria renal. À medida que sai água desse capilar, aumenta a concentração de proteína intracapilar, traduzindo-se por pressão oncótica mais elevada. Já a pressão hidráulica no início é a própria pressão arterial. Ao longo da arteriola aferente (que atua como resistor), ocorre queda da pressão hidráulica. A fórmula que define a ultrafiltração glomerular é:

Fórmula 1.1 - Ultrafiltração glomerular

$$P_{\text{euf}} = \Delta P - \pi_{\text{CG}}$$

$$\Delta P = P_{\text{CG}} - P_{\text{EB}}$$

Legenda: pressão efetiva de ultrafiltração (P_{euf}); pressão hidráulica intraglomerular (P_{CG}); pressão hidráulica no espaço de Bowman (P_{EB}); pressão oncótica no interior do capilar glomerular (π_{CG}).

Como o ultrafiltrado praticamente não tem proteínas em circunstâncias normais, a pressão oncótica não interfere nele. Isso, em parte, explica algumas situações nas quais a taxa de filtração glomerular pode ser afetada:

- a) Mieloma múltiplo: há crescente quantidade de proteínas no ultrafiltrado (proteínas de Bence-Jones);
- b) Obstrução ureteral: ocasiona aumento retrógrado de pressão até a cápsula de Bowman;
- c) Hipotensão e choque: reduzem a pressão hidráulica, que move o sangue nos capilares glomerulares.

1.5 APARELHO JUSTAGLOMERULAR

Figura 1.10 - Aparelho justaglomerular

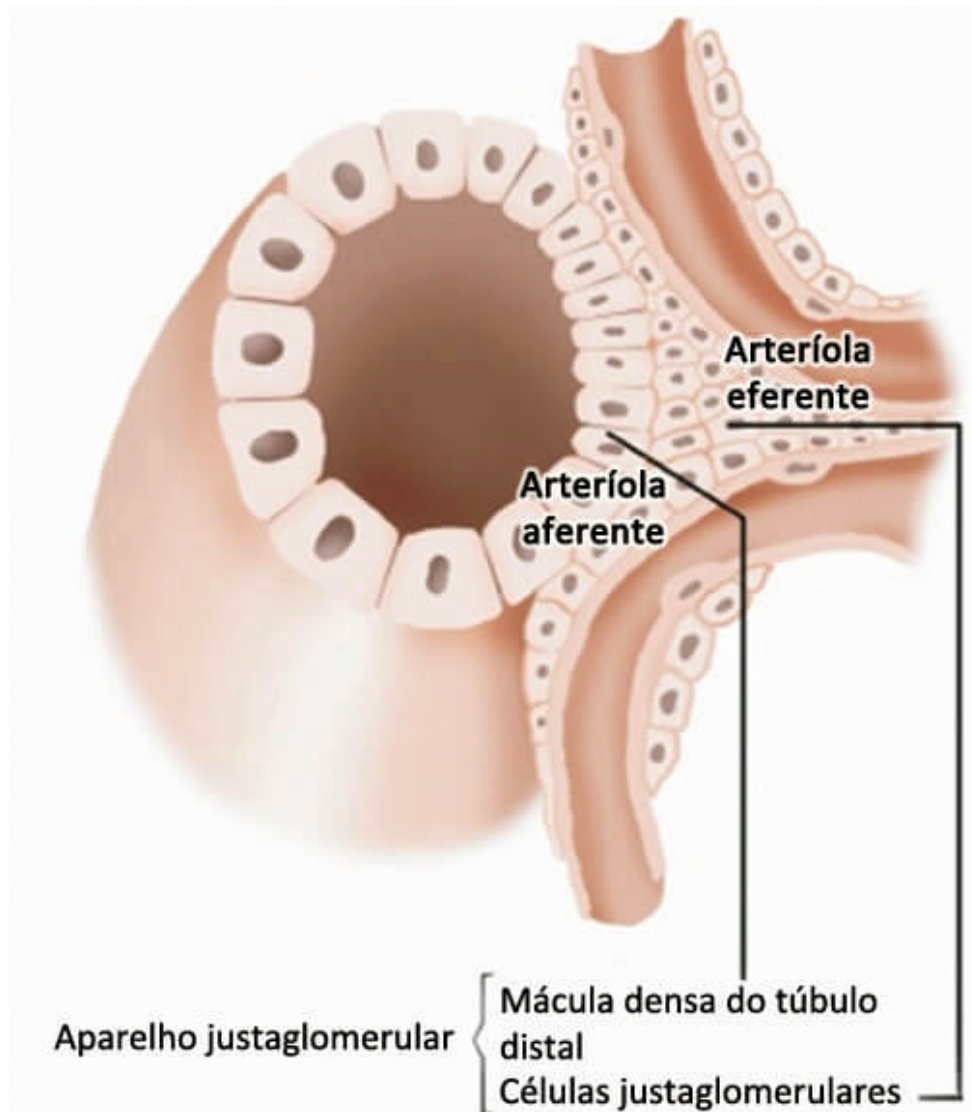
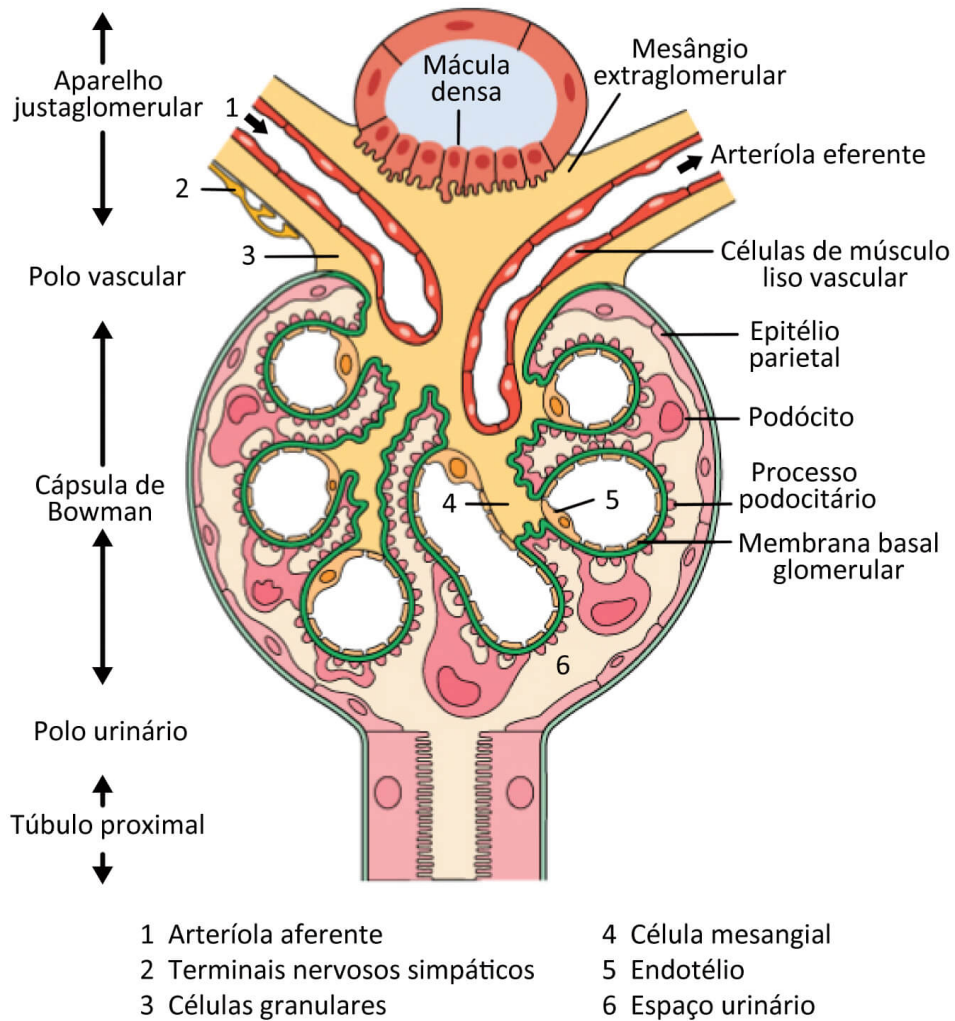


Figura 1.11 - Corpúsculo renal + aparelho justaglomerular



Fonte: adaptado de National institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

O aparelho justaglomerular está localizado no polo vascular do glomérulo e é constituído por quatro estruturas:

1. Arteríola aferente (porção terminal): antes de se capilarizar em glomérulos, costuma apresentar uma modificação da camada média e passa a exibir células especiais que, pela localização, são chamadas justaglomerulares (ou granulares produtoras de renina);
2. Arteríola eferente (porções iniciais);
3. Mácula densa: formada por modificação da parede do túbulo contorcido distal, exatamente no ponto onde estão as células justaglomerulares, e por células especializadas que estão em íntimo contato com a região distal do glomérulo;

4. Mesângio extraglomerular.

O aparelho justaglomerular é formado por: porção terminal da arteríola aferente, arteríola eferente, mácula densa e mesângio extraglomerular.

O aparelho justaglomerular é a estrutura mais importante do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), o qual está envolvido na patogênese da hipertensão arterial, tanto pelas suas ações pressoras diretas quanto pelos efeitos promotores de hipertrofia. A inibição do SRAA pela redução da ingestão de sódio leva à redução de renina, angiotensina e aldosterona, e à consequente redução da retenção renal de sódio e água. A inibição desse sistema pode ocorrer também com a administração de fármacos, como inibidores da enzima de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, que também promovem a prevenção do remodelamento cardíaco.

Quadro 1.5 - Funções atribuídas ao aparelho

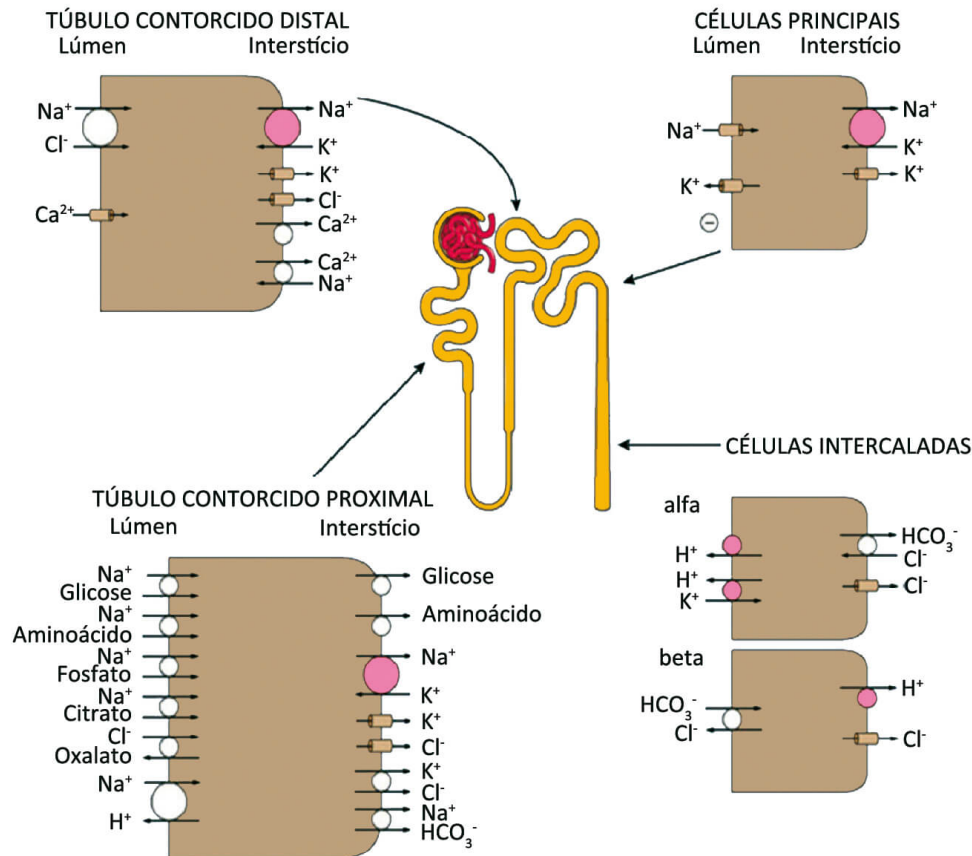
Produção de renina	Na parede das arteríolas aferentes, há células musculares especializadas (células granulares) responsáveis pela produção de renina, principal precursor do SRAA
Alça importante do reflexo tubuloglomerular	A redução do aporte de sódio na mácula densa aciona um sistema de feedback que leva à dilatação da arteríola aferente, o que aumenta o ritmo de filtração glomerular. O aumento do aporte de sódio na mácula densa, por sua vez, leva à constrição da arteríola aferente, o que reduz o ritmo de filtração glomerular. A resposta é mediada pela angiotensina II

A estenose de artéria renal diminui o fluxo glomerular, pois atua diretamente no aparelho justaglomerular. Ocorre, então, estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona, levando ao quadro de hipertensão arterial sistêmica de causa renovascular.

1.6 TÚBULO RENAL

1.6.1 Túbulo proximal

Figura 1.12 - Principais mecanismos de transporte ao longo do néfron: círculos rosas indicam transporte ativo; círculos brancos, transporte carreador-mediado; cilindros apontam canais iônicos



O túbulo proximal reabsorve a maior parte da água e dos solutos filtrados. A célula do túbulo proximal caracteriza-se por uma proeminente borda “em escova”, que aumenta consideravelmente a área de superfície para absorção. Essa célula tem um rico sistema de endocitose, com lisossomos bastante desenvolvidos, o que propicia à célula tubular proximal absorver e degradar macromoléculas, como a albumina.

A membrana basolateral da célula tubular proximal é rica em bombas de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, que estão próximas de grandes mitocôndrias, e tem uma extensa rede de interdigitações, o que aumenta consideravelmente a área de superfície absorptiva - isso

explica as funções do túbulo proximal: grande capacidade de reabsorção de água e eletrólitos. Em circunstâncias normais, 60 a 70% do filtrado é reabsorvido nesse local. A grande quantidade de bombas de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ permite manter baixa concentração de sódio na célula tubular proximal, facilitando a entrada desse cátion – isso explica a carga elétrica do líquido tubular proximal eletricamente negativa (em razão da saída de sódio). Obviamente, a entrada de sódio na célula tubular leva consigo água, em virtude da diferença de osmolaridade criada. A membrana da célula tubular proximal também é rica em transportadores de água, chamados aquaporinas-1, que possuem importante função na reabsorção de água.

O túbulo proximal é constituído por 3 segmentos. Os 2 primeiros, denominados S1 e S2, correspondem à parte convoluta do túbulo, e a eles se segue uma porção retificada, S3, conhecida também como pars recta. Do ponto de vista clínico e farmacológico, a alta capacidade do segmento S3 em secretar ácidos orgânicos constitui uma via importante de excreção de muitos medicamentos, como Aspirina[®], antibióticos e diuréticos, como furosemida. Outra função muito importante atribuída ao segmento S3 é a sua capacidade de secretar K e ureia. Portanto, a pars recta participa dos mecanismos de concentração urinária.

O túbulo proximal é importante na reabsorção das substâncias a seguir.

1.6.1.1 Potássio

O cátion é livremente filtrado no glomérulo. Cerca de 70% do potássio é reabsorvido no túbulo proximal (acompanhando o sódio), estimulado pela diferença de potencial transepitelial existente nesse segmento.

1.6.1.2 Bicarbonato

Cerca de 4.500 mEq/d de bicarbonato são filtrados pelo glomérulo. O túbulo proximal reabsorve 90% do total por meio da secreção de H^+ e da ação da anidrase carbônica ($H^+ + HCO_3^- = H_2O + CO_2$). O CO_2 formado passa livremente na membrana das células.

1.6.1.3 Cloro

É absorvido no túbulo proximal, em parte, acoplado à reabsorção de sódio.

1.6.1.4 Glicose, aminoácidos, fosfato, acetato, citrato e lactato

Grandemente reabsorvidos nesse segmento, em parte pelo transporte ativo (gasto de ATP).

O túbulo proximal tem duas outras importantes funções:

1. Produção de amônia: derivada do metabolismo da glutamina. A amônia formada é capaz de se ligar ao H^+ ; o íon amônio formado (NH_4^+) é excretado pelo túbulo. A produção é aumentada em situações de acidose metabólica e hipocalcemia;
2. Secreção tubular: o fígado produz muitos cátions e ânions que necessitam ser excretados, como urato, oxalato, sais biliares. Esses íons são secretados pelo túbulo proximal. Da mesma forma, medicamentos e toxinas podem ser secretados nesse segmento.
3. Drogas e toxinas secretadas pelo túbulo proximal:
 - a) Cátions
 - b) Atropina
 - c) Cimetidina
 - d) Epinefrina
 - e) Morfina
 - f) Paraquat
 - g) Quinino
 - h) Trimetoprima
 - i) Ânions
 - j) Ácido etacrínico
 - k) Cefalotina
 - l) Furosemida
 - m) Hidroclorotiazida

- n) Penicilina
- o) Probenecida
- p) Salicilatos

Qualquer doença que afete o túbulo proximal causa desequilíbrio hidroeletrolítico importante.

O túbulo proximal realiza a reabsorção de 60 a 70% do filtrado (via Na⁺-K⁺-ATPase e aquaporinas-1), a reabsorção de 70% do potássio e 90% de bicarbonato (via secreção de H⁺) produz amônia e secreta drogas e toxinas.

1.6.2 Alça de Henle

A alça de Henle é a continuação do túbulo proximal, formada pela porção reta do túbulo proximal, pelo ramo descendente fino e pelo ramo ascendente espesso. Essa transição é marcante em razão da grande espessura do túbulo proximal e da pequena espessura da porção inicial da alça de Henle, que, globalmente, reabsorve em torno de 15% do ultrafiltrado glomerular e cerca de 25% do cloreto de sódio. O segmento é fundamental para o controle da osmolaridade urinária.

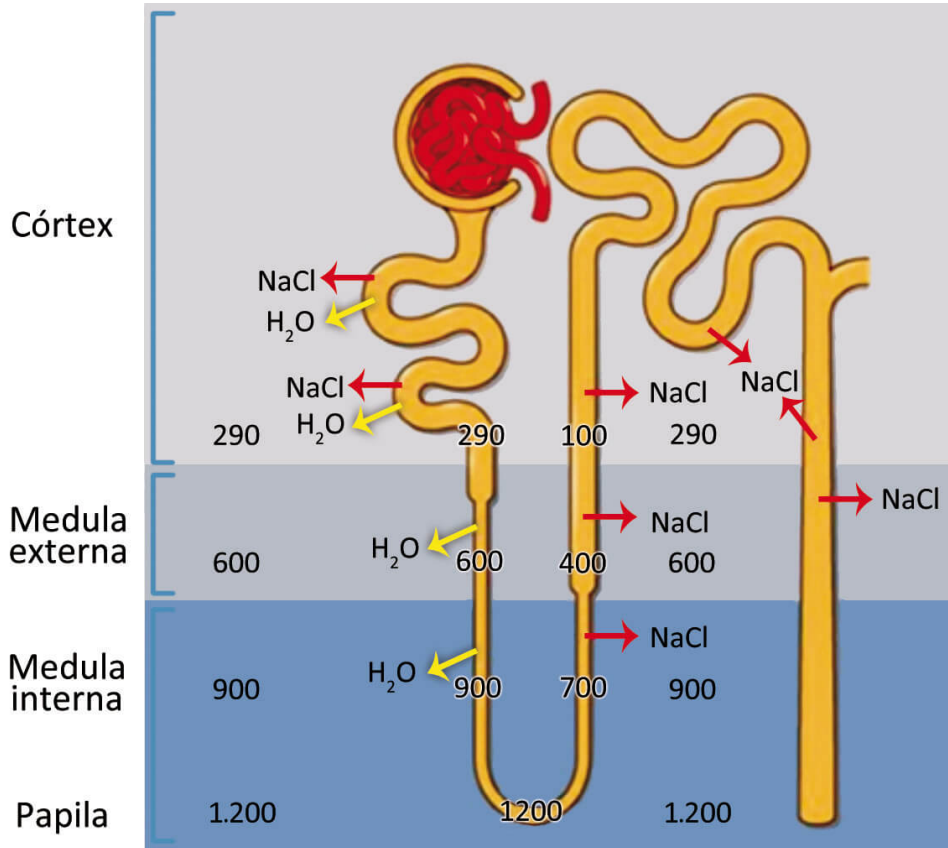
Quadro 1.6 - Segmentos da alça de Henle

Segmento fino	Inicia-se na junção corticomedular e estende-se até a porção mais interna da medula renal; faz uma curva e volta em direção à cortical. É constituída por porção fina descendente e porção fina ascendente. O ramo descendente fino é altamente permeável à água (canais de aquaporina-1). Já o ramo ascendente fino é impermeável a ela
Segmento espesso	Também chamado de segmento diluidor, trata-se da continuação da porção fina ascendente; tem início na região medular externa

Figura 1.13 - Características da alça de Henle

Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 1.14 - Multiplicação da osmolalidade tubular pelo mecanismo de contracorrente da alça de Henle



A alça de Henle realiza a reabsorção de 25 a 35% do NaCl filtrado e possui segmento ascendente (impermeável à água, mas permeável ao sódio e ao cloro) e segmento descendente (passagem passiva da água para o interstício hipertônico). Tem importância na manutenção do sistema de contracorrente (essencial para concentrar a urina).

1.6.3 Túbulo contorcido distal

1. Características do túbulo contorcido distal:
 - a) Responsável pela reabsorção de 5% do líquido e do sódio filtrados;
 - b) Suas células apresentam, na membrana luminal, um carregador Na-Cl, passível de inibição pelos diuréticos tiazídicos;

- c) Possui 2 funções;
 - d) Contém a mácula densa (que faz parte do aparelho justaglomerular);
 - e) É o principal sítio de regulação da reabsorção tubular de cálcio, sob ação do paratormônio (PTH).
-

#IMPORTANTE

O túbulo contorcido distal realiza a reabsorção de 5% do NaCl filtrado, é impermeável à água e importante na regulação do Ca^{++} e do magnésio.

1.6.4 Túbulo conector ou segmento conector

Faz a ligação do túbulo distal aos ductos coletores, e as suas funções são reabsorção de sódio e excreção de potássio, secreção de H^+ , reabsorção de cálcio (sensível ao PTH), além de ser o maior sítio renal de produção de calcitreína.

#IMPORTANTE

O túbulo conector é a região de transição, com envolvimento na secreção de potássio e H^+ , reabsorção de Ca^{++} (via PTH) e produção de calcitreína (vasodilatador).

1.6.5 Ducto coletor

O ducto coletor é a continuação do túbulo conector, com início no córtex, estendendo-se até a medula interna e desembocando nas papilas renais. É a última porção que ainda pode alterar a composição da urina. Divide-se em 3 porções, de acordo com a anatomia:

- a) Ducto coletor cortical;
- b) Ducto coletor medular externo;
- c) Ducto coletor medular interno.

Entre as várias funções desse ducto, as principais são:

1.6.5.1 Transporte de água

O segmento é rico em vários transportadores de água (aquaporinas-2, aquaporinas-3 e aquaporinas-4), capazes de absorver grandemente água livre. Todo o segmento é sensível à vasopressina (hormônio antidiurético ou ADH) e constitui um segmento essencial à preservação da osmolaridade.

O ADH age aumentando a permeabilidade à água nesse segmento, levando a célula tubular a produzir mais canais luminiais de H₂O. Na presença de altos níveis plasmáticos desse hormônio, a água luminal é reabsorvida em direção ao interstício hiperosmolar. A urina, então, sai concentrada, com osmolalidade máxima de 1.200 mOsm/L. Quando o ADH está suprimido, praticamente não há reabsorção de água no ducto coletor. Como a reabsorção de eletrólitos continua, o fluido tubular é diluído ainda mais, atingindo osmolalidade de até 50 mOsm/L (diluição máxima da urina).

1.6.5.2 Transporte de ureia

O segmento medular interno é responsável pela reabsorção de ureia, essencial para manter o sistema de contracorrente na medula interna, importante na concentração da urina.

1.6.5.3 Transporte de bicarbonato e prótons

O ducto coletor é responsável pelo ajuste fino no equilíbrio absorção-excreção de ácidos. O segmento é muito rico em anidrase carbônica tipo II, permitindo equilibrar a taxa de produção-excreção de H⁺ pelas células intercaladas, mecanismo que é dependente de mineralocorticoides.

1.6.5.4 Transporte de sódio e potássio

O transporte de sódio e potássio no ducto coletor tem, como principal modulador, a aldosterona. O hormônio aumenta a reabsorção de sódio e estimula a secreção de potássio e hidrogênio, entretanto, em condições normais, menos de 10% do sódio filtrado é reabsorvido nesse segmento (cerca de 90% são reabsorvidos em túbulos mais proximais). A porção do ducto coletor responsiva à aldosterona é o ducto coletor cortical. A célula tubular responsiva à aldosterona é chamada de célula principal. Quando a aldosterona se liga a seus receptores, estimula a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ da membrana basolateral, o que reduz o Na^+ e aumenta o K^+ no interior da célula.

A aldosterona também estimula o canal de Na^+ e o canal de K^+ presentes na membrana luminal. O resultado é a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ por essa célula. Lado a lado com a célula principal, está a célula intercalada, encarregada da secreção de H^+ . Ela contém uma $\text{H}^+ - \text{ATPase}$ em sua membrana luminal, capaz de secretar hidrogênio contra um amplo gradiente de concentração. Essa ATPase é capaz de acidificar a urina até um pH mínimo de 4,5. Apesar de as secreções de K^+ e de H^+ aparecerem em células diferentes, ambos os processos são estimulados pela reabsorção eletrogênica de Na^+ . Em outras palavras, para cada Na^+ reabsorvido por efeito da aldosterona, um K^+ ou um H^+ é secretado.

Figura 1.15 - Controle renal do sódio

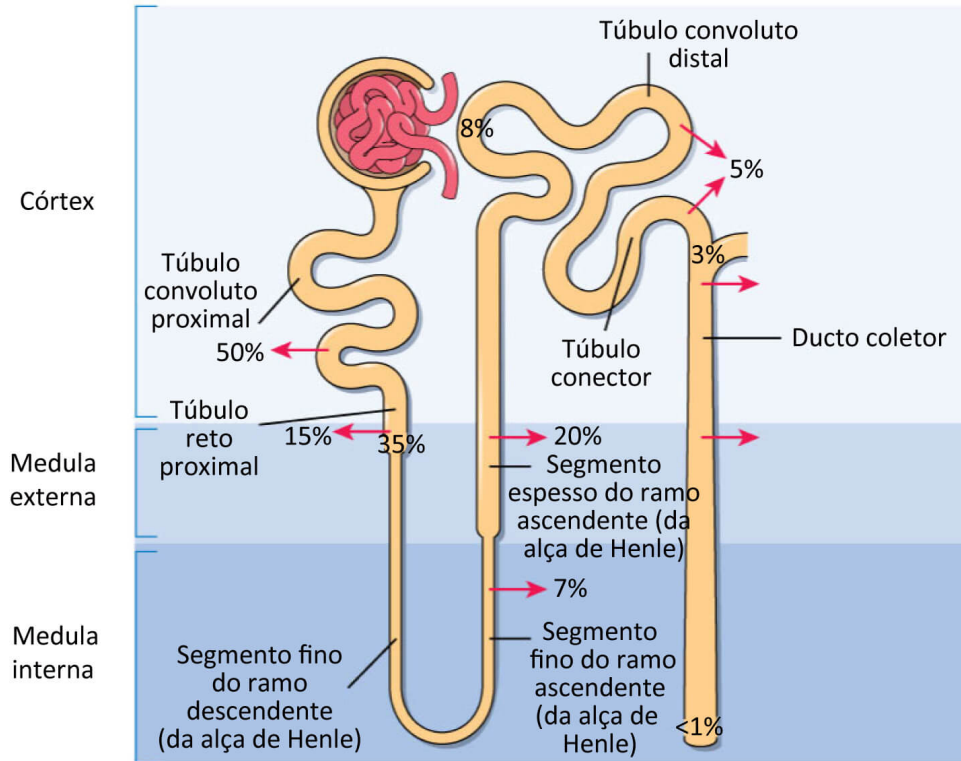
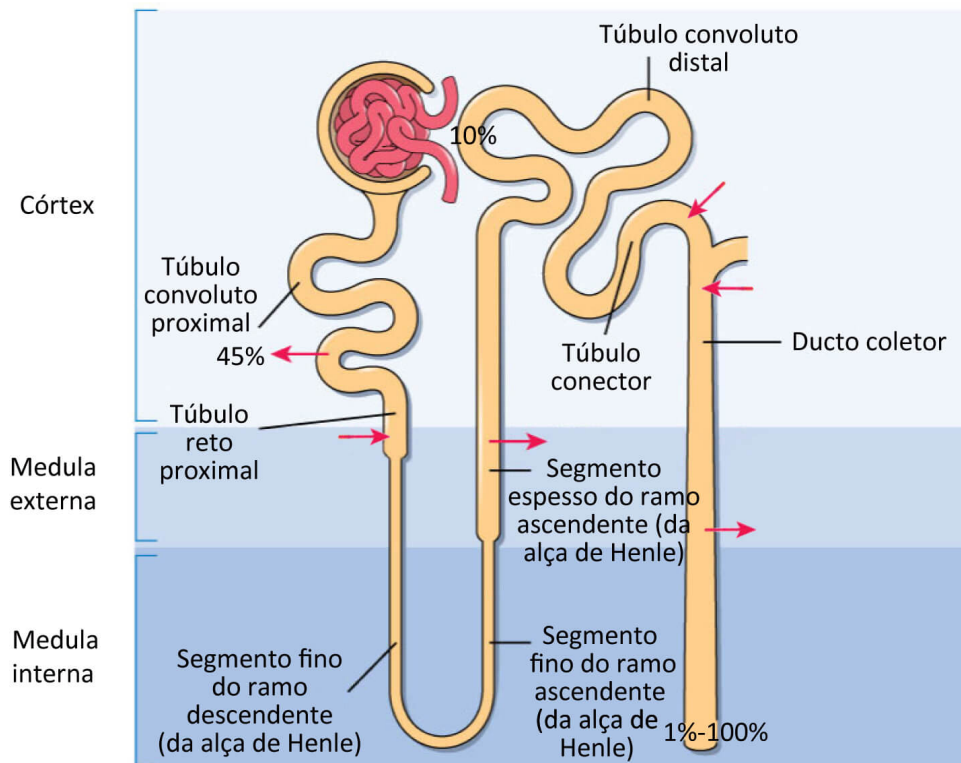


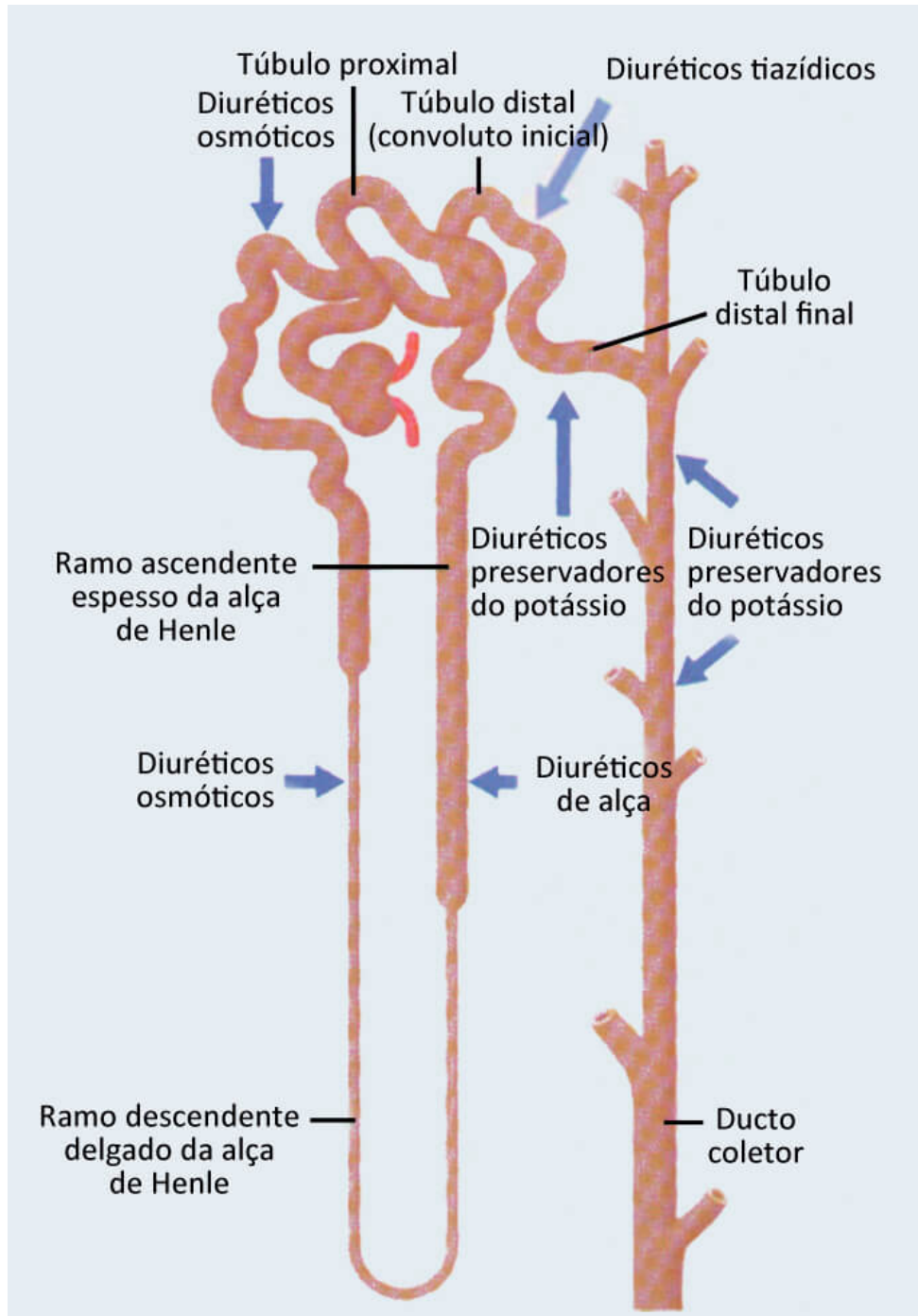
Figura 1.16 - Controle renal do potássio



O ducto coletor realiza a reabsorção de Na^+ e a excreção de K^+ (via aldosterona), sendo importante no equilíbrio acidobásico (pode secretar H^+ ou bicarbonato via anidrase carbônica II) e na reabsorção de água (aquaporinas 2, 3 e 4) quando há presença da vasopressina (ADH) e como mecanismo de contracorrente com a ureia.

1.7 AÇÃO DOS DIURÉTICOS NOS TÚBULOS

Figura 1.17 - Ação dos diuréticos nos túbulos renais



A magnitude da resposta dos diuréticos depende do local de ação da droga utilizada. Se o medicamento atua onde a porcentagem de reabsorção do filtrado glomerular é baixa, há de se esperar que o efeito seja mais discreto.

Os diuréticos que agem no túbulo proximal são apenas mediamente potentes, uma vez que seu efeito é, em grande parte, compensado pelos demais segmentos. A quantidade de sódio e água não reabsorvida nesse segmento será quase toda recuperada na alça de Henle e no túbulo contorcido distal.

Os diuréticos osmóticos agem atenuando a pequena hiposmolaridade luminal e diluindo o sódio intraluminal, o que facilita o refluxo de sódio pelos espaços intercelulares.

Os inibidores da anidrase carbônica limitam a reabsorção de sódio em troca de H^+ na membrana luminal, provocando a excreção de bicarbonato de sódio. Seu uso clínico é limitado.

Os diuréticos de alça, que atuam na porção ascendente da alça de Henle, inibem o funcionamento do cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$, o que diminui drasticamente a absorção de eletrólitos nesse segmento e promove hipopotassemia, alcalose metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia. Eles são considerados de alta potência.

Os diuréticos tiazídicos são de média potência, pois atuam no túbulo distal (uma vez que esse segmento não reabsorve mais de 5% da carga filtrada de sódio). Eles têm, como principal efeito colateral, hipocalemia e hipercalcemia, já que limitam a excreção urinária de cálcio; portanto são preferidos no tratamento de estados hipercalciúricos e em indivíduos com osteoporose.

Os diuréticos que agem sobre o segmento de conexão e o ducto coletor são fracos, uma vez que esses segmentos reabsorvem menos de 3% da carga de sódio. A principal utilidade desse grupo de diuréticos é a sua propriedade de conservar potássio. Como agem inativando ou bloqueando os receptores da aldosterona, seu principal efeito é a hipernatremia.

Quadro 1.7 - Tipos de diuréticos

	Exemplos	Locais de ação	Uso	Efeitos colaterais
Diuréticos osmóticos: média potência	Manitol, ureia, glicerina	Túbulo proximal, alça de Henle e ducto coletor	Insuficiência renal aguda; crise aguda de glaucoma; edema cerebral (pré-cirúrgico); síndrome do desequilíbrio dialítico	Aumento da excreção urinária de Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , fosfato
Inibidores da anidrase carbônica: fraca potência	Acetazolamida, metazolamida	Túbulo contorcido proximal	Glaucoma; alcalose metabólica	Acidose metabólica; cálculos uretrais; parestesia e sonolência
Diuréticos tiazídicos: média potência	Clorotiazida, hidroclorotiazida	Porção cortical do ramo ascendente da alça de Henle e túbulo distal	Hipertensão; edema (insuficiência cardíaca congestiva, hepatopatias, doença renal, glicocorticoides), diabetes insipidus nefrogênico	Hiperglicemia; diminuição de tolerância à glicose; aumento do LDL, colesterol, triglicérides; alcalose metabólica hipocalêmica; impotência masculina (reversível)
	Exemplos	Locais de ação	Uso	Efeitos colaterais
Diuréticos de alça: alta potência	Furosemida, bumetanida, ácido etacrínico	Ramo ascendente da alça de Henle	Insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo (furosemida); hipertensão; edema, ascite (insuficiência renal crônica, hepático); hipercalcemia e hipercalemia	Desequilíbrio hidroeletrolítico; arritmias (diminuição de K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺); alcalose metabólica hipocalêmica (perda de H ⁺)
Diuréticos poupadores de potássio: baixa potência	Amilorida, espironolactona	Túbulo distal e ducto coletor	Hipertensão, pseudoaldosteronismo	Hipercalemia; náusea, vômito; acidose metabólica hiperclorêmica

Quais são as funções essenciais dos rins? Como funcionam os túbulos renais?

Em síntese, as principais funções renais são:

- a) Regulação das concentrações plasmáticas de Na, K, H, Ca, Mg, Cl, HCO₃ e fosfato;
- b) Regulação do volume e osmolaridade do fluido extracelular;
- c) Regulação do equilíbrio acidobásico
- d) Excreção de certos produtos do metabolismo endógeno e substâncias exógenas;
- e) Produção de hormônios: eritropoietina, renina-angiotensina II, prostaglandinas, cininas e vitamina D.

MÉTODOS COMPLEMENTARES DIAGNÓSTICOS EM NEFROLOGIA

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

2

Qual é a **maneira** mais **eficaz** de **avaliar** a função do **rim**?

2.1 INTRODUÇÃO

Os métodos complementares são de grande utilidade para o diagnóstico de distúrbios dos rins e do trato urinário, pois a história e o exame físico, muitas vezes, não são suficientes para o diagnóstico preciso dessas enfermidades.

Normalmente, os rins não podem ser palpados no exame físico, porém rins aumentados de volume (como os rins policísticos ou com tumor renal), em geral, podem ser palpados, assim como a bexiga aumentada de volume. Os métodos complementares diagnósticos incluem análise da urina (urinálise), exames de sangue e/ou urina que refletem a função renal, métodos de diagnóstico por imagem e coleta de amostras de tecido e células (biópsia renal).

2.2 ANÁLISE DA URINA

A análise de amostra de urina, também conhecida como “biópsia renal sem agulha” ou “espelho do rim”, é um dos principais exames em Nefrologia, por ser de simples execução, baixo custo, acessível e bastante elucidativa. A nomenclatura da urinálise varia nas diversas regiões do Brasil, podendo ser chamada de urina I, EAS (Elementos Anormais do Sedimento), EQU (Exame Qualitativo de Urina) e

sumário de urina. Deve ser solicitada em casos de suspeita de doenças renais como nefrolitíase, infecção do trato urinário ou perda da função renal crônica ou aguda.

A primeira e mais simples análise é a uroscopia, feita rotineira e involuntariamente por nós ao analisarmos visualmente a própria urina. Por meio da urinálise, faz-se a avaliação qualitativa de certos constituintes químicos e do sedimento urinário. A urina utilizada para exame deve ser recém-emitida, preferencialmente sem cateterismo vesical, pela manhã ou cerca de 2 horas após a última micção. Em condições ideais, deve ser obtida a fração do jato médio da urina da segunda micção da manhã, cerca de 2 horas após a primeira. Para a coleta de urina na mulher, a genitália deve ser cuidadosamente limpa; deve-se evitar a coleta em dias próximos do início ou fim do período menstrual, ocasião em que poderá ocorrer contaminação com hemácias. Em homens e mulheres, o jato miccional inicial deve ser desprezado, coletando-se o intermediário. A amostra pode ser avaliada, no máximo, 120 minutos após a coleta, desde que mantida durante esse período sob refrigeração (2 a 8 °C).

1. As análises do exame de urina são agrupadas em 3 categorias:
 - a) Análise física: volume, aspecto da dor, odor, pH, densidade e osmolaridade;
 - b) Análise química: glicose, cetonas, bilirrubina, urobilinogênio, nitritos, esterase leucocitária, hemepigmentados, proteínas e ácido ascórbico;
 - c) Análise microscópica do sedimento urinário: células epiteliais, leucócitos, hemácias, cilindros, cristais, bactérias, leveduras e outros.

2.2.1 Análise física

2.2.1.1 Cor e aspecto

1. A primeira análise da urina refere-se à coloração e ao aspecto, o que já pode indicar algumas patologias:
 - a) Amarelo-claro/âmbar: normal;

- b) Amarelo-escuro: urina concentrada (pode significar desidratação ou simplesmente restrição hídrica);
- c) Amarelo-escuro/marrom: bilirrubina (colúria), cloroquina, nitrofurantoína, metronidazol, levodopa;
- d) Laranja: fármacos como rifampicina, fenazopiridina e riboflavina, alimentos como cenoura, pigmentos biliares;
- e) Vermelha/marrom: hematúria, hemoglobínúria, mioglobínúria, Necrose Tubular Aguda (NTA), rabdomiólise, fenitoína, ingestão excessiva de beterraba;
- f) Vinho: porfirias, fármacos como metildopa;
- g) Turva/leitosa: infecções, piúria, quilúria, fungos, cristais de fosfato, propofol;
- h) Rosa: cristalúria de ácido úrico maciça;
- i) Azul/verde: azul de metileno, Pseudomonas, amitriptilina, propofol;
- j) Preto: alcaptonúria causada pela excreção urinária do ácido homogentísico, relacionado ao distúrbio do metabolismo da tirosina; porfiria aguda intermitente, nitrofurantoína e levodopa.

2.2.1.2 Odor

1. Algumas condições patológicas podem conferir odor característico à urina:

- a) Fétido: infecção urinária;
- b) Adocicado: cetonúria;
- c) De óleo de peixe: hipermetioninemia;
- d) De mofo: fenilcetonúria.

2.2.1.3 Densidade e osmolaridade

A densidade urinária normal varia de 1.015 a 1.025 g/mL. Densidade urinária de 1.000 a 1.003 é compatível com hiperdiluição urinária, que pode ocorrer no diabetes insipidus e na polidipsia psicogênica; densidade > 1.032 g/mL pode ser compatível com glicosúria, e, quando > 1.040 g/mL, devem-se considerar agentes osmóticos extrínsecos, como manitol ou contrastes osmóticos. A osmolalidade depende apenas do número de partículas presentes e não é influenciada pela temperatura da urina ou pelas concentrações de proteínas. No entanto, altas concentrações de glicose aumentam

significativamente a osmolalidade (10 g/L de glicose = 55,5 mOsm/L).

2.2.1.4 pH

O pH urinário reflete a presença de íons de hidrogênio (H^+), mas isso não necessariamente reflete a carga total de ácidos na urina, uma vez que a maior parte dos ácidos é excretada como amônia. Embora seja determinado rotineiramente, o pH não identifica nem exclui patologia renal e pode variar entre 4,5 e 8. A exposição da urina por algumas horas ao ambiente aumenta a acidez.

Um pH baixo é geralmente observado em acidose metabólica (na qual o ácido é secretado), em refeições ricas em proteínas (que geram mais ácido e amônia) e na depleção de volume (na qual a aldosterona é estimulada, resultando em urina ácida). De fato, o pH urinário baixo pode ajudar a distinguir a lesão renal aguda pré-renal da NTA, que tipicamente se associa a pH mais alto.

O pH elevado é frequentemente observado com acidose tubular renal (especialmente distal, tipo 1), em dietas vegetarianas (causado por geração mínima de nitrogênio e ácido), diuréticos, vômitos, uso de substâncias alcalinas e com a infecção por organismos urease positivos (por exemplo, *Proteus*), que geram amônia a partir da ureia. O pH urinário pode ser útil no diagnóstico das acidoses tubulares renais (reabsorção inadequada de bicarbonato ou incapacidade de acidificar apropriadamente a urina), em que a urina tende a ficar alcalina, apesar de o organismo apresentar-se em acidose.

Urina com pH alcalino (≥ 7) pode sugerir infecção urinária ou proliferação de bactérias que desdobram a ureia, produzindo urease como *Proteus mirabilis* e *Klebsiella*.

2.2.2 Análise química

2.2.2.1 Bilirrubina e urobilinogênio

A urina normalmente não contém quantidades detectáveis de bilirrubina. Apenas a bilirrubina direta (conjugada) é hidrossolúvel e pode, portanto, passar para a urina. Assim, na estase biliar por obstrução ou drogas, a pesquisa de bilirrubina na urina é positiva. Já em situações de hemólise, em que aumenta a bilirrubina indireta (que não é hidrossolúvel), a pesquisa de bilirrubina na urina é negativa.

O urobilinogênio urinário é negativo nas icterícias obstrutivas, pois não há quebra de bilirrubina na luz intestinal; entretanto, pode ser positivo em casos de hemólise e hemorragias digestivas. A quantidade de urobilinogênio considerada normal na urina é de 0,2 a 1 mg/dL.

2.2.2.2 Esterase leucocitária e nitrito

Tanto a positividade do nitrito quanto a da esterase leucocitária são achados indiretos que podem sugerir infecção urinária. Um teste positivo para nitrito significa que essas bactérias estão presentes em mais de 10.000/mL. Esterase leucocitária é uma enzima liberada por neutrófilos e macrófagos lisados na inflamação do epitélio vesical por bactérias presentes na urina. Esse é considerado um teste de triagem para a presença de leucócitos na urina.

Quando há contaminação vaginal, podem ocorrer resultados falso-positivos. Falso-negativos podem ocorrer na presença de grande quantidade de glicose, albumina, ácido ascórbico, tetraciclina, cefalexina, cefalotina ou ácido oxálico. Urina excessivamente diluída pode favorecer a lise celular e diminuir o limiar para a positividade do teste. Em contrapartida, urina concentrada pode impedir a lise das células e, por conseguinte, produzir resultado falso-negativo.

Algumas bactérias (principalmente Enterobacteriaceae) convertem nitrato em nitrito, cuja presença também é detectada por meio de reação com fita reativa. Podem ocorrer resultados falsos-negativos quando há demora na realização do exame, o que causa a degradação prévia do nitrito.

Deve ser considerado o fato de que alguns patógenos não convertem nitrato em nitrito, como Streptococcus faecalis, Neisseria gonorrhoeae e Mycobacterium tuberculosis.

Piúria é comumente associada à bacteriúria. No entanto, se a cultura de urina correspondente é negativa (isto é, estéril), devemos pensar em nefrite intersticial, tuberculose renal ou nefrolitíase.

2.2.2.3 Glicose

A glicosúria pode ocorrer devido à incapacidade do rim de reabsorver glicose filtrada no túbulo proximal apesar da concentração normal de glicose no plasma, ou em razão da alta concentração de glicose plasmática, que supera a capacidade dos túbulos renais na reabsorção da glicose. Em pacientes com a função renal normal, a glicosúria geralmente não ocorre até que a concentração de glicose no plasma seja superior a 180 mg/dL (10 mmol/L).

A maior parte das fitas usa o método glicose oxidase/peroxidase, que normalmente detecta níveis baixos de glicose urinária (50 mg/dL). A presença de grande quantidade de corpos cetônicos, ácido ascórbico e metabólitos da fenazopiridina (Pyridium®) pode alterar a reação.

Além de ocorrer em pacientes com aumento da glicemia (diabetes mellitus, gestação), a glicosúria pode estar presente em casos de lesão tubular (em que a reabsorção de glicose não é adequada), como na glicosúria renal ou na síndrome de Fanconi, um defeito primário de reabsorção do túbulo proximal que consiste em glicosúria, fosfatúria (hipofosfatemia sérica), uricosúria, acidose tubular renal e aminoacidúria.

Em pacientes com a função renal normal, a glicosúria geralmente não ocorre até que a concentração sérica média de glicose seja de aproximadamente 180 mg/dL.

2.2.2.4 Corpos cetônicos

Acetoacetato e acetona podem aparecer na urina de pacientes com jejum prolongado, dietas pobres em carboidratos, cetoacidose diabética ou alcoólica, e geralmente são detectados com a reação de nitroprussiato. Entretanto, o beta-hidroxibutirato, principal corpo cetônico (80%), não é detectado pela reação com nitroprussiato.

2.2.2.5 Hemoglobina e mioglobina

A hemoglobina é relativamente mal filtrada, em razão tanto de seu grande tamanho quanto da ligação à haptoglobina. Quando a capacidade da haptoglobina do plasma em se ligar à hemoglobina livre é excedida, surge a hemoglobinúria. A principal causa de hemoglobina livre é a hemólise. Já a mioglobina, em comparação, é um monômero e não está ligada a proteínas. Como resultado, é rapidamente filtrada e excretada. A fonte do excesso de mioglobina é a degradação do músculo esquelético (rabdomiólise), que também está associada à elevação acentuada da concentração de creatinofosfoquinase (CPK) no soro. Quando o teste é positivo para hemoglobina, porém com quantidade de hemácias normal, sugere-se que o paciente tenha hemoglobinúria (hemólise) ou mioglobinúria (rabdomiólise). Nessas circunstâncias, o aspecto do plasma pode ajudar, pois, na hemoglobinúria, sua coloração é avermelhada e, na mioglobinúria, sua coloração está inalterada. O resultado negativo dessa reação afasta, com segurança, hematúria, hemoglobinúria e mioglobinúria. A presença de urina vermelha, com reação negativa na fita, pode representar a excreção de pigmentos após a ingestão de medicamentos (fenazopiridina, rifampicina) e alimentos (beterraba) ou a presença de porfiria.

2.2.2.6 Proteinúria

Normalmente, são filtrados pelos glomérulos de 170 a 180 L de plasma diariamente, e cada litro filtrado contém cerca de 70 g de proteína. No entanto, os túbulos apresentam um mecanismo eficiente de reabsorção da proteína filtrada, portanto menos de 150 mg são excretados por dia.

Dos 150 mg de proteínas excretadas diariamente, 30 a 50 mg são compostos pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína formada na porção espessa da alça de Henle e na porção inicial do túbulo distal); o restante, por globulinas e albumina (menos de 30 mg/d).

Em geral, as proteinúrias ocorrem por lesão tubular ou glomerular, porém existem situações em que ocorre proteinúria transitória, sem lesão tubular ou glomerular, como infecção urinária, febre, exposição ao frio ou calor, exercício físico, postural (proteinúria ortostática) e convulsões. As proteínas glomerulares se acompanham de perda predominante de albumina; já as tubulares, de perdas de proteínas de baixo peso molecular, como a beta-2-microglobulina, proteína transportadora de retinol, lisozima, cadeias leves de imunoglobulinas etc. De modo geral, considera-se que proteinúrias acima de 1 g/d muito provavelmente têm origem glomerular, e as proteinúrias de origem tubular raramente excedem 1 a 2 g/d.

A proteinúria acontece por lesão tubular (proteínas de baixo peso molecular) ou glomerular (albumina), infecção urinária, febre, exposição ao frio ou calor, exercícios físico e postural (proteinúria ortostática) e convulsões.

2.2.2.7 Ácido ascórbico

Vários laboratórios relatam a concentração de ácido ascórbico na urina, pois sua presença pode induzir a resultados falso-negativos para hemepigmentos, glicose, nitritos e esterase leucocitária, e falso-positivo para cetonas.

2.2.2.8 Determinação qualitativa

Há diferentes métodos para detecção de proteína na urina. Os resultados podem ser expressos em g/dL ou em cruces (0 a ++++), de acordo com a intensidade da reação. De forma geral, traços de proteinúria são equivalentes a 10 a 150 mg/24 horas; 1+ corresponde a cerca de 200 a 500 mg/24 horas; 2+ correspondem a 500 a 1.500 mg/24 horas; 3+ a 2 a 5 g/24 horas; 4+ a proteinúria de 7 g ou mais em 24 horas. É importante ressaltar que, para a interpretação correta desses resultados, deve-se levar em conta o valor da densidade urinária, pois, em situação de fluxo urinário elevado (urina diluída, com densidade baixa), a concentração de proteína é baixa e pode não ser detectada pelos métodos habituais.

2.2.2.9 Determinação quantitativa

A avaliação quantitativa é feita colhendo-se urina de 24 horas e determinando-se o conteúdo de proteína pelo método de precipitação. A quantidade diária de proteínas na urina não deve ultrapassar 150 mg/d, portanto valores superiores a esse limite significam alterações importantes na permeabilidade glomerular ou função tubular. Proteinúria acima de 3,5 g/24 horas é considerada proteinúria em faixa nefrótica.

Quando existe dificuldade para ser coletada urina de 24 horas, como em pacientes pediátricos, idosos com incontinência e paraplégicos, pode-se utilizar a relação proteína/creatinina em amostra isolada de urina. Normalmente, essa relação é menor do que 0,2, portanto valores maiores indicam excesso de proteína na urina. No entanto, deve-se evitar utilizar a primeira urina da manhã, em razão da queda fisiológica da excreção proteica que acontece durante a madrugada. Por exemplo, um paciente que apresente uma excreção

proteica de 2,3 g/L e excreção de creatinina de 0,9 g/L apresentará uma relação de 2,5, o equivalente a uma excreção de 2,5 g de proteína em 24 horas.

2.2.2.10 Albuminúria

A quantificação de albumina urinária é usada para screening e acompanhamento de nefropatia diabética. A interpretação dos valores encontrados deve ser realizada da seguinte forma:

- a) Até 30 mg/d: normoalbuminúria;
- b) 30 a 300 mg/d: microalbuminúria;
- c) > 300 mg/d: macroalbuminúria.

A quantificação de albumina urinária é usada para screening e acompanhamento de nefropatia diabética.

2.2.3 Sedimento urinário ou microscopia urinária

O exame microscópico do sedimento urinário pode indicar a presença de nefropatia e, muitas vezes, a natureza e a extensão das lesões. A seguir, são especificadas as substâncias e células normalmente presentes no sedimento urinário e as indicativas de patologias renais.

2.2.3.1 Células

As células encontradas no sedimento urinário podem ser provenientes de descamação do epitélio do trato urinário ou dos elementos celulares do sangue (eritrócitos, linfócitos, neutrófilos).

Nas nefropatias, as células epiteliais degeneram e são eliminadas em grande número, particularmente quando há proteinúria intensa. Além disso, na presença de proteinúria, ocorre a degeneração gordurosa das células epiteliais, com a inclusão de partículas de

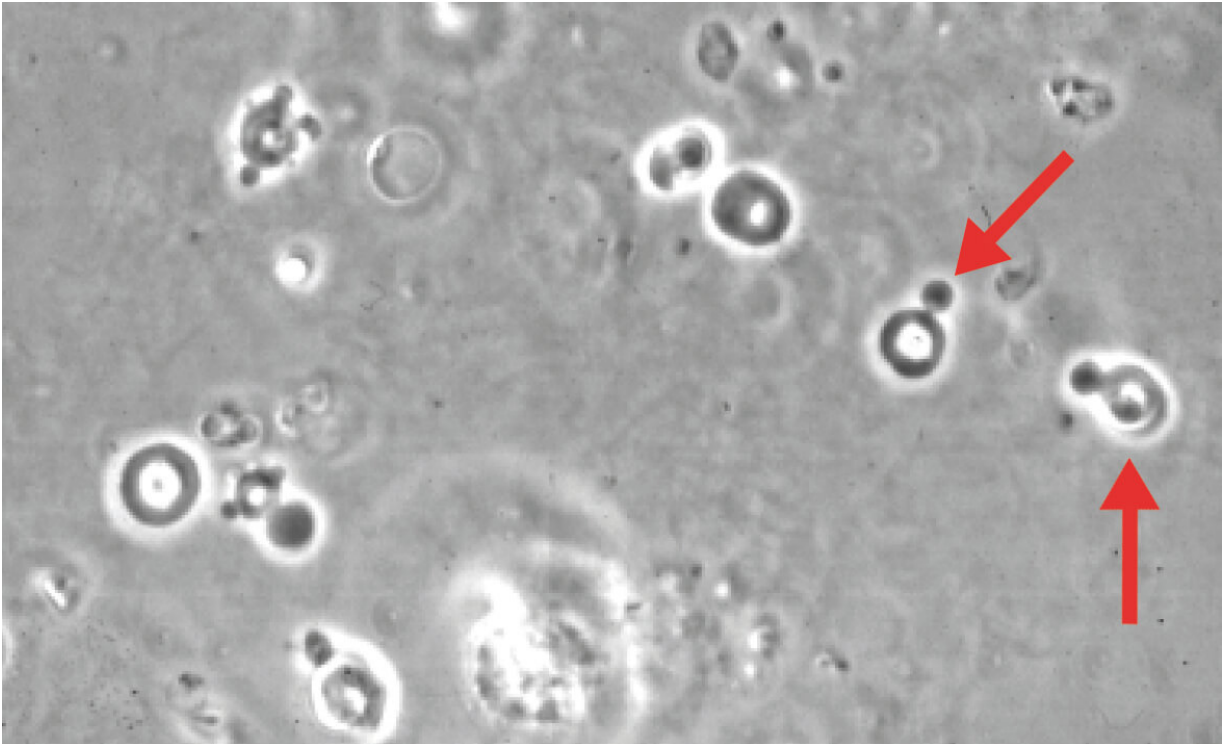
gordura no interior dessas células, as quais passam a ser chamadas de corpúsculos ovais.

Leucócitos e hemácias podem ser provenientes tanto dos rins como de qualquer parte do trato urinário. É considerada normal a presença de até 10 leucócitos por campo e 3 hemácias por campo no sedimento urinário.

A hematúria pode ser transitória ou persistente. Hematúria transitória é relativamente comum em jovens e pode ocorrer após exercício físico ou relação sexual. Pode indicar, também, processos infecciosos do trato urinário (cistite ou prostatite). Na hematúria persistente, o número de hemácias pode indicar tanto lesão glomerular (hematúria alta) quanto do trato urinário inferior (hematúria baixa); sugere-se complementar a investigação com a pesquisa de dimorfismo eritrocitário. Na hematúria de origem glomerular, há grande número de hemácias dismórficas, pois essas células têm a forma alterada ao passarem pela barreira glomerular; o mesmo não ocorre na hematúria baixa (Figura 2.1). Adicionalmente, na hematúria de origem glomerular, a urina tem coloração amarronzada (ou “de coca-cola”), sem formação de coágulos. Essas características auxiliam na distinção da hematúria de origem glomerular daquela de origem nas vias urinárias baixas, que apresenta coloração vermelho-viva e coágulos.

A identificação de pacientes com hematúria implica inicialmente a interpretação perante a história clínica (dor lombar, infecção urinária e outros), seguida pela sua associação com os demais resultados da urina de rotina, a determinação da função renal, a pesquisa de proteinúria e os exames de imagem, como a ultrassonografia.

Figura 2.1 - Dimorfismo eritrocitário; as setas indicam acantócitos



A presença de hematúria associada à proteinúria sugere doença glomerular; já a presença de hematúria isolada pode ser encontrada em casos de litíase, tumores, doença renal policística, mas também estar presente em algumas doenças glomerulares, como nefropatia por IgA, doença da membrana basal glomerular fina e síndrome de Alport.

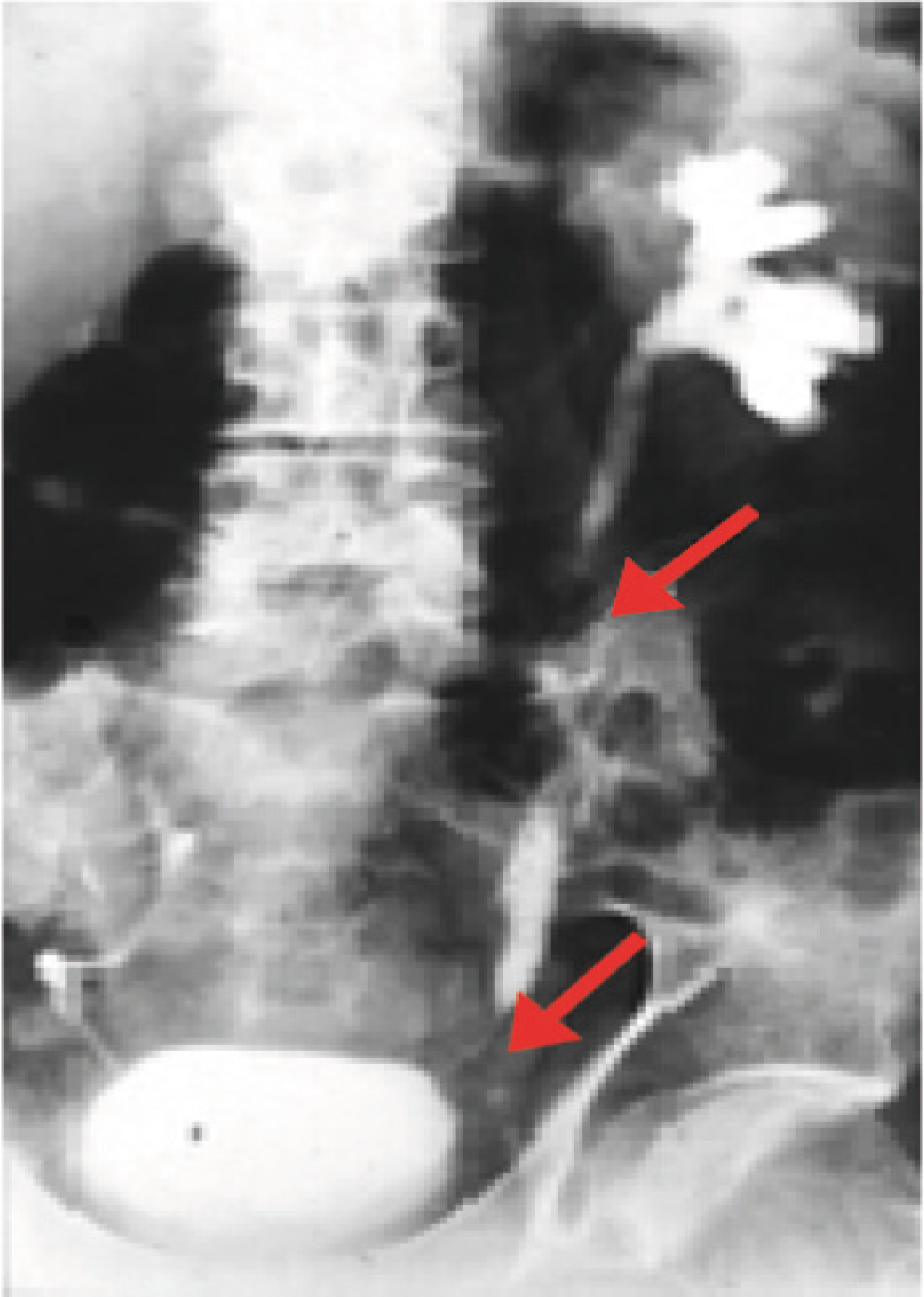
Na hematúria persistente, deve-se complementar a investigação com a pesquisa de dismorfismo eritrocitário. Caso seja de origem glomerular, há hemácias dismórficas (alteradas ao passarem pela barreira glomerular); o mesmo não ocorre no trato urinário baixo.

A leucocitúria reflete infecção ou inflamação do trato urinário, portanto pode estar presente em quadros de infecção do local, pielonefrite, glomerulonefrites, nefrite intersticial aguda, entre outros.

A presença de leucocitúria estéril (ou seja, de leucócitos com uroculturas negativas) pode ocorrer nos casos de tuberculose renal, cálculos ou doença tubulointersticial, como nefropatia por anti-inflamatório não hormonal. No Brasil, uma causa muito comum é a

tuberculose renal (Figura 2.2), que apresenta, na urografia excretora do trato urinário, embotamento dos cálices (caliectasias) e 2 estenoses ureterais longas (setas). Embora as alterações caliciformes possam ser observadas em outras doenças, como na nefropatia de refluxo, as anomalias simultâneas ureterais são praticamente diagnósticas de tuberculose. O meio de Löwenstein-Jensen, utilizado para identificar microbactérias, é o mais usado no país.

Figura 2.2 - Urografia excretora do trato urinário – tuberculose renal: embotamento dos cálices (caliectasias) e 2 estenoses ureterais longas (setas)



A presença de eosinófilos na urina já foi considerada marcador de nefrite intersticial alérgica. Entretanto, atualmente, os eosinófilos são considerados inespecíficos, uma vez que podem estar presentes em diversos tipos de glomerulonefrite, prostatite, pielonefrite crônica, esquistossomose urinária e embolia por colesterol.

2.2.3.2 Cilindros

Os cilindros, elementos do sedimento urinário de grande importância na distinção entre nefropatia primária e doença do trato urinário baixo, são normalmente formados por uma matriz proteica, em que se podem aglutinar células e gotículas de gordura.

Quadro 2.1 - Principais tipos de cilindro

Hialinos	Compostos principalmente por mucoproteína de Tamm-Horsfall, sem inclusões. Clinicamente, apresentam pouco significado e podem ser fisiológicos (Figura 2.3 – A); são encontrados em pacientes com síndrome nefrótica e outras situações em que há proteinúria
Leucocitários	Compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e leucócitos, aparecem na inflamação intersticial
Hemáticos	Compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e hemácias. A presença desse tipo de cilindro no exame do sedimento urinário é patognomônica de doença glomerular (Figura 2.3 – B)

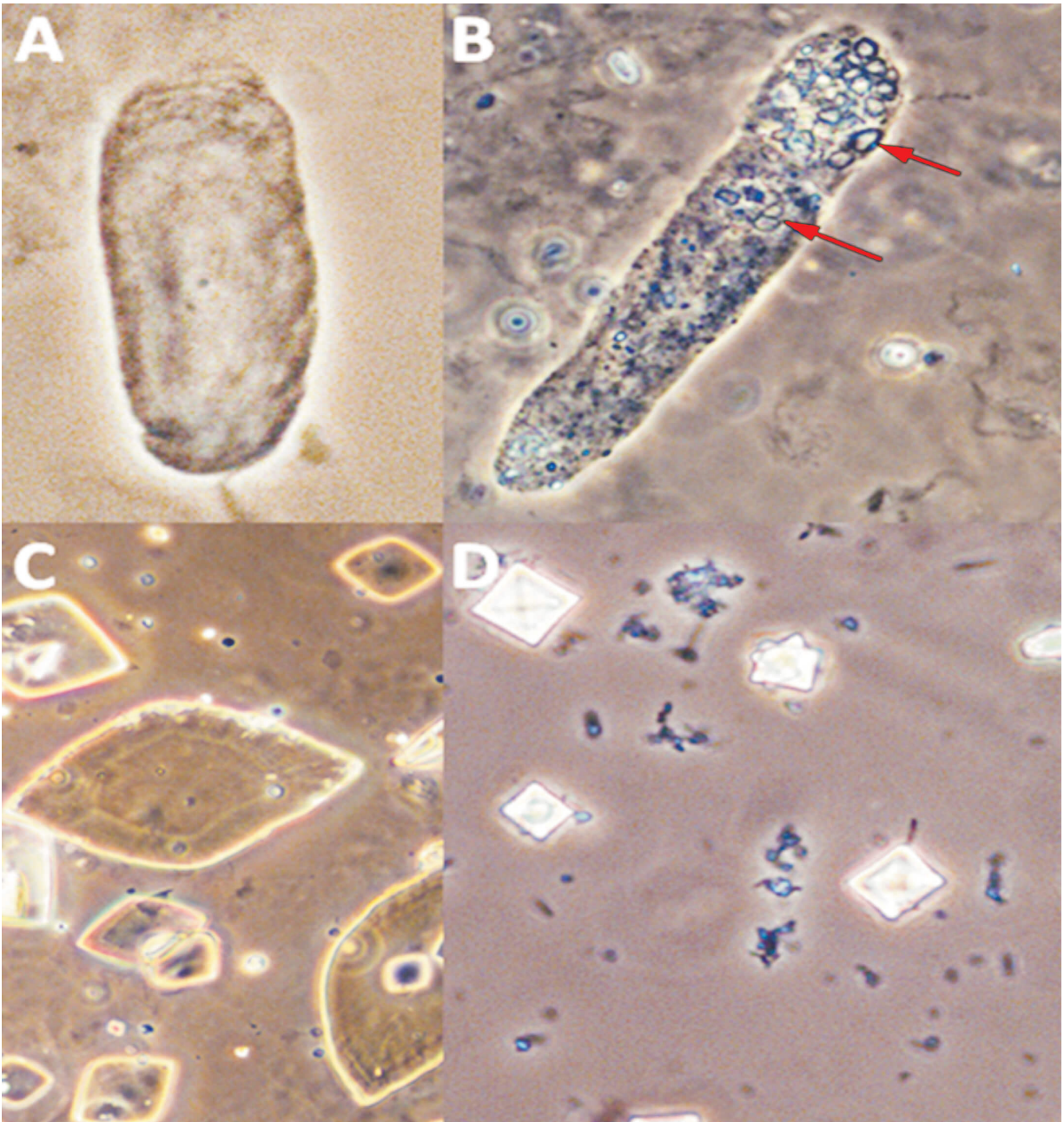
Celulares/epiteliais	Compostos por mucoproteína de Tamm-Horsfall e células epiteliais descamadas. A presença de cilindros epiteliais renais é indicativa de lesão tubular
Granulosos	Cilindros epiteliais com fragmentos de células que se desintegraram. Podem ser fisiológicos ou estar associados ao quadro de lesão tubular, como a NTA
Céreos	Cilindros muito largos, que refletem a fase final da dissolução dos cilindros epiteliais. Estão associados à estase urinária e ocorrem nos estágios finais de doença renal crônica
Gordurosos	Cilindros hialinos impregnados de gotículas de gordura, também chamados de corpos lipóides. Ocorrem em casos de síndrome nefrótica

2.2.3.3 Cristais

Vários tipos de cristais podem ser encontrados no sedimento urinário, e alguns deles estão presentes mesmo na urina de indivíduos saudáveis, como cristais de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, ácido úrico e uratos amorfos. Por outro lado, a excreção aumentada dessas substâncias pode ter significado etiopatogênico. Cristais de ácido úrico (Figura 2.3 – C) podem estar presentes na Insuficiência Renal Aguda (IRA), por lise tumoral pós-quimioterapia, e cristais de oxalato de cálcio (Figura 2.3 – D) podem sugerir intoxicação por etilenoglicol. Alguns cristais podem ser produtos da eliminação de medicamentos como sulfadiazina, aciclovir, indinavir e outros.

Cristais de estruvita (fosfato amoníaco-magnésiano) são incomuns e podem estar relacionados à litíase associada a infecções por bactérias produtoras de uréase (*Klebsiella*, *Proteus*). Os cristais de cistina também são incomuns, e a cistinúria deve ser investigada.

Figura 2.3 - Sedimento urinário



Legenda: (A) cilindro hialino; (B) cilindro hemático; (C) cristal de ácido úrico; (D) cristal de oxalato de cálcio.

Quadro 2.2 - Padrões urinários associados a diferentes doenças renais

Padrões urinários	Doenças renais sugeridas por padrão
Hematúria com células dismórficas vermelhas do sangue e diferentes graus de albuminúria	Glomerulonefrite proliferativa (por exemplo, nefropatia por IgA, ANCA-associado a vasculite, nefrite lúpica)
Albuminúria com hematúria mínima ou inexistente	Glomerulopatia não proliferativa (por exemplo, diabetes, amiloidose, nefropatia membranosa, glomeruloesclerose segmentar focal, alterações mínimas)
Presença de células granulares e epiteliais	NTA em um paciente com lesão renal aguda subjacente
Piúria isolada	Infecção (bacteriana, micobactérias) ou doença tubulointersticial
Exame de urina normal ou quase normal, com mínima proteinúria	Na presença de lesão renal aguda: azotemia pré-renal, NTA, hipercalcemia, obstrução urinária, doenças vasculares com isquemia glomerular (por exemplo, esclerose sistêmica, hipertensão maligna) ou doença vascular extraglomerular (por exemplo, embolia de colesterol, poliartrite nodosa)
	Na presença de doença renal crônica: nefropatia isquêmica, nefrosclerose hipertensiva, obstrução urinária

A presença de hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, proteinúria e/ou lipidúria é sugestiva de doença glomerular.

2.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) é o produto da média de filtração de cada néfron (unidade funcional do rim), multiplicado pelo número total de néfrons em ambos os rins. A TFG normal em adultos é cerca de 130 mL/min/1,73 m² em homens e 120 mL/min/1,73 m² em mulheres, no entanto varia consideravelmente

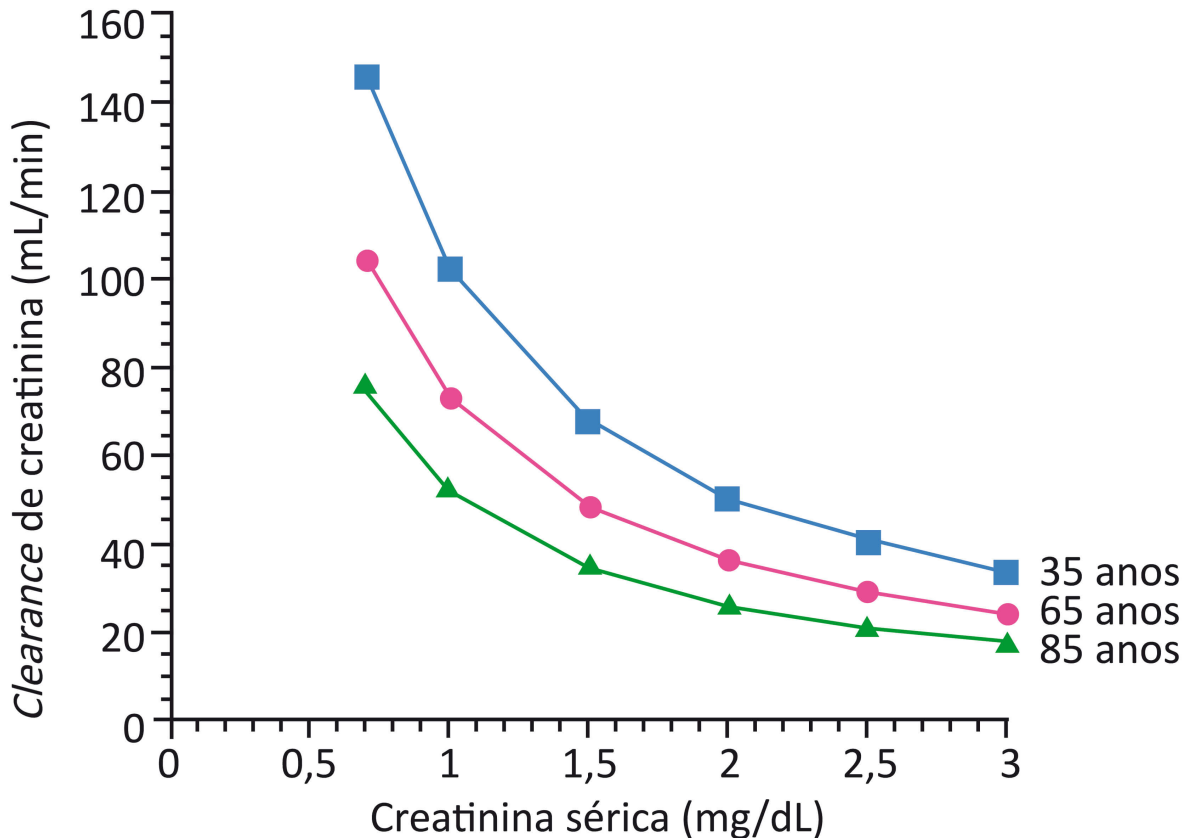
de acordo com idade, sexo, dieta, massa muscular, peso e uso de medicamentos. Com o objetivo de padronizar a função renal para diferentes tamanhos de rim, a TFG é habitualmente ajustada para área corpórea total de 1,73 m² (área corpórea média de adultos jovens). No entanto, mesmo após ajuste para área corpórea total, a TFG é cerca de 8% maior em homens do que em mulheres e declina com a idade. A realização da medida da TFG é fundamental na prática clínica para estabelecer o diagnóstico da doença renal, avaliar sua progressão e classificação, determinar o risco cardiovascular e ajustar a dose de medicamentos.

Indivíduos normais começam a perder a função renal após os 20 e 30 anos. Em média, há redução de 10% do ritmo de filtração glomerular por década; ou 0,75 mL/min/ano, após a quarta década de vida. Se não houver nenhuma lesão renal, homens com 70 anos, em geral, vão ter um clearance de creatinina em torno de 70 mL/min/1,73 m²; mulheres, um pouco menos. É importante ressaltar que, apesar da redução progressiva da função renal que ocorre com o envelhecimento, a creatinina costuma permanecer constante ou apenas discretamente aumentada, em razão da perda de massa muscular concomitante. Logo, um discreto aumento de creatinina já pode corresponder à perda moderada de função renal, como pode ser observado na Figura 2.4.

Reduções na TFG podem ser decorrentes da diminuição não só do número de néfrons, mas também da redução da função individual de cada néfron, em decorrência das alterações fisiológicas ou hemodinâmicas. A perda de néfrons pode ser inicialmente compensada pelo aumento da função dos néfrons remanescentes, de modo que não há alteração da TFG. Portanto, pode haver dano renal significativo antes que a TFG seja reduzida. A TFG estável não implica necessariamente doença estável. Os sinais de progressão da doença devem ser investigados, incluindo alteração do sedimento urinário, aumento na excreção de proteína ou elevação na pressão sanguínea. Alguns pacientes com doença renal podem passar despercebidos por apresentarem TFG normal.

A taxa de filtração glomerular é considerada o melhor índice de função renal..

Figura 2.4 - Relação entre a creatinina sérica e o clearance de creatinina em homens com 70 kg, com 35, 65 e 85 anos



Fonte: acervo Medcel.

2.3.1 Medida da taxa de filtração glomerular

A TFG avalia o ritmo de filtração glomerular renal e não pode ser medida diretamente, mas sim por meio do clearance urinário de um marcador de filtração ideal (que é livremente filtrado e não é secretado, nem reabsorvido). A inulina foi a primeira substância a ser descrita como marcador ideal e continua a ser o padrão-ouro, com a qual outros marcadores são comparados (marcador exógeno). No entanto, a medida do clearance de inulina é a sua infusão contínua; além disso, o método laboratorial para sua dosagem é de alto custo e difícil realização. Por isso, o clearance de inulina não é

utilizado na prática clínica e permanece como ferramenta de pesquisa. Outros marcadores exógenos (Cr-EDTA, Tc-DTPA, iotalamato e ioexol) apresentam alta correlação, porém também não são empregados na rotina clínica.

A creatinina, marcador endógeno, é o principal marcador de filtração utilizado na prática clínica para a medida da TFG. A creatinina é um produto do metabolismo proteico, e sua geração é proporcional a idade, sexo, raça e tamanho do corpo. A creatinina é gerada em um ritmo constante e liberada na circulação, porém é influenciada pela atividade física, ingestão e catabolismo proteico; no rim, é livremente filtrada no glomérulo e secretada nos túbulos. Algumas medicações, como cimetidina e trimetoprima, inibem a secreção tubular de creatinina e reduzem o seu clearance. Logo, essas medicações causam aumento da creatinina sérica, sem afetar a TFG. Por outro lado, a creatinina pode ser eliminada por secreções intestinais e degradada na luz do intestino. Quando a TFG está reduzida, a sua excreção por essa via é aumentada. Antibióticos podem destruir a flora intestinal e, conseqüentemente, impedir a eliminação de creatinina por essa via, levando ao aumento da sua concentração sérica, sem afetar a TFG.

Os exames laboratoriais mais adequados para avaliar a função renal são a TFG e a creatinina sérica.

Sistematicamente, o clearance de creatinina superestima a TFG em razão de sua secreção tubular, pois a relação entre os níveis de creatinina e a TFG é não linear. As alterações da concentração sérica de creatinina são lentas para refletir as alterações agudas de função renal. Quando a TFG está reduzida, a quantidade de creatinina secretada pelo túbulo pode ser até maior do que a quantidade filtrada no glomérulo. O clearance de creatinina em adultos pode ser estimado por meio de uma das 2 primeiras fórmulas a seguir, ou medido de forma direta por meio da terceira fórmula.

Outro marcador endógeno que vem ganhando progressivamente espaço no uso clínico é a cistatina C, que é uma proteína livremente filtrada pelo glomérulo e não reabsorvida, independentemente de massa muscular, sexo, raça ou superfície corpórea. Tem maior sensibilidade que a creatinina na avaliação da TFG, pois, além da produção relativamente constante, não sofre interferência da dieta, da apresentação de inflamação e do estado nutricional do indivíduo. A concentração sérica normal de cistatina C gira em torno de 0,7 mg/L. É um marcador melhor para idosos, crianças e pessoas com paralisia (diminuição da musculatura), que vem ganhando espaço progressivamente no uso clínico. Contudo, embora seja livremente filtrada, a cistatina C é reabsorvida e completamente metabolizada pelos túbulos renais, tornando impossível a realização do seu clearance. Também apresenta fatores que podem influenciar sua concentração sérica, como o uso de corticoides, presença de processos inflamatórios etc. Outra vantagem refere-se ao fato de que a cistatina C vem se mostrando como um marcador independente de risco de mortalidade cardiovascular e desenvolvimento de falência renal.

A equação Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) está disponível na maioria dos computadores de bolso (palmtops/smartphones), entretanto é complexa e de difícil uso no dia a dia, entretanto é a mais recomendada.

Fórmula 2.1 - Clearance de creatinina

$$\begin{aligned}
 & \text{Clearance de creatina estimado em } \frac{mL / min}{1,73m^2} = \\
 & = 186 \times (Cr \text{ plasma}) - 1,154 \times (idade) - 0,203 \times \\
 & \times (0,742, \text{ se mulher}) \times (1,210, \text{ se negro})
 \end{aligned}$$

Fórmula 2.2 - Segunda mais usada – equação de Cockcroft-Gault

$$\begin{aligned} \text{Clearance de creatina estimado em mL / min} &= \\ &= \frac{(140 - \text{idade em anos}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina plasmática (mg / dL)}} \\ &= (\times \text{por } 0,85 \text{ se mulher}) \end{aligned}$$

Em indivíduos muito idosos, muito magros ou obesos, as fórmulas descritas podem subestimar ou superestimar a função renal. Logo, para a obtenção de uma medida mais precisa, deve-se optar pela avaliação direta do clearance de creatinina na urina de 24 horas, que pode ser calculado, em mL/min, por meio da fórmula a seguir.

Fórmula 2.3 - Terceira (eventualmente usada)

$$\begin{aligned} \text{Clearance de creatina estimado em mL / min} &= \\ &= \frac{\text{creatinina urinária (mg / dL)} \times \text{volume urinário (mL)}}{\text{creatinina plasmática (mg / dL)} \times \text{tempo (minutos)}} \end{aligned}$$

O valor do clearance de creatinina é influenciado pelo status nutricional, pela ingestão proteica e pela massa muscular, por isso não é muito acurado para medida da função renal em idosos e crianças. A produção de creatinina e sua excreção urinária reduzem com a idade, em proporção à redução de peso e da massa muscular que ocorre com o envelhecimento, por isso a creatinina não aumenta com o tempo, apesar da redução progressiva da função renal. Quando o clearance de inulina, que é mais fidedigno, é comparado ao de creatinina, percebe-se que o clearance desta subestima a TFG em idosos, e esse efeito é ainda maior se o clearance de creatinina é estimado por meio da fórmula de Cockcroft-Gault.

A equação MDRD é considerada mais acurada que a de Cockcroft-Gault de forma geral; no entanto, em idosos com mais de 70 anos, superestima a função renal. Na verdade, nem a equação MDRD nem a de Cockcroft-Gault são validadas nessa população, e a acurácia dessas fórmulas nesses idosos permanece duvidosa.

Em crianças, a medida do clearance de creatinina pode ser feita de forma direta, pela urina de 24 horas, por meio da terceira fórmula. Pode-se estimar o clearance, ainda, pela fórmula de Schwartz, com base em creatinina sérica, idade, altura e, em adolescentes, no gênero do paciente, conforme descrito a seguir.

Fórmula 2.4 - Medida do clearance em crianças

$$\begin{aligned} & \textit{Clearance de creatina estimado em mL / min} = \\ & = \frac{k \times \textit{altura (cm)}}{\textit{creatinina plasmática (mg / dL)}} \end{aligned}$$

A constante k é diretamente proporcional ao componente muscular corpóreo e varia com a idade. O valor é de 0,33 para bebês que nasceram prematuros durante o primeiro ano de vida; 0,45 para bebês que nasceram a termo durante o primeiro ano de vida; 0,55 para crianças de ambos os sexos e adolescentes do sexo feminino; 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

Uma outra fórmula, que também usa a creatinina como marcador (CKD- EPI) também está sendo muito utilizada.

Fórmula 2.5 - CKD-EPI

$$TFG = 141 (Cr / k ,1)^a \times máx(Cr / k ,1)^{-1.209} \times \\ \times 0,993^{idade} \times 1,018 (se \text{ sexo feminino }) \\ -1,159 (se \text{ afrodescendente })$$

Em que Cr é a creatinina sérica; k vale 0,7 para pacientes do sexo feminino e 0,9 para pacientes do sexo masculino; a é igual a -0,329 para pacientes do sexo feminino e -0,411 para pacientes do sexo masculino.

É preferida para casos com TFG > 60 mL/min, em transplantados e em populações afrodescendentes.

Mais recentemente, surgiu um marcador da TFG, o ioexol, um agente de contraste não iônico e sem marcação radioativa que fornece uma medida acurada, não nefrotóxica, mesmo diante de níveis extremamente baixos de TFG (< 10 mL/min).

A fórmula de Cockcroft-Gault e a equação de MDRD calculam a taxa de filtração glomerular sem que haja coleta de urina, contudo a precisão é baixa em idosos, obesos e pacientes com função renal próxima do normal.

A depuração renal de inulina é o padrão-ouro de medida da taxa de filtração glomerular.

A depuração de ureia, em geral, é menos útil do que a creatinina sérica – embora a ureia no sangue também varie inversamente com a TFG –, pois pode mudar de forma independentemente da TFG. Dois fatores contribuem para esse fenômeno: a taxa de produção de ureia não é constante e pode aumentar com uma dieta rica em proteínas e a presença de hemorragia, trauma ou terapia de glicocorticoides; cerca de 40 a 50% de ureia do filtrado é reabsorvida

passivamente, sobretudo no túbulo proximal. Assim, quando a depleção de volume está associada ao aumento de sódio proximal e à reabsorção de água, há um aumento paralelo da reabsorção da ureia.

2.3.2 Testes de função tubular

2.3.2.1 Avaliação da função tubular

Os túbulos renais desempenham papel fundamental na manutenção dos equilíbrios hidroeletrolíticos e acidobásicos. Distúrbios da função tubular podem ocorrer de forma focal ou generalizada, traduzindo-se por alterações bioquímicas (plasmáticas e urinárias) de várias substâncias, conforme o Quadro 2.3. Essas alterações serão revisadas no capítulo sobre doenças tubulointersticiais.

Quadro 2.3 - Principais desordens da função tubular

Segmentos	Funções	Desordens
Túbulo proximal	Reabsorção de sódio Reabsorção de fósforo Reabsorção de glicose Reabsorção de aminoácido Reabsorção de bicarbonato	Nefropatia perdedora de sódio Raquitismo hipofosfatêmico Fanconi Acidose tubular renal proximal
Alça de Henle ascendente	Transporte sódio, potássio e cloro	Síndrome de Bartter
Túbulo distal	Secreção de hidrogênio Reabsorção de sódio e cloro	Acidose tubular renal distal Síndrome de Gitelman
Túbulo coletor	Transporte de sódio e potássio Transporte de água	Pseudo-hipoaldosteronismo Síndrome de Liddle <i>Diabetes insipidus</i> nefrogênico

2.3.2.2 Marcadores de lesão tubular

A análise dos distúrbios tubulares envolve também testes de lesão tubular como beta-2-microglobulina, alfa-1-microglobulina, proteína transportadora de retinol e novos biomarcadores como NGAL, KIM 1 e interleucina 18, que são marcadores de lesão renal aguda.

2.4 MÉTODOS DE IMAGEM

Diversos métodos de imagem podem ser úteis na avaliação de portador de doença renal aguda e/ou crônica, e sua principal utilidade está na detecção ou exclusão de obstrução do trato urinário, nefrolitíase, massas ou cistos renais, doenças com achados radiológicos característicos, doença renovascular e refluxo vesicoureteral. Os métodos de imagem mais comumente utilizados incluem ultrassonografia, Tomografia computadorizada (TC), Ressonância nuclear magnética (RNM), Urografia excretora (UE), arteriografia renal, cintilografia renal, uretrocistografia miccional e urografia retrógrada.

A seguir, faremos uma revisão dos principais métodos de imagem utilizados para avaliação das doenças renais.

2.4.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia utiliza ondas sonoras para gerar uma imagem das estruturas anatômicas. A técnica é simples, indolor e segura e é usada para estudar os rins, os ureteres e a bexiga, com a vantagem adicional de gerar boas imagens mesmo quando a função renal está diminuída. Outra vantagem é a não utilização de contraste iodado, o que evita complicações tóxicas e/ou alérgicas dele decorrentes. Deve ser realizado em todo paciente com insuficiência renal sem etiologia; é o primeiro método de imagem usado na investigação do aparelho urinário. A principal desvantagem é ser operador-dependente. A

Figura 2.5 – A apresenta o aspecto ultrassonográfico de um rim normal.

Por meio da ultrassonografia fetal, é possível obter algumas informações indiretas sobre a função renal do feto com mais de 20 semanas. Para os recém-nascidos, é o melhor método para investigar massas abdominais, infecções do trato urinário e suspeitas de defeitos congênitos do sistema urinário. A ultrassonografia renal é o exame inicial de escolha para exclusão de obstrução do trato urinário. Com a ultrassonografia, é possível evidenciar a presença de hidronefrose (Figura 2.5 – B) e estabelecer sua causa na maioria dos casos. Considerando que IRA pós-renal pode ser totalmente revertida se a obstrução do trato urinário for tratada precocemente, a ultrassonografia deve ser realizada em todos os pacientes com insuficiência renal de causa indefinida.

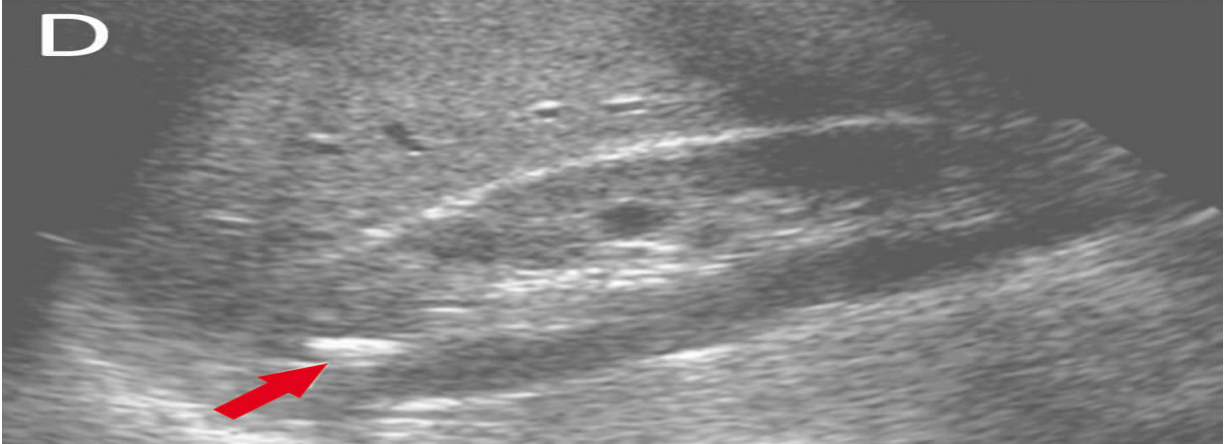
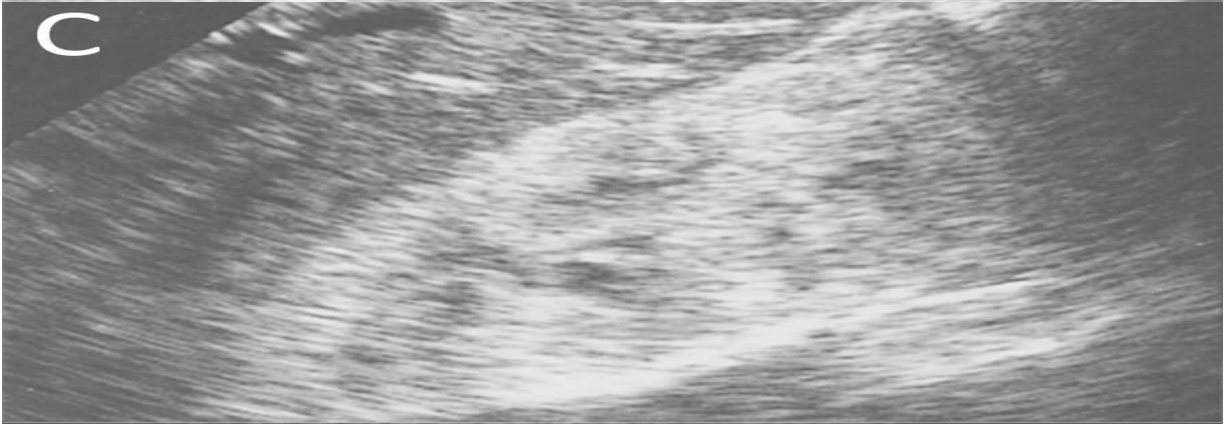
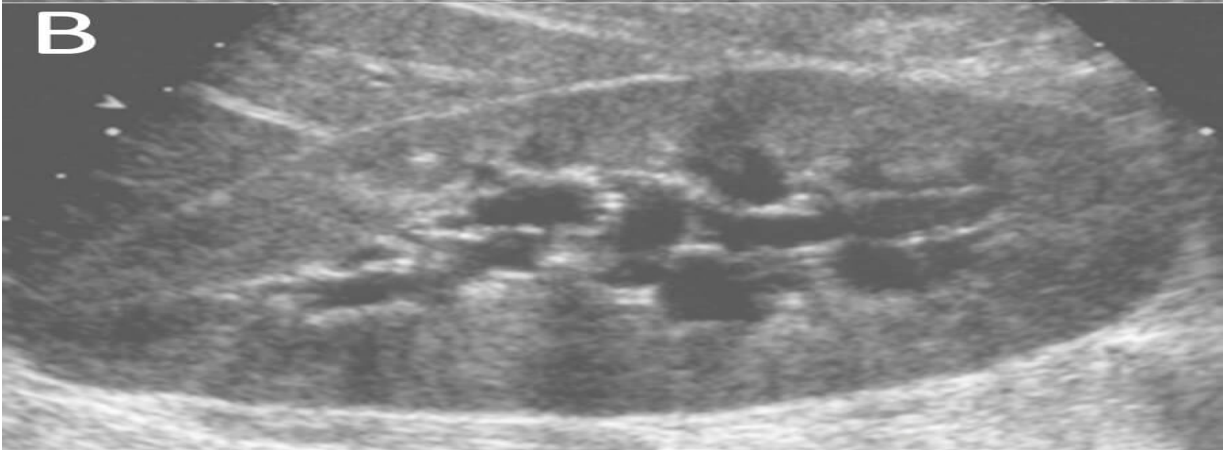
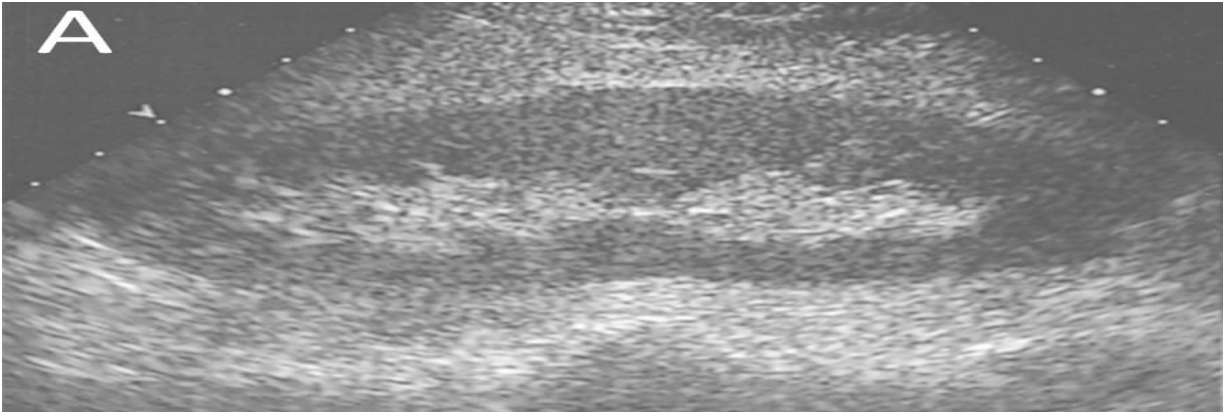
Embora seja menos sensível que a TC para a detecção de massas renais, a ultrassonografia pode ser útil na diferenciação entre cistos renais simples e complexos e tumores renais sólidos. Também pode ser utilizada para screening e diagnóstico de doença renal policística.

A ultrassonografia também é utilizada em pacientes com pielonefrite aguda, que não estejam respondendo adequadamente ao tratamento, com o objetivo de afastar complicações como obstrução do trato urinário, abscesso perinefrético ou outras complicações da pielonefrite – por exemplo, a pielonefrite enfisematosa, comum em pacientes diabéticos. Adicionalmente, é utilizada de forma frequente para avaliar a presença de nefropatia crônica. São sinais de nefropatia crônica no exame: aumento da ecogenicidade cortical, perda da diferenciação corticomedular e redução de tamanho renal (Figura 2.5 – C).

A ultrassonografia também pode ser utilizada para diagnosticar nefrolitíase (cálculos renais – Figura 2.5 – D) e guiar a biópsia renal.

A ultrassonografia é o primeiro método de imagem usado na investigação do aparelho urinário.

Figura 2.5 - Aspectos ultrassonográficos



Legenda: (A) rim normal; (B) rim com hidronefrose moderada; (C) rim com nefropatia parenquimatosa crônica; (D) presença de cálculo renal no polo superior do rim.

A ultrassonografia com Doppler permite avaliar a vasculatura renal e estimar possíveis estenoses vasculares.

É usada, principalmente, para o diagnóstico de trombose da veia renal, infarto renal e estenose da artéria renal. Os principais critérios dopplervelocimétricos utilizados nos estudos das patologias renais são índice de resistência, índice de pulsatilidade e tempo de aceleração, além do pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final das artérias renais e intrarrenais. O índice de resistência, cujo valor normal é inferior a 0,7, quando elevado, pode indicar nefropatias agudas e crônicas, avaliação de transplante renal e obstrução urinária aguda. O tempo de aceleração é geralmente $< 0,09$; se anormal, pode indicar estenoses vasculares. O pico de velocidade sistólica > 200 cm/s também é usado para identificar estenoses e calcular o índice de resistência. Por ser um exame não invasivo, a ultrassonografia com Doppler é utilizada na triagem inicial quando se suspeita de estenose da artéria renal. O exame permite visualização nítida da bexiga cheia de urina, e, embora permita identificar tumores da bexiga, a TC é mais confiável para esse fim.

O método de escolha para o diagnóstico de uropatia obstrutiva é a ultrassonografia.

O diagnóstico padrão-ouro para trombose da veia renal é a venografia renal seletiva, porém procedimentos menos invasivos estão sendo cada vez mais utilizados, incluindo a tomografia computadorizada com contraste, a ressonância magnética e a ultrassonografia com Doppler.

2.4.2 Tomografia computadorizada

A TC é frequentemente utilizada para a obtenção de informações complementares à ultrassonografia e tem a vantagem de ser mais sensível do que ela, porém com a desvantagem de ser mais custosa e de necessitar com frequência da utilização de contraste iodado, o que pode precipitar reações anafiláticas e nefropatia por contraste, principalmente nos pacientes com alteração prévia da função renal. A Figura 2.6 – A mostra o aspecto tomográfico de rins normais.

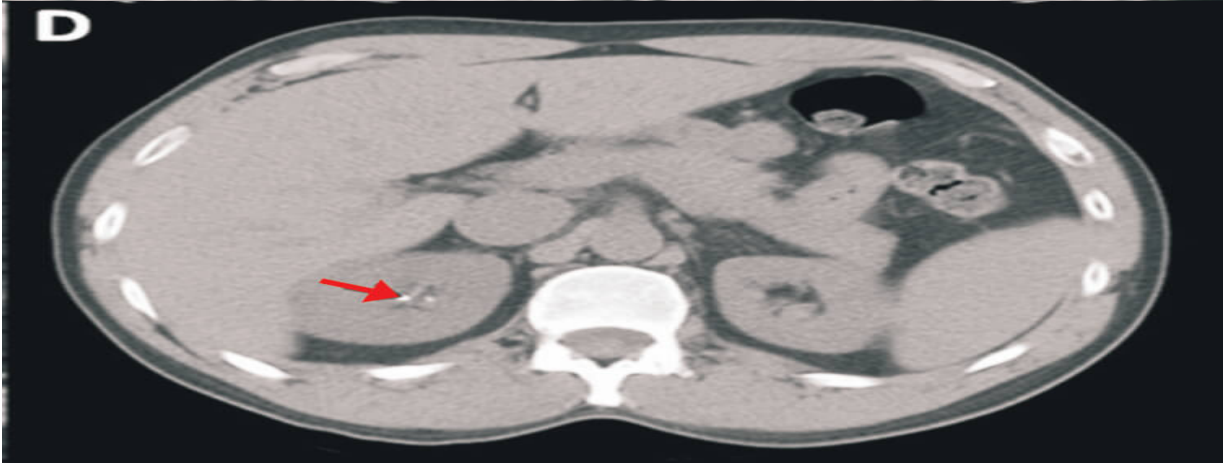
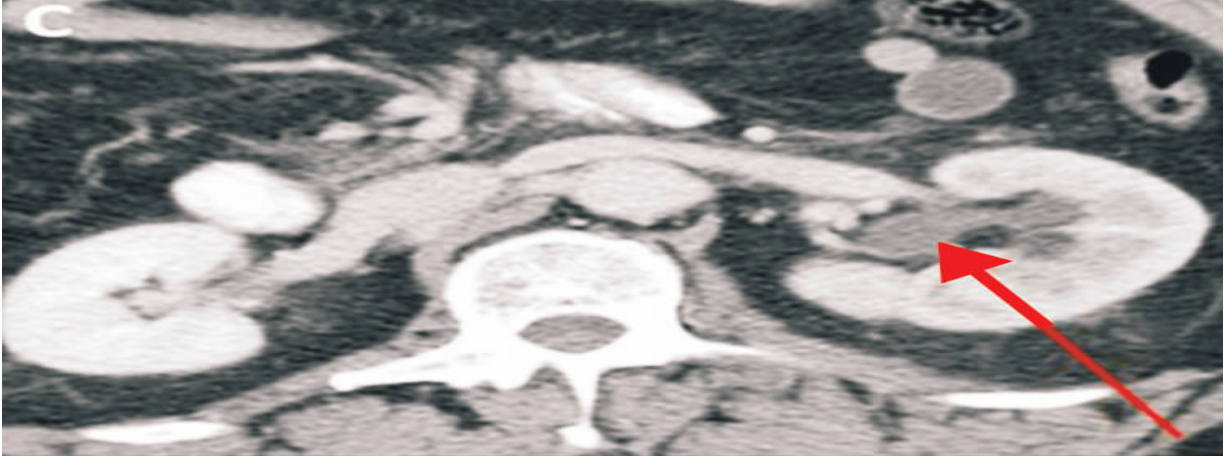
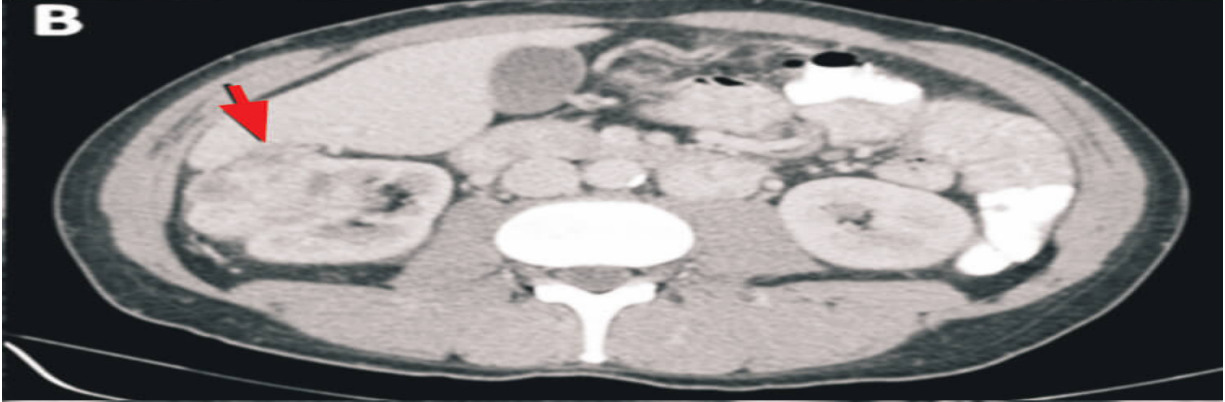
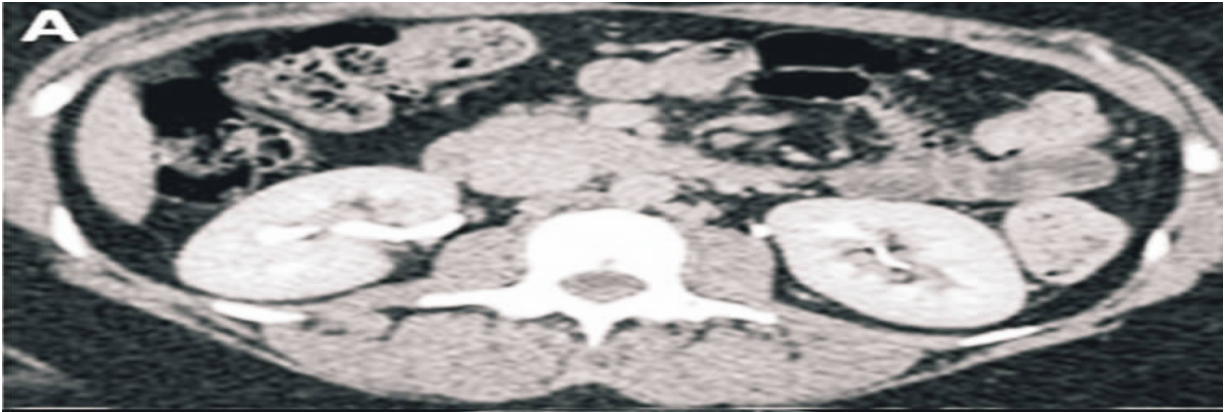
A TC pode diferenciar as estruturas sólidas daquelas com conteúdo líquido, além de ser útil para a avaliação do tipo e da extensão dos tumores renais ou de outras massas que deformam o trato urinário normal. Para mais informações, administra-se contraste por via intravenosa.

A TC também ajuda a determinar se um tumor se estendeu além do rim (Figura 2.6 – B), como câncer renal ou tumor de Wilms (tumor renal maligno, que acomete crianças entre 2 e 5 anos). A TC também é capaz de evidenciar hidronefrose e diagnosticar a causa e altura da obstrução do trato urinário de forma mais precisa e sensível que a ultrassonografia (Figura 2.6 – C); do mesmo modo, é mais sensível para o diagnóstico de doença renal policística em estágios iniciais.

Adicionalmente, a TC helicoidal sem contraste é o padrão-ouro para o diagnóstico de nefrolitíase (Figura 2.6 – D) e deve ser utilizada quando se suspeita desse diagnóstico e quando a ultrassonografia não evidenciou a presença de cálculos. Além disso, a angiotomografia renal é capaz de realizar um estudo anatômico preciso da vasculatura renal e de confirmar estenoses sugeridas pela ultrassonografia com Doppler.

A TC sem contraste é o padrão-ouro no diagnóstico de nefrolitíase.

Figura 2.6 - Aspectos tomográficos



Legenda: (A) rins normais; (B) carcinoma renal à direita (seta); (C) hidronefrose à esquerda (seta); (D) cálculo renal à direita (seta).

A TC é superior na visualização de cálculos em relação à ressonância magnética.

2.4.3 Ressonância nuclear magnética

A RNM é mais custosa do que a TC, mas tem a vantagem de não utilizar contraste iodado e ser, por isso, usada em indivíduos alérgicos a iodo. Além disso, tem a vantagem de não submeter o paciente à radiação ionizante, o que a torna mais segura do que a TC para gestantes e crianças. Utiliza-se ainda a RNM como ferramenta diagnóstica auxiliar quando a TC não é suficiente para o diagnóstico.

A angiorressonância é útil para a avaliação das artérias renais em casos suspeitos de hipertensão renovascular com estenose da artéria renal (Figura 2.7 – A), com acurácia similar à da TC, no entanto pode superestimar o tamanho da estenose e produz pouca informação funcional. Também é o padrão-ouro para o diagnóstico de trombose da veia renal.

A RNM também é útil na obtenção de diagnóstico diferencial de nódulos renais. Por exemplo, a presença de necrose e hemorragia no interior do nódulo, evidenciada pela RNM, sugere o diagnóstico de tumor de Wilms ou de carcinoma de células renais (Figura 2.7 – B). Por outro lado, a presença de gordura no nódulo renal é sugestiva de angiomiolipoma. Contudo, calcificações no interior do nódulo são mais bem evidenciadas na TC do que na RNM.

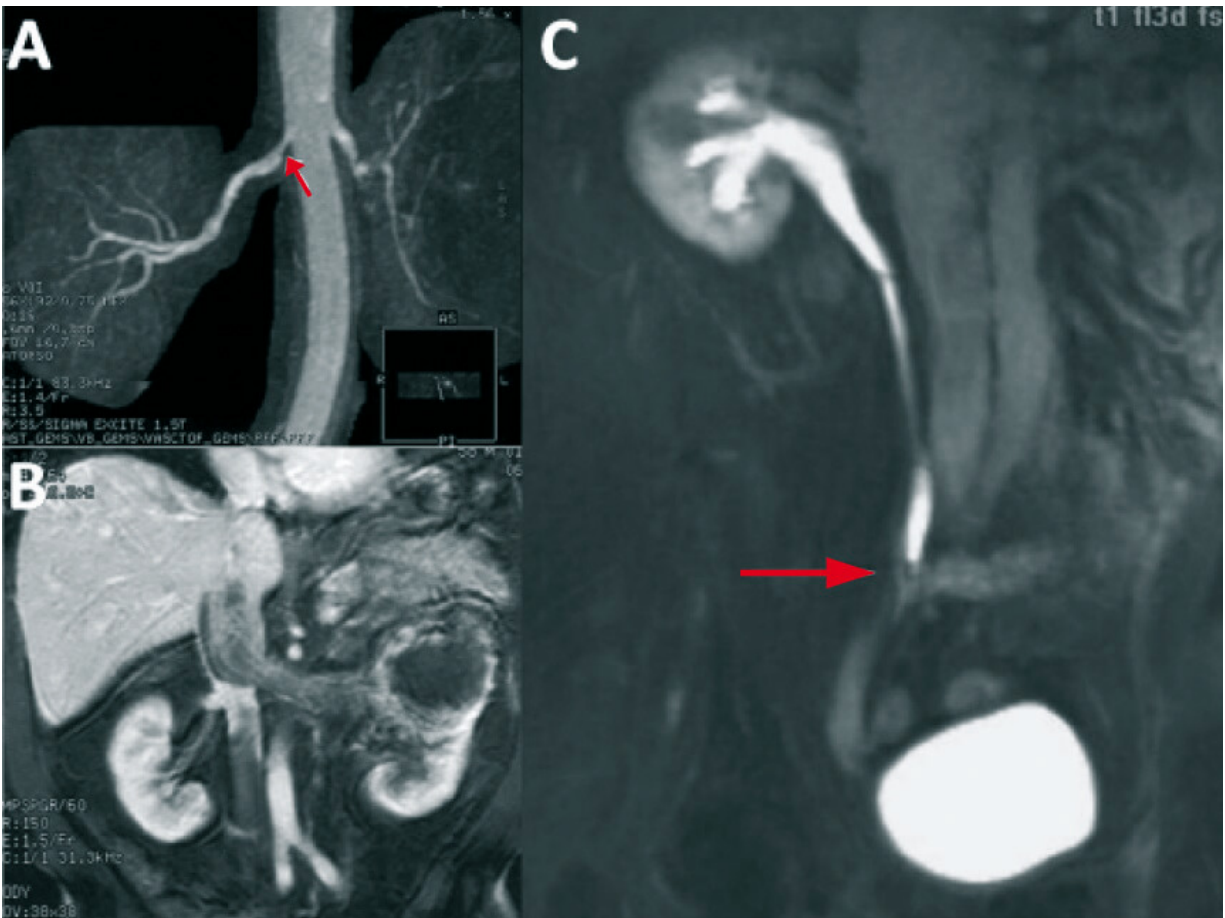
Por meio da uorressonância (RNM com reconstrução do trato urinário), é possível não só evidenciar alterações congênicas ou adquiridas no trato urinário, mas também, se houver obstrução do trato urinário, demonstrar a altura e o grau (Figura 2.7 – C), entretanto traz pouca informação funcional.

A RNM com meio de contraste intravenoso paramagnético gadolínio é contraindicada em caso de doença renal crônica avançada, com clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, pelo risco de Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) – doença rara e altamente debilitante que se caracteriza por extenso espessamento e endurecimento da pele associado a pápulas eritematosas que coalescem em placas amarronzadas com aspecto “em casca de laranja”. Pode haver contraturas nas regiões articulares, levando o paciente progressivamente à dependência de cadeira de rodas. As extremidades distais são as áreas mais frequentemente afetadas, seguidas pelo tronco. As lesões são tipicamente simétricas.

O quadro de FSN desenvolve-se após a administração intravenosa de gadolínio para realização de RNM ou angiorressonância, angiografias ou angiotomografias e que, concomitantemente, apresentem doença renal na fase moderada – estágio IV (clearance de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) – ou grave – estágio V ($< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) –, especialmente naqueles que necessitam de diálise. A causa do desenvolvimento da FSN nos pacientes com insuficiência renal após o uso de gadolínio não é totalmente compreendida, contudo biópsias teciduais de casos de FSN detectam gadolínio nessas amostras. O quadro é progressivo e rápido (cerca de 2 a 12 semanas após administração), em que o paciente pode ficar confinado à cadeira de rodas em poucas semanas, devido a contraturas, fraqueza muscular e artralguas. Ainda não existe um tratamento reconhecidamente eficaz para a FSN.

A ressonância magnética não utiliza radiação ionizante e é preferida em gestantes e crianças.

Figura 2.7 - Ressonância nuclear magnética



Legenda: (A) estenose do óstio da artéria renal direita (seta); (B) grande carcinoma de células renais no polo superior do rim esquerdo; (C) cálculo não oclusivo no ureter distal direito (seta).

2.4.4 Urografia excretora

A UE era o principal método diagnóstico por imagem para doenças do trato urinário antes do desenvolvimento da ultrassonografia, da TC e da RNM. É capaz de fornecer informação detalhada acerca da anatomia pielocalicial e do tamanho e forma renal e é muito útil na detecção de cálculos renais. No entanto, tem a desvantagem de necessitar da administração de contraste iodado, o que pode precipitar reações anafiláticas em alérgicos a iodo e nefropatia por contraste em suscetíveis. Por isso tem sido frequentemente substituída pela ultrassonografia, um método não invasivo, que não utiliza contraste e que fornece imagens tanto quanto ou até mais detalhadas que a UE.

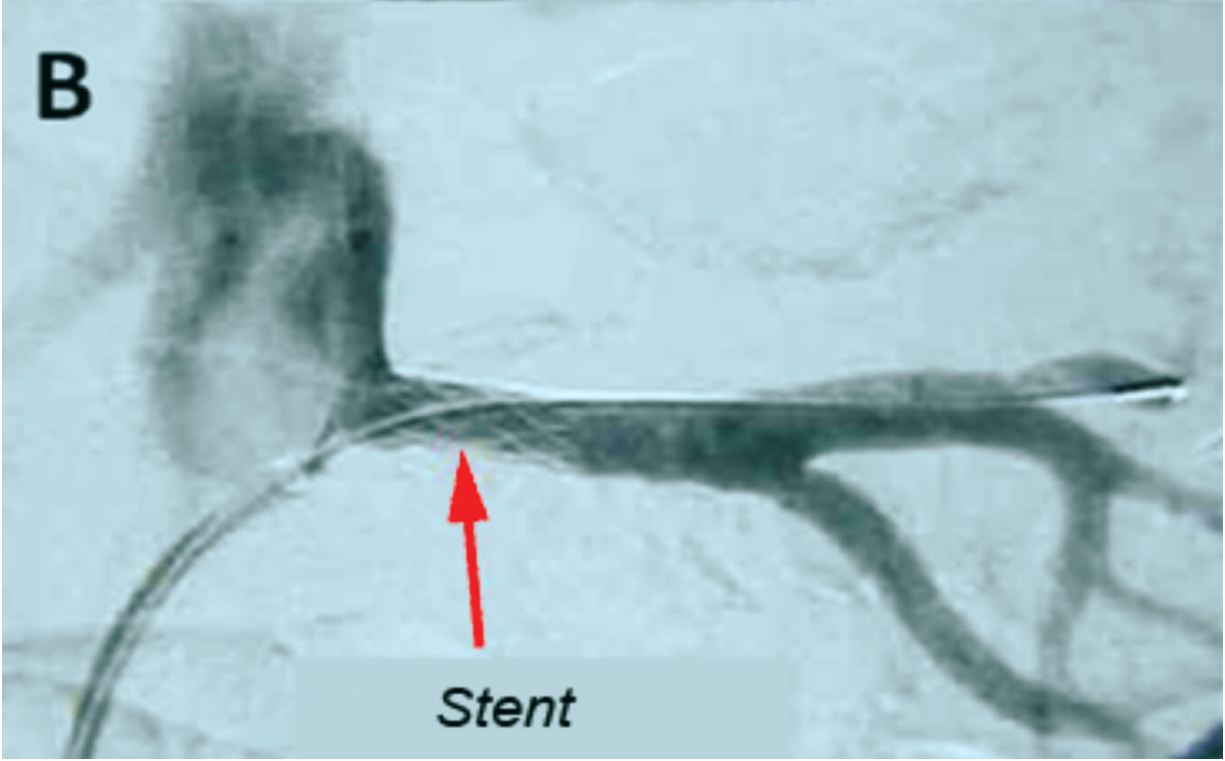
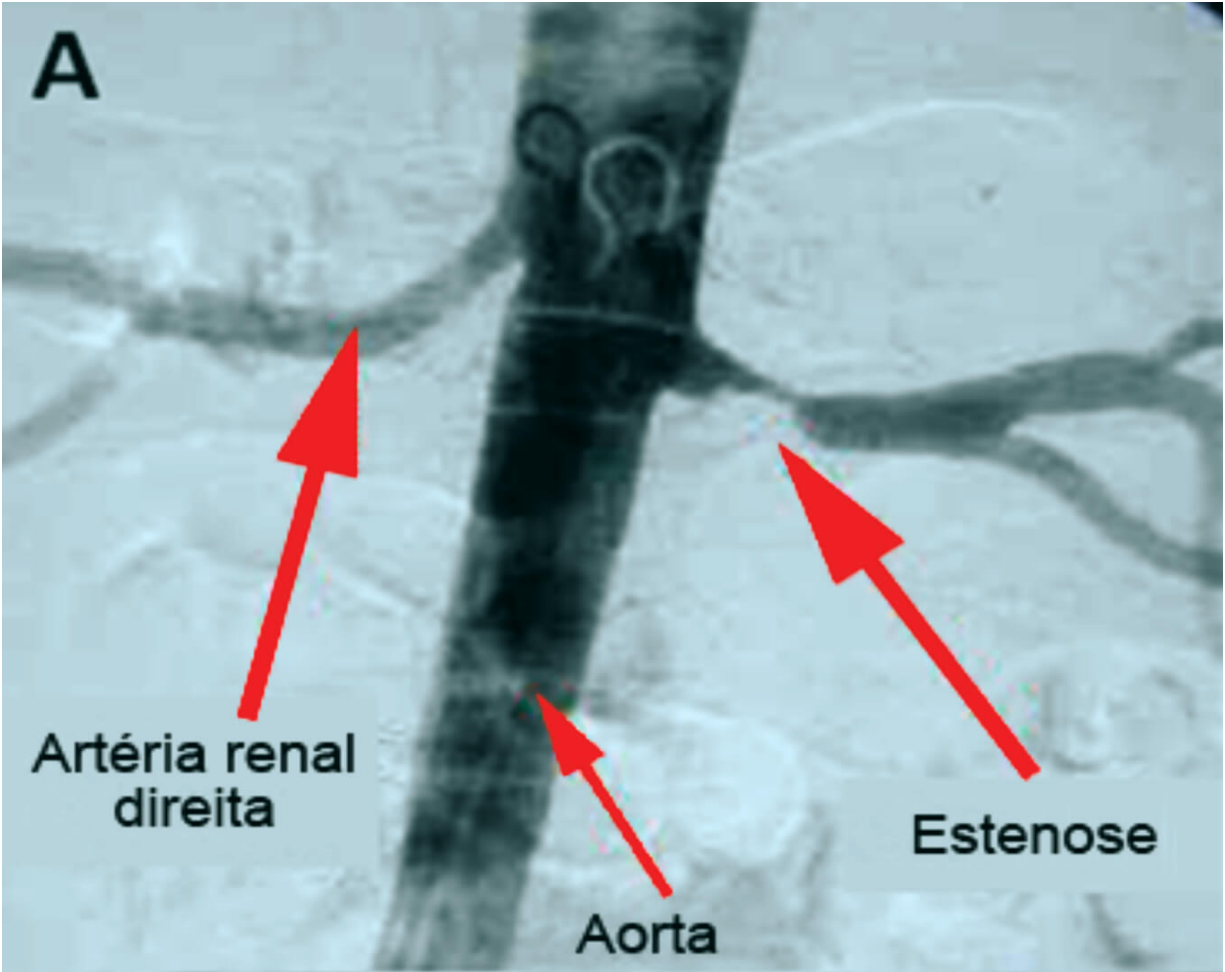
Apesar disso, continua a ser uma técnica útil para o diagnóstico de algumas desordens estruturais, como a necrose papilar renal e o rim espongiomedular. Também tem alta sensibilidade e especificidade para a detecção de cálculos e possibilita o diagnóstico da altura da obstrução do trato urinário. No entanto, a TC sem contraste é o padrão-ouro para o diagnóstico de nefrolitíase.

2.4.5 Arteriografia renal

O exame considerado padrão-ouro para os diagnósticos de estenose da artéria renal e displasia fibromuscular (doença renovascular) é a arteriografia renal, no entanto é um exame invasivo, que utiliza contraste iodado. Suas principais complicações são o ateroembolismo por cristais de colesterol e a nefropatia por contraste.

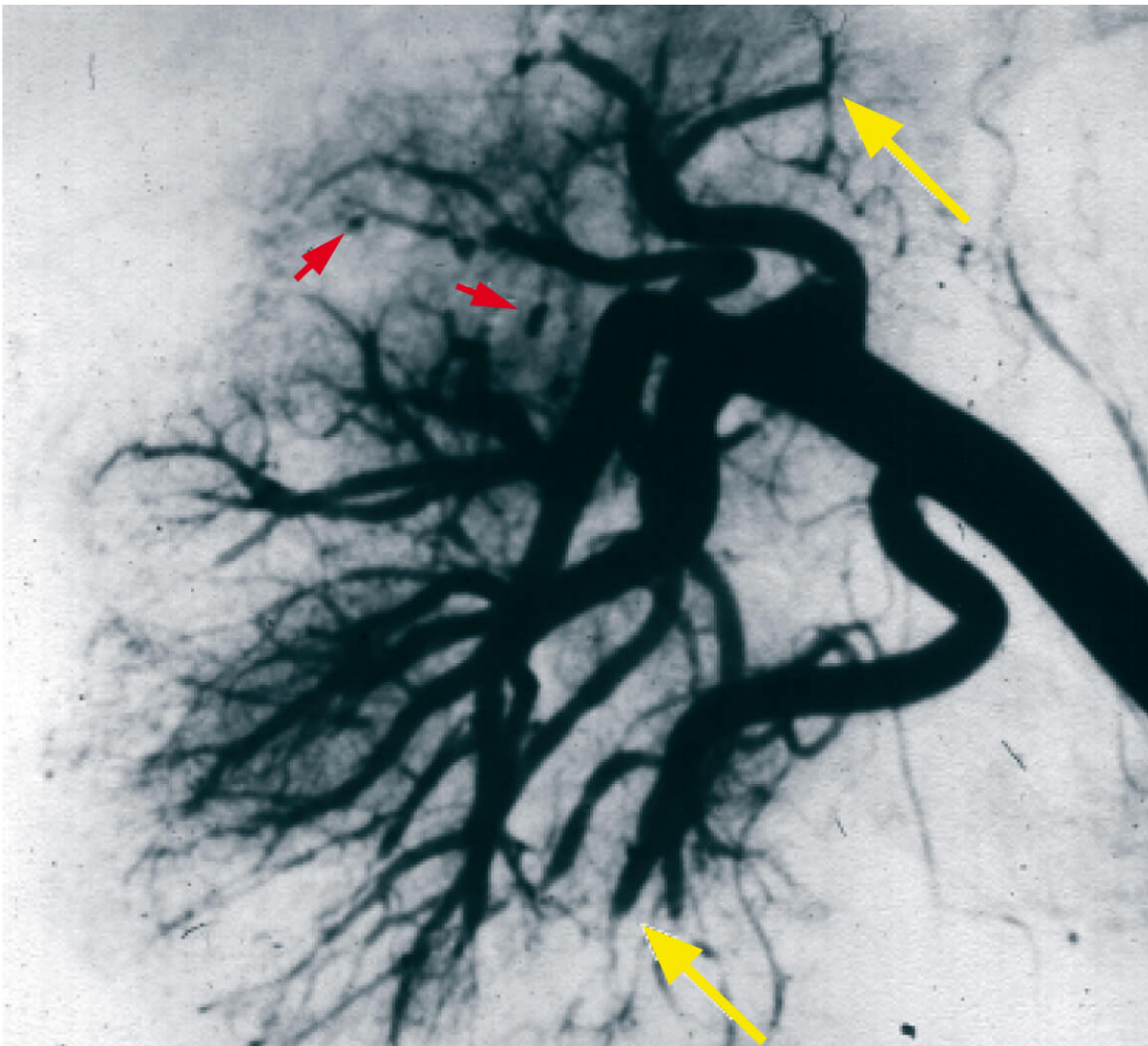
A arteriografia renal tem sido menos utilizada para o diagnóstico de afecções vasculares renais em razão da disponibilidade de métodos não invasivos e igualmente úteis para o diagnóstico, como a TC e a RNM. Por outro lado, a arteriografia tem sido cada vez mais usada para o tratamento de estenose da artéria renal por angioplastia, com ou sem colocação de stent (Figura 2.8). Também é útil em determinadas configurações, como suspeita de poliarterite nodosa; muitas vezes é por meio dela que é feito o diagnóstico dessa desordem, demonstrando múltiplos aneurismas e oclusão em artérias menores (Figura 2.9).

Figura 2.8 - Aspectos arteriográficos



Legenda: (A) estenose da artéria renal esquerda; (B) da correção da estenose após colocação de stent na artéria renal esquerda.

Figura 2.9 - Arteriografia renal em grande poliarterite nodosa com as setas vermelhas mostrando microaneurismas característicos e as setas amarelas demonstrando oclusões abruptas de pequenas artérias



O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de estenose da artéria renal é a arteriografia renal.

2.4.6 Cintilografia renal

A cintilografia renal com DMSA é uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce de refluxo vesicoureteral e cicatrizes renais, pois avalia a anatomia cortical, fim para o qual é bastante utilizada, principalmente na população pediátrica.

A cintilografia renal com DTPA (renograma) com captopril é um exame funcional, excelente para triagem de hipertensão renovascular, pois avalia a repercussão funcional da estenose, embora perca acurácia na insuficiência renal. Tem as vantagens de não ser operador-dependente e não utilizar contraste iodado nem gadolínio. Como o DTPA é um agente de filtração glomerular, esse exame pode ser usado para calcular a TFG. Um exame totalmente normal exclui doença significativa, e a presença de alteração do ritmo de filtração glomerular após a administração de captopril pode estimar a reversibilidade da lesão arterial.

2.4.7 Uretrocistografia miccional

A uretrocistografia miccional é um estudo radiológico contrastado capaz de avaliar a uretra, a bexiga e a micção do paciente e observar possíveis refluxos ureterais.

A fase miccional do exame é mais bem realizada utilizando o controle fluoroscópico. As indicações clínicas incluem traumatismo uretral, perda involuntária de urina, estenose de uretra e refluxo ureteral.

2.4.8 Urografia retrógrada

Na urografia retrógrada, um contraste similar ao utilizado na urografia intravenosa é introduzido diretamente por meio de endoscópio ou de cateter até o ureter. Essa técnica fornece boas imagens da bexiga, dos ureteres e da porção inferior dos rins quando os resultados da urografia intravenosa são insatisfatórios. A urografia retrógrada também é útil na investigação de obstrução ureteral ou na avaliação de paciente alérgico a contrastes

intravenosos. As desvantagens são risco de infecção e necessidade de anestesia.

2.5 BIÓPSIA RENAL

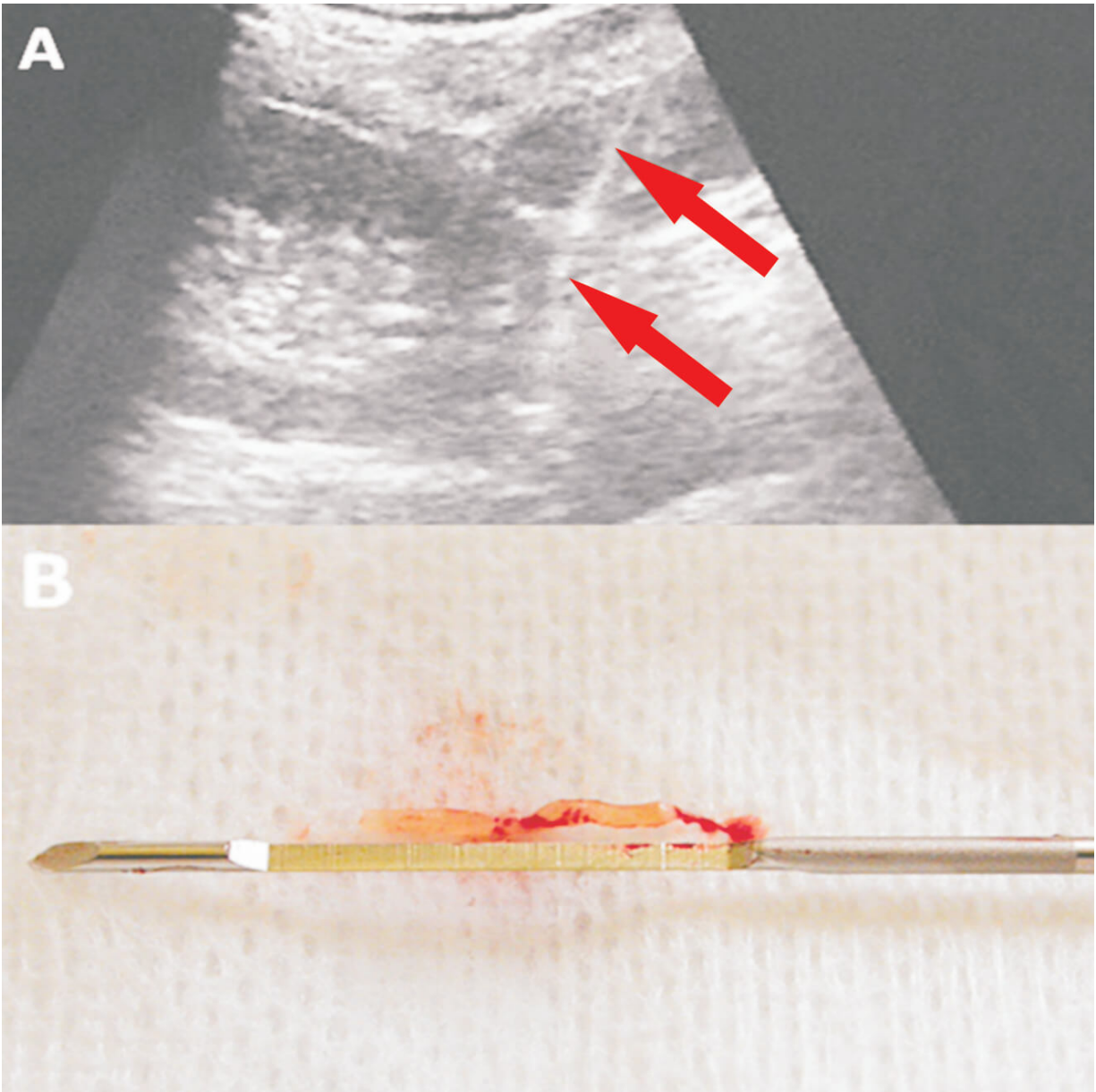
A biópsia renal geralmente é realizada por via percutânea e guiada por ultrassonografia (Figura 2.10) e é, habitualmente, indicada para definição diagnóstica, prognóstica e terapêutica, quando não é possível chegar a tais conclusões com exames menos invasivos. As principais situações em que a biópsia renal é indicada são:

- a) Investigação de síndrome nefrótica (de rotina em adultos e apenas em casos atípicos em crianças);
- b) IRA (apenas se as causas pré-renais e pós-renais para a IRA e a NTA tiverem sido excluídas);
- c) Doença sistêmica (como vasculites e lúpus eritematoso sistêmico) com acometimento renal;
- d) Proteinúria > 1 g/24 horas;
- e) Doença renal crônica indeterminada.

Hematúria recorrente não é indicação de biópsia.

No entanto, a biópsia renal apresenta algumas contraindicações: múltiplos cistos renais, rim único, pielonefrite aguda, abscesso perinefrético, neoplasia renal, uremia, diátese hemorrágica, obesidade mórbida e hipertensão arterial não controlada. Antiagregantes plaquetários e anti-inflamatórios não esteroides devem ser suspensos pelo menos uma semana antes de uma biópsia.

Figura 2.10 - Biópsia renal percutânea



Legenda: (A) as setas vermelhas mostram a agulha de biópsia; (B) agulha e fragmento de biópsia renal percutânea.

Quadro 2.4 - Imagenologia em Nefrologia

Estudos de análise de imagem

Usos

Radiografia de abdome

Determinação do tamanho e formato dos rins; detecção de nefrolitíase (radiopaco) e nefrocalcinose

Ultrassonografia e TC

Determinação do tamanho e formato dos rins; detecção de obstrução urinária e cálculos radiolúcentes; distinção entre cistos simples e complexos; avaliação inicial da doença renal policística; avaliação de massas renais

Pielografia intravenosa

Determinação do tamanho e formato dos rins, bem como de sua anatomia caliciforme; diagnóstico de rim esponjoso medular e necrose papilar; detecção do sítio e causa da obstrução

Estudos de análise de imagem

Usos

Análises com radionuclídeos

Detecção de obstrução urinária e vazamento de urina; exame para detecção de estenose arterial renal; avaliação do fluxo arterial renal

Arteriografia renal

Detecção de estenose arterial renal; avaliação em busca de evidências de vasculite; distinção de massas vasculares ou sólidas

Cistouretrografia

Detecção de refluxo vesicoureteral

Pielografia retrógrada ou anterógrada

Determinação do sítio de obstrução; colocação de *stent* uretral

RNM

Detecção de massa renal; detecção de trombose venosa renal

Qual é a **maneira** mais **eficaz** de **avaliar** a função do **rim**?

Então, após a leitura deste capítulo, fica claro que podemos avaliar a função renal de muitas maneiras, mas exame de urina, creatinina sérica e ultrassonografia do rim e das vias urinárias são suficientes para esclarecer uma possível patologia e determinar o tratamento.

DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

3

Como o rim é o determinante das desordens do potássio?

3.1 INTRODUÇÃO AOS DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS

Os distúrbios relacionados aos eletrólitos são muito comuns e não são característicos de nenhuma especialidade. Além da frequência e da abrangência, é importante que todos os estudantes e médicos saibam lidar com a situação, por vários fatores:

- a) O distúrbio eletrolítico pode ser a consequência de algo grave não claramente exposto (por exemplo, hiponatremia em paciente com câncer de pulmão);
- b) O distúrbio eletrolítico, por si só, pode causar a morte do paciente (por exemplo, diabético que usa captopril e se apresenta com potássio = 8 mEq/L);
- c) O tratamento inadequado do distúrbio eletrolítico pode levar o paciente a sequelas ou morte (por exemplo, paciente com sódio sérico = 108 mEq/L, e é prescrita solução de sódio concentrada; o sódio sobe para 120 mEq/L em 3 horas, causando mielinólise pontina central).

Neste capítulo, descreveremos 2 situações: hipercalemia e hipocalemia.

3.2 DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

O corpo humano é rico em potássio, com cerca de 50 mEq/kg de peso, entretanto esse íon é predominantemente intracelular (cerca de 98%); é o principal cátion intracelular do organismo. Em particular, uma alta concentração intracelular de K é necessária para a manutenção do potencial de membrana em repouso. O restante está no extracelular, que, por sua vez, é mantido em rigorosa faixa de normalidade (3,5 a 5 mEq/L). Essa relação do potássio intracelular (cerca de 150 mEq/L) para o extracelular é essencial para o equilíbrio elétrico das membranas em repouso. Assim, a regulação da sua distribuição interna deve ser extremamente eficiente, uma vez que pequenas mudanças no equilíbrio entre o potássio intra e extracelular podem resultar no aumento potencialmente fatal na concentração plasmática desse íon.

O K⁺ desempenha importante função na contração muscular, daí a razão de as células musculares serem o principal reservatório desse íon no organismo. Alguns hormônios contribuem para o controle, como insulina, adrenalina e aldosterona (o principal).

A membrana celular é altamente permeável ao potássio, pois contém uma infinidade de canais desse elemento. A saída constante de potássio da célula mantém a membrana com potencial de repouso negativo (em torno de -70 mV), isto é, polarizada. O principal regulador do potássio na célula é a bomba de Na⁺-K⁺-ATPase, localizada na membrana celular que, à custa da energia obtida pela hidrólise do ATP, libera 3 íons Na⁺ para o extra e captura 2 íons K⁺ para o intracelular. A Na⁺-K⁺-ATPase joga o potássio de volta para o interior da célula, contra um forte gradiente elétrico, mantendo o gradiente de potássio transmembrana (150 mEq/L → 4 mEq/L). Essa enzima é modulada por diferentes fatores, incluindo hormônio tireoidiano, catecolaminas, insulina e drogas como os digitais.

1. Fatores moduladores da distribuição do potássio corpóreo:

- a) Concentração plasmática de potássio;
- b) Insulina;
- c) Catecolaminas;
- d) Aldosterona;
- e) Exercício;

- f) Dieta;
- g) Hiperosmolaridade;
- h) pH extracelular;
- i) Taxa de renovação celular;
- j) Doenças crônicas.

Por modificarem o potencial de repouso, a hipercalemia e a hipocalemia podem alterar a eletrofisiologia cardíaca ao modificar a propriedade dos canais de sódio e dos próprios canais de potássio, interferindo no automatismo, na velocidade de condução e na refratariedade das fibras cardíacas, podendo provocar taquiarritmias e bradiarritmias. Em um indivíduo hígido, a calemia é mantida na faixa adequada por mecanismos fisiológicos, apesar da grande variação da quantidade de potássio ingerida e excretada diariamente.

Em uma alimentação normal, consomem-se entre 40 e 150 mEq/d de potássio, cuja ingestão produz pequeno aumento transitório da calemia, logo tamponado pelas células (seu principal reservatório). Alguns hormônios contribuem para que essa entrada de potássio nas células ocorra de forma rápida e eficaz: insulina e adrenalina. Após 6 a 8 horas, o potássio restante começa a ser eliminado pelos rins, por ação do principal hormônio regulador de potássio: aldosterona. O equilíbrio corpóreo de potássio é mantido pela fina regulação entre ingestão e excreção. Cerca de 40 a 120 mEq/d são excretados pelos rins (90% do total), pelo trato gastrintestinal e pela pele. Apenas nos casos em que a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) está substancialmente comprometida (menor do que 30%), a eliminação fecal ganha maior importância, podendo chegar a excretar até 60% do potássio corpóreo, embora os mecanismos sejam pouco conhecidos.

Em suma, em condições normais, o rim é o responsável pela concentração sérica de potássio.

O íon é livremente filtrado pelo glomérulo (cerca de 800 mEq/d) e logo reabsorvido no túbulo contorcido proximal e na alça ascendente espessa de Henle (em média, 80 a 95% da carga filtrada). No túbulo, a reabsorção é passiva, junto ao sódio e à água; na alça espessa de Henle, há um transportador específico ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$), permitindo que a quantidade de potássio que chega aos túbulos distais seja semelhante à quantidade ingerida. Na porção final do néfron, ocorre a principal regulação da excreção do potássio e, surpreendentemente, nesse local, a sua concentração intraluminal é baixa, próxima de 15% do potássio filtrado. No Ducto Coletor Cortical (DCC), há a absorção de sódio e a excreção de potássio e hidrogênio, processo que depende de 3 variáveis:

- a) Quantidade de sódio que chega nesse segmento;
- b) Quantidade absorvida desses ânions;
- c) Atividade da aldosterona que atua na taxa de geração de energia na bomba Na-K-ATPase, o que aumenta a abertura dos canais de ENaC (*epithelial sodium channel* — canais epiteliais de sódio).

Por isso, o equilíbrio acidobásico é fator de suma importância no balanço do potássio.

Estados de acidose são acompanhados pela saída de potássio do compartimento intracelular para o extracelular, enquanto o oposto ocorre em situações de alcalose. A insulina e as catecolaminas também promovem a entrada de potássio para o compartimento intracelular.

Quadro 3.1 - Causas de aumento da excreção de potássio

Hipercalemia	Por si só, independentemente da aldosterona, estimula a perda renal de potássio
Aldosterona	Hormônio produzido pela zona glomerulosa da adrenal em resposta à hipercalemia, aumento de renina e de angiotensina II. Nos túbulos coletores corticais, por meio das células principais, estimula a reabsorção de sódio e aumenta a excreção de potássio e hidrogênio
Fluxo urinário	Quanto maior é o débito urinário nos ductos coletores, maior é a excreção de potássio
Aporte de sódio aos segmentos distais do néfron	Quanto mais sódio chega a esses segmentos, maior é a sua reabsorção, que, por consequência, aumenta a excreção de potássio
Alcalose	Nessa situação, há aumento da excreção de potássio, de forma compensatória à redução da excreção de hidrogênio, que ocorre a fim de compensar a alcalose

O potássio pode redistribuir-se entre os compartimentos extra e intracelular, de acordo com o estado acidobásico, a dosagem da insulina, a aldosterona e o estímulo endógeno.

3.2.1 Hipercalemia

A hipercalemia é o distúrbio em que a concentração sérica de potássio atinge valores > 5 mEq/L, causada por carga excessiva de potássio (ingestão ou infusão intravenosa, liberação endógena de K^+), translocação de potássio do intracelular para o extracelular e excreção urinária diminuída.

3.2.1.1 Causas

A elevação do potássio é um problema comum na prática médica e potencialmente letal. O potássio entra no corpo por meio de ingestão oral ou infusão intravenosa, é armazenado nas células e, em seguida, excretado na urina. As principais causas de hipercalemia são maior liberação de potássio das células e, na maioria das vezes, excreção urinária de potássio reduzida. O gradiente de potássio do intracelular para o extracelular é responsável pela excitabilidade nervosa e muscular, inclusive do miocárdio.

Dos distúrbios eletrolíticos, a hipercalemia é um dos mais graves e possivelmente letais, pois uma rápida alteração na concentração do potássio pode gerar consequências imediatas e ameaçadoras à vida. Pequenas alterações no potássio sérico implicam profunda mudança na condução e na excitabilidade do coração, o que pode modificar a função e o ritmo cardíacos e causar parada cardiorrespiratória (PCR).

Provavelmente, a causa mais comum de elevado valor laboratorial de K no plasma é a pseudo-hipercalemia, um nível falsamente elevado que resulta da hemólise traumática das hemácias, durante a coleta de sangue.

3.2.1.2 Etiologia e fisiopatologia

A hipercalemia pode ter 3 origens:

- a) Carga excessiva de potássio: ingestão ou infusão intravenosa, liberação endógena de K⁺;
- b) Translocação de potássio das células para o meio extracelular;
- c) Excreção urinária diminuída.

Desses 3 mecanismos, a excreção urinária diminuída deve estar presente em casos de hipercalemia crônica, já que a elevação plasmática de K⁺ não se sustentaria em situações de excreção normal.

A hipercalemia, em geral, deve-se à liberação de potássio das células ou à prejudicada excreção renal (Quadro 3.2).

Quadro 3.2 - Causas de hipercalemia

Carga excessiva de potássio

Fontes exógenas: alimentos ricos em potássio (raramente causam hipercalemia isoladamente), suplementações oral ou intravenosa, substitutos do sal, sangue em estoque, geofagia, solução de Collins

Fontes endógenas: hemólise, exercício excessivo, lise tumoral, sangramentos digestivos, trombocitose, rabdomiólise, estados catabólicos

Aumento da saída de potássio do intracelular – translocação de potássio

Menor disponibilidade de insulina

Diminuição da atividade adrenérgica: uso de betabloqueadores

Diminuição do pH extracelular (acidose metabólica)

Paralisia periódica hipercalemica

Uso de bloqueadores neuromusculares (succinilcolina) ou de arginina

Uso excessivo de digital e outras substâncias que inibem a Na⁺-K⁺-ATPase

Pseudo-hipercalemia

Diminuição da excreção de potássio	Insuficiência renal crônica ou aguda
	Defeito seletivo na secreção distal de potássio
	Alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona: drogas (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina – IECAs –, bloqueadores dos receptores de angiotensina, Anti-Inflamatórios Não Esteroides – AINEs –, inibidores de calcineurina (tacrolimo, ciclosporina), heparina, lítio, antagonistas da aldosterona), hipoaldosteronismo, diuréticos poupadores de potássio, intoxicação digitálica
	Diminuição da secreção adrenal de aldosterona: hipoaldosteronismo primário, insuficiência adrenal ¹ , hiperplasia adrenal congênita, hipoaldosteronismo hiporreninêmico (acidose tubular renal tipo IV)
	Pseudo-hipoaldosteronismo: resistência à ação da aldosterona
Diminuição da excreção de potássio	Hipervolemia crônica em pacientes dialíticos
	Bloqueio dos canais de sódio das células principais: amilorida, triantereno, trimetoprima e pentamidina
	Diminuição do aporte distal de sódio: depleção do volume circulante efetivo

¹ Insuficiência adrenal primária, com destruição infecciosa da adrenal (tuberculose, micobacteriose atípica, HIV, citomegalovírus).

A hipercalemia deve-se à carga excessiva de potássio, à liberação de potássio das células ou à excreção renal prejudicada.

É importante estar atento à possibilidade de uma pseudo-hipercalemia (falso aumento sérico do potássio), que se deve a vários fatores, como:

- 1. Coleta inadequada:** uso de *scalp* fino, garroteamento firme, vácuo do tubo seco e longo tempo entre a coleta e o processamento do

exame. Sempre que possível, deve-se colher uma nova amostra, seguindo o rigor técnico da coleta;

2. Aumento do número de células: leucocitose importante, poliglobulia ou trombocitose. A dosagem deve ser repetida usando-se amostra de sangue fresco heparinizado colhido cuidadosamente para evitar hemólise.

Não sendo pseudo-hipercalcemia, convém buscar a causa do aumento de potássio. Alguns passos são importantes e devem ser seguidos.

a) Quais medicamentos o paciente usa?

Uma minuciosa história medicamentosa é importante e não deve ser esquecida. Os medicamentos que mais comumente podem causar hipercalcemia estão citados no Quadro 3.3.

Quadro 3.3 - Fármacos que causam hipercalcemia

Balço externo		Bloqueio do canal epitelial de sódio: amilorida, triantereno, trimetoprima, pentamidina
	Redução da excreção de potássio	Bloqueio da síntese de aldosterona: IECAs, inibidores de renina, AINEs, inibidores da cicloxigenase-2, tacrolimo, heparina
		Bloqueio do receptor de aldosterona: espironolactona
Balço interno		Bloqueio da Na ⁺ -K ⁺ -ATPase do néfron distal: ciclosporina
	Redução da captação celular de potássio	Bloqueio beta-adrenérgico não seletivo: propranolol, timolol, nadolol etc.
		Inibição da Na ⁺ -K ⁺ -ATPase: digitálicos (intoxicação)
		Inibição da liberação de insulina: somatostatina
		Transferência de potássio do intra para o extracelular: lise celular: cocaína, estatinas (rabdomiólise); quimioterápicos (lise tumoral)
	Agentes despolarizantes: succinilcolina	

A metformina cursa com acidose láctica, o que provoca hipercalemia.

As drogas comumente associadas à hipercalemia são os digitálicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, além de espironolactona e ciclosporina.

b) Qual é a função renal?

A função renal reduzida é uma das principais causas de hipercalemia, especialmente quando está associada a outros fatores (por exemplo, uso de IECA). Tanto a Injúria Renal Aguda (IRA) quanto a Injúria Renal Crônica (IRC) podem cursar com aumento sérico de potássio. Entretanto, na IRC só costuma haver hipercalemia quando o clearance de creatinina está muito baixo (< 15 mL/min).

É raro ocorrer hipercalemia sem disfunção renal.

c) O paciente está acidótico?

A acidose metabólica promove deslocamento do potássio do intracelular para o extracelular em troca de íons hidrogênio, como fenômeno tampão do sistema acidobásico do organismo. Em geral, o potássio volta ao normal com a normalização do pH. Entretanto, se o potássio é normal em um paciente com acidose grave, espera-se que ele diminua à medida que se corrige a acidose. Nesse caso, é prudente planejar a reposição do potássio precocemente.

d) Há algum indício de hemólise, lise tumoral ou rabdomiólise?

Em algumas situações, o potássio aumenta devido à quebra ou lise celular, como rabdomiólise, quadros hemolíticos ou lise tumoral (espontânea ou associada ao início de quimioterapia). Se houver qualquer indício, deve-se confirmar (por exemplo, hemólise: aumento da bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase láctica). É usual haver aumento de ureia, fosfato e ácido úrico, também liberados em tais estados catabólicos.

e) Há redução do volume circulante efetivo?

Depleção do volume circulante efetivo: a hipovolemia promove a inabilidade no manejo de K^+ , o que ocasiona elevação dos níveis

séricos desse íon em alguns pacientes. Em situações como essa, há diminuição da TFG e aumento da reabsorção proximal de sódio e água. Isso implica a diminuição da oferta de fluidos ao túbulo distal, reduzindo a excreção de K^+ . A redução do fluxo sanguíneo distal, decorrente da redução do fluxo sanguíneo efetivo (como pode ocorrer na insuficiência cardíaca, na cirrose ou na nefropatia perdedora de sal), também pode levar à hipercalemia.

f) A hipercalemia pode estar ocorrendo em razão do hipoaldosteronismo?

O hipoaldosteronismo tem, como principais causas em adultos, o hipoaldosteronismo hiporreninêmico e o uso de diuréticos poupadores de K^+ . Além da hipercalemia, o hipoaldosteronismo geralmente se associa à acidose metabólica hiperclorêmica, denominada acidose tubular renal de tipo 4. A baixa atividade da renina plasmática é comum em diabéticos devido, em parte, a um defeito na conversão da pró-renina precursora em renina ativa. Na primeira situação, há diminuição da produção de aldosterona, o que dificulta a excreção tubular distal de potássio. Já nos casos de hipercalemia provocada pelo uso de drogas que inibem a ação da aldosterona, como a espironolactona, deve-se atentar para o tempo de recuperação da secreção de K^+ após a sua suspensão. O efeito máximo da espironolactona ocorre em 48 a 72 horas e persiste pelo mesmo período. Deve-se suspeitar de hipoaldosteronismo em pacientes cronicamente hipercalemicos que não sejam portadores de insuficiência renal avançada, nem de condições que causem redução do volume circulante efetivo (como a insuficiência cardíaca avançada) e que não estejam em uso de diuréticos poupadores de potássio.

Nos pacientes com suspeita de hipoaldosteronismo, deve-se inicialmente investigar o uso de medicamentos que prejudiquem a liberação de aldosterona, como AINEs, IECAs, ciclosporina e heparina. Na ausência de uso de todos eles, é importante investigar outras causas de hipoaldosteronismo, como insuficiência adrenal primária (doença de Addison) e hipoaldosteronismo

hiporreninêmico (que pode ocorrer em portadores de nefropatia diabética e nefrite intersticial crônica).

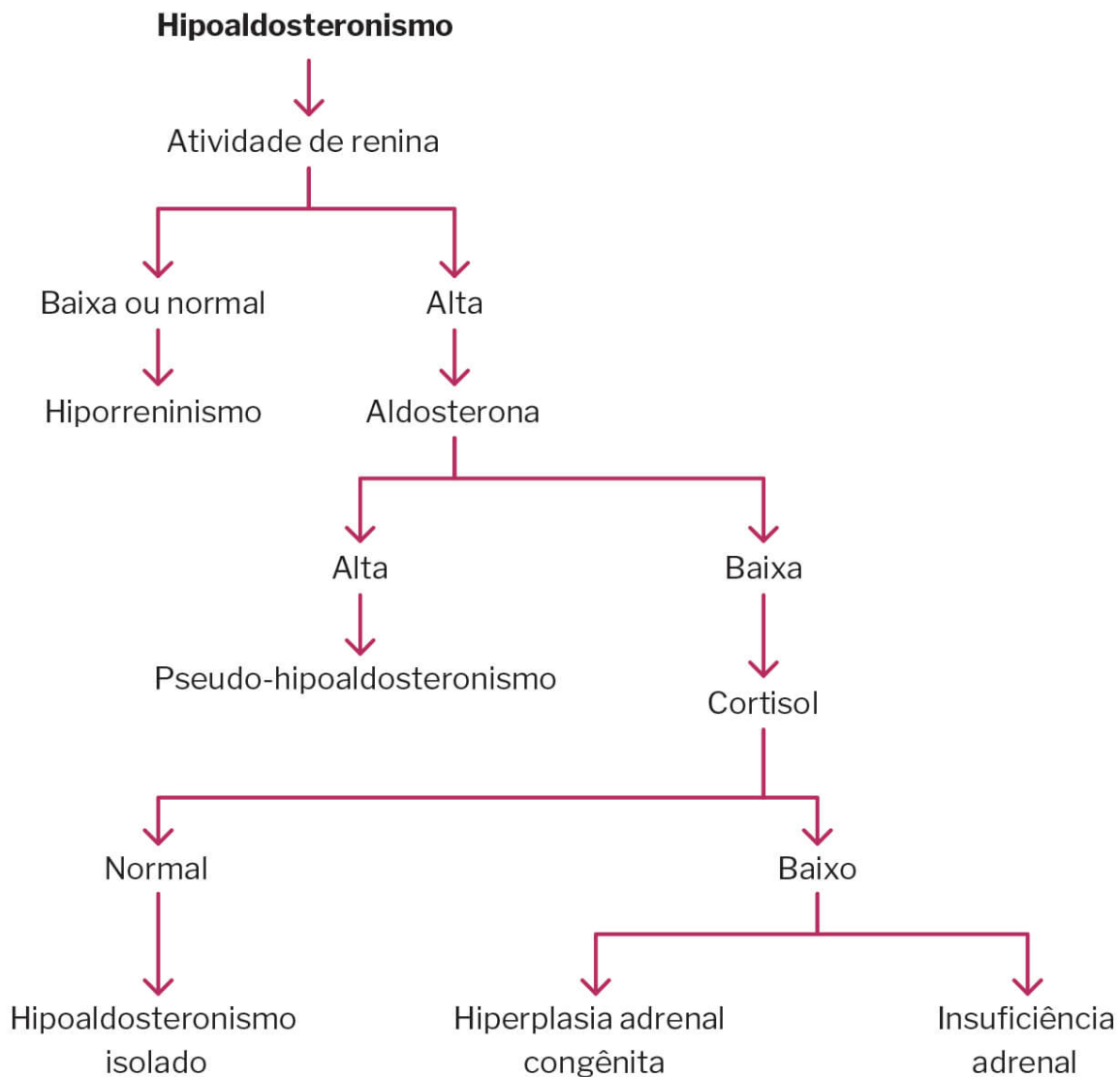
Quadro 3.4 - Causas mais comuns de hipoaldosteronismo

Destruição da adrenal	Denominada doença de Addison, pode ser de etiologia autoimune (mais comum nos Estados Unidos) ou por invasão e destruição da glândula (mais comum no Brasil) devido à tuberculose, aos fungos e aos vírus. Os sintomas são vagos, como fraqueza, perda de peso e dor abdominal. Ao exame físico, podem-se notar escurecimento da pele (causada por aumento de conteúdo de melanina na pele, em razão da alta concentração de ACTH) e hipotensão postural
Hipoaldosteronismo hiporreninêmico	Também denominada Acidose Tubular Renal (ATR) tipo IV, ocorre em virtude da destruição das células produtoras de renina (células granulares na parede da arteríola aferente), que fazem parte do aparelho justaglomerular, causando diminuição da aldosterona. As causas principais são <i>diabetes mellitus</i> , nefropatias intersticiais, nefropatias causadas por anti-inflamatórios e anemia falciforme

Quadro 3.5 - Causas de deficiência e resistência de aldosterona

Deficiência de aldosterona	Primário	Insuficiência adrenal primária
		Hiperplasia adrenal congênita, deficiência particularmente de 21-hidroxilase
		Deficiência isolada de síntese de aldosterona
		Heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular
Resistência à aldosterona	Hipoaldosteronismo hiporreninêmico	Doença renal, na maioria das vezes nefropatia diabética
		Expansão de volume, como na glomerulonefrite aguda
		Inibição da angiotensina, como IECAs, Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA-II), direta ou inibidores da renina
		AINEs
		Ciclosporina
		Infecção pelo HIV
		Alguns casos de uropatia obstrutiva
Drogas que fecham o canal de sódio no túbulo	Amilorida	
	Espironolactona	
	Triantereno	
	Trimetoprima (geralmente em doses elevadas)	
	Pentamidina	
Doença tubulointersticial		
Pseudo-hipoaldosteronismo		

Figura 3.1 - Investigação de hipoaldosteronismo



Fonte: elaborado pelos autores.

g) Há deficiência de insulina, hiperglicemia e/ou hiperosmolalidade?

A secreção endógena de insulina minimiza o aumento de potássio sérico induzido pela ingestão concomitante de potássio na dieta. No entanto, no *diabetes mellitus* descontrolado, a combinação de deficiência de insulina com a hiperosmolaridade induzida pela hiperglicemia frequentemente leva à hipercalemia, mesmo que o paciente tenha seus estoques depletados pelas perdas primárias de potássio na urina.

O aumento da osmolaridade leva à elevação do movimento osmótico da água das células para o extracelular, o que é acompanhado pelo movimento do potássio para o extracelular. Além da hiperglicemia, pode ocorrer hipercalemia decorrente da hiperosmolaridade relacionada à administração de manitol hipertônico e à hipernatremia, principalmente em portadores de insuficiência renal.

h) A hipercalemia é iatrogênica?

A iatrogenia é uma causa muito frequente de hipercalemia em internados (reposição incorreta e excessiva de potássio), principalmente em portadores de insuficiência renal.

Dieta rica em potássio, de forma isolada, raramente causa hipercalemia, mas tem papel importante se associada à insuficiência renal e/ou ao uso de medicamentos retentores de potássio. Também pode ocorrer hipercalemia na paralisia periódica hipercalemica (doença autossômica dominante em que se manifesta por paralisia periódica hipercalemica, geralmente precipitada por repouso após exercício físico, jejum, exposição ao frio ou ingestão de pequenas quantidades de potássio) e pela ureterojejunostomia (cirurgia de derivação urinária, em que a hipercalemia é provavelmente precipitada pela reabsorção jejunal do potássio excretado na urina).

As principais causas de hipercalemia são redistribuição, insuficiência adrenal e insuficiência renal.

Não esqueça: a principal causa do aumento sustentado do K no plasma é o comprometimento de sua função renal.

3.2.1.3 Achados clínicos

A hipercalemia pode causar sintomas inespecíficos, porém, na maioria das vezes, os pacientes são assintomáticos. Os principais sintomas estão ligados ao miocárdio (extrassístoles, arritmias e

PCR) e aos músculos periféricos (fraqueza muscular, fadiga, insuficiência respiratória aguda), além dos hormonais (aumento de insulina e aldosterona). As consequências são:

1. Miocárdio (distúrbios da condução cardíaca): extrassístoles, arritmias (bradicardia sinusal, ritmo idioventricular, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular) e PCR (mais comumente por fibrilação ventricular ou assistolia). A toxicidade cardíaca da hipercalemia pode ser aumentada por hipocalcemia, hiponatremia, acidemia e rapidez da elevação do K⁺;

2. Musculoesquelético (resultante de mudanças na junção neuromuscular): fraqueza muscular, fadiga, mialgia, hiporreflexia e, raramente, paralisia flácida ascendente e insuficiência respiratória aguda; não costuma ocorrer até que a concentração de K⁺ exceda 8 mEq/L;

3. Hormonais e renais: há aumento da insulina e aldosterona, como forma de proteção, para estimular a entrada do potássio nas células e aumentar a excreção tubular distal desse íon.

Os principais sintomas de hipercalemia estão relacionados ao miocárdio (extrassístoles, arritmias e parada cardiorrespiratória) e aos músculos periféricos (fraqueza muscular, fadiga, insuficiência respiratória aguda). Podem, ainda, ser hormonais e renais (aumento de insulina e aldosterona).

3.2.1.4 Exames complementares

O eletrocardiograma (ECG) pode sugerir hipercalemia mesmo antes do resultado laboratorial. A onda T apiculada é um achado proeminente e, se não tratada, pode levar à progressiva alteração elétrica do miocárdio, com consequentes arritmias letais.

Entretanto, não há firme correlação entre a concentração de potássio sérica e a alteração do ECG. Isso depende mais da velocidade de instalação da hipercalemia do que do valor absoluto da concentração de potássio. Assim, um paciente com IRA pode ter alterações significativas de ECG com potássio de 6 ou 7 mEq/L; já indivíduos com IRC podem ter ECG normal com potássio sérico = 8 mEq/L.

1. Alterações progressivas do eletrocardiograma na hipercalemia:

- a) Onda T apiculada (“em tenda”);
- b) Achatamento da onda P;
- c) Prolongamento do intervalo PR;
- d) Alargamento do intervalo QRS;
- e) Ritmo idioventricular;
- f) Formação de onda sinusoidal;
- g) Fibrilação ventricular ou assistolia.

As principais alterações do eletrocardiograma, na hipercalemia, são: ondas T apiculadas, onda P achatada e prolongada, elevação de ST e alargamento do complexo QRS.

As correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipercalemia estão explicitadas no Quadro 3.6. Deve-se enfatizar que essa correlação não é perfeita.

2. Outros exames devem ser solicitados, de acordo com a suspeita clínica:

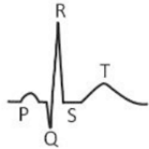



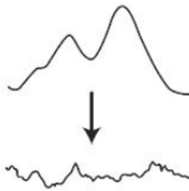
- a) Função renal, gasometria e urina tipo I: possível sugestão de causa renal para hipercalemia;
- b) Glicemia, cetonúria: suspeita de cetoacidose diabética;
- c) Exames de função adrenal: suspeita de doença de Addison;
- d) Creatinofosfoquinase: quando muito aumentada, sugestão de rabdomiólise;
- e) Perfil hemolítico: suspeita de hemólise;
- f) Gradiente transtubular de potássio (TTKG): em certas circunstâncias, é importante saber se o rim mantém a capacidade de excretar potássio, o que é facilmente avaliado pela fórmula a seguir.

Fórmula 3.1 - Gradiente transtubular de potássio

$$TTKG = \frac{[K^+]_{urina} \times Osm\ plasma}{[K^+] \times Osm\ urina}$$

Em indivíduos normais, os rins são capazes de excretar mais de 200 mEq de potássio ao dia em vigência de hipercalemia, por isso o TTKG normal esperado, na presença de hipercalemia, é > 10, que representa capacidade normal do rim de excretar potássio. Quando o TTKG está < 10, especialmente < 5, na vigência de hipercalemia, os túbulos distais não estão funcionando corretamente, provavelmente por deficiência de aldosterona.

Quadro 3.6 - Correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipercalemia

Níveis séricos	Apresentação no ECG	
3,5 a 5	Normal	
5,5 a 6	Ondas T altas	
6 a 7	Ondas T "em tenda", intervalo PR prolongado	
7 a 8	Onda P achatada e prolongada, elevação de ST, alargamento do complexo QRS	
>8	<p>Onda P ausente</p> <hr/> <p>Fibrilação ventricular</p>	

Fonte das figuras: acervo Medcel.

Figura 3.2 - Eletrocardiograma



O diagnóstico de hipercalemia baseia-se na dosagem sérica de potássio (> 5 mEq/L), porém a repercussão clínica estará associada à velocidade da instalação do quadro. O eletrocardiograma revela ondas T “em tenda”, intervalo PR prolongado, onda P achatada e prolongada, elevação de ST e alargamento do complexo QRS (achados ocorrem de forma progressiva).

É importante lembrar-se de descobrir a causa da hipercalemia. Para isso, deve-se solicitar função renal, gasometria e urina tipo I, glicemia, cetonúria, exames de função adrenal, creatinofosfoquinase e perfil hemolítico.

3.2.1.5 Tratamento

O tratamento depende de algumas variáveis, como a gravidade e a velocidade de instalação da hipercalemia, a condição clínica do paciente (idosos e cardiopatas são mais suscetíveis a arritmias) e se há ou não alteração de ECG. De acordo com a severidade da hipercalemia, a terapêutica pode incluir:

1. Medidas que não alteram o potássio sérico, mas promovem a estabilização elétrica da membrana celular;
2. Medidas que promovem a translocação do potássio do extracelular para o intracelular;
3. Medidas que promovem diminuição do pool corpóreo de potássio por meio do aumento da excreção de potássio;
4. Correção de causas potencialmente reversíveis de hipercalemia.

Sobre essas medidas terapêuticas, algumas observações são importantes:

a) Medidas que não alteram o potássio sérico, mas promovem a estabilização elétrica da membrana celular

O cálcio intravenoso, na forma de gluconato ou cloreto de cálcio a 10%, antagoniza diretamente os efeitos da hipercalemia na membrana celular, restaurando a excitabilidade da membrana e, assim, evita o surgimento de arritmias potencialmente fatais. O efeito inicia-se minutos após a administração, porém tem duração de ação curta (30 a 60 minutos), por isso a administração só está indicada quando há alterações eletrocardiográficas secundárias à hipercalemia e não deve ser prescrita “profilaticamente”. A dose inicial de gluconato de cálcio é de 1.000 mg (10 mL da solução a 10%) intravenosos em 2 a 5 minutos, com monitorização cardíaca contínua. No caso da utilização de cloreto de cálcio, a dose inicial é de 500 a 1.000 mg (5 a 10 mL da solução de cloreto de cálcio a 10%), infundidos por via intravenosa de 2 a 3 minutos, também com monitorização cardíaca contínua. A dose de ambas as formulações de cálcio pode ser repetida após 5 minutos, caso persistam as alterações eletrocardiográficas. Atenção para indivíduos em uso de digitálicos, pois a hipercalemia pode potencializar a toxicidade dessas drogas; esses pacientes devem receber o cálcio em infusões mais lentas, de 20 a 30 minutos.

O uso de gluconato de cálcio no tratamento da hipercalemia é limitado aos pacientes com alteração no eletrocardiograma, pois antagoniza efeitos de membrana cardíaca e impede arritmias, entretanto não retira o K⁺ do organismo.

O tratamento da hipercalemia em pacientes com alteração no eletrocardiograma é feito com gluconato de cálcio a 10%, 10 mL IV, de 2 a 5 minutos, com monitorização cardíaca contínua; repetir após 5 minutos, em caso de persistência de alteração no eletrocardiograma.

Pacientes em uso de digitálicos têm contraindicação relativa ao uso de cálcio, pois ele aumenta a toxicidade cardíaca aos digitálicos. Se

necessário para o tratamento de hipercalemia, realiza-se infusão lenta (de 20 a 30 minutos).

b) Medidas que promovem a translocação do potássio do extracelular para o intracelular

Essas medidas não reduzem o pool corpóreo de potássio, mas dão tempo para que as terapias capazes de remover o excesso de potássio do corpo ajam. Essas medidas são usadas inicialmente em 3 situações: pacientes com hipercalemia e alterações eletrocardiográficas; pacientes com potássio sérico $> 6,5$ a 7 mEq/L e pacientes com potássio sérico $< 6,5$ mEq/L, porém aumentando rapidamente. As medidas incluem:

1. Beta-2-adrenérgico agonista inalatório: os beta-2-agonistas aumentam o transporte de potássio do extra para o intracelular, principalmente por meio da elevação da atividade da bomba Na^+/K^+ -ATPase do músculo esquelético. Os receptores beta-2-adrenérgicos no músculo esquelético também ativam o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, dirigido para o potássio para dentro da célula. Além disso, são eficazes no tratamento da hipercalemia, reduzindo o potássio sérico em $0,5$ a $1,5$ mEq/L; porém, agem somente após 90 minutos na forma de inalação, e não há resposta em 20 a 30% dos pacientes;

2. Bicarbonato de sódio intravenoso: o aumento do pH pela infusão de bicarbonato de sódio leva ao aumento da saída de íons hidrogênios das células, como parte do efeito tampão. A saída de hidrogênio das células é acompanhada da entrada de potássio para manutenção da eletroneutralidade. No entanto, a administração de bicarbonato de sódio não está recomendada se a hipercalemia não é acompanhada de acidose metabólica. O bicarbonato tem pouca eficácia quando há IRC, podendo causar sobrecarga de volume, já que, para cada 1 mEq de bicarbonato, há 1 mEq de sódio. Deve-se, também, ter muito cuidado em caso de hipertensão arterial. Tanto na insuficiência renal quanto na hipertensão arterial, o bicarbonato de sódio pode levar a edema agudo pulmonar, se administrado rapidamente e em volumes excessivos. A dose recomendada é de 1 mEq/kg IV (ou 1 mL/kg de solução a 8,4%), de 1 a 2 horas, até a cada 4 horas. Outra opção, se o paciente tolerar volume, é a administração de solução bicarbonatada isotônica (por exemplo, 150 mL de bicarbonato de sódio a 8,4% em 1 L de solução glicosada a 5%), de forma intravenosa, de 2 a 4 horas. Não

se deve administrar bicarbonato de sódio hipertônico (solução a 8,4%) de forma rápida, pois o aumento abrupto da osmolaridade plasmática pode causar a saída de água acompanhada de potássio das células, o que dificultaria a correção da hipercalemia;

3. Solução polarizante ou glicoinsulinoterapia (glicose + insulina): a administração de insulina reduz a concentração sérica de potássio por aumentar o seu transporte do extra para o intracelular, principalmente por meio do estímulo da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ do músculo esquelético e hepatócitos, de forma semelhante ao mecanismo de ação dos beta-2-agonistas. Habitualmente, administra-se glicose com a insulina para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia; no entanto, se a glicemia estiver acima de 250 mg/dL, poderá ser administrada apenas insulina. Um dos modos mais comuns de uso da solução polarizante consiste na administração de 10UI de insulina regular em 500 mL de soro glicosado a 10% em 60 minutos. Outra forma possível de uso dessa solução consiste na administração de 10 UI de insulina regular em bolus, seguida de 50 mL de glicose a 50%. Esse último esquema é mais eficaz na redução de potássio, no entanto é mais comum em casos de hipoglicemia. O efeito da insulina começa entre 10 e 20 minutos e dura de 4 a 6 horas. Na maioria dos pacientes, a concentração sérica de potássio cai de 0,5 a 1,2 mEq/L, com a solução polarizante.

Medidas que promovem a translocação do potássio do extracelular para o intracelular são usadas em pacientes com hipercalemia e alterações no eletrocardiograma, potássio sérico $> 6,5$ a 7 mEq/L, e potássio sérico $< 6,5$ mEq/L em rápido aumento.

O tratamento da hipercalemia com medidas que promovem a translocação do potássio extracelular para o intracelular envolve beta-2-adrenérgico agonista + bicarbonato de sódio intravenoso (se acidose metabólica associada) + solução polarizante ou glicoinsulinoterapia (glicose + insulina).

É muito importante avaliar a glicemia do paciente que recebe tratamento com insulina para hipercalemia, em razão do alto risco de hipoglicemia.

c) Medidas que promovem diminuição do pool corpóreo de potássio por meio do aumento da excreção de potássio

As medidas que promovem a translocação de potássio do extracelular para o intracelular só reduzem a concentração sérica de forma transitória. Logo, na maior parte dos casos, é necessário haver terapia adicional com o objetivo de remover o excesso de potássio corpóreo, exceto em pacientes com hipercalemia reversível, resultante do aumento da saída de potássio das células, como ocorre na acidose metabólica. As 3 principais medidas para redução do potássio corpóreo são os diuréticos, as resinas trocadoras de cátions e a diálise, que estão detalhadas a seguir:

- 1. Diuréticos:** os de alça, como a furosemida (Lasix®), e os tiazídicos aumentam a excreção de potássio na urina, principalmente quando combinados com hidratação venosa com solução salina, a qual mantém o aporte e o fluxo distal de sódio; têm efeito limitado em pacientes com função renal comprometida;
- 2. Resinas trocadoras de cátions:** a principal resina trocadora de cátion disponível no Brasil é o poliestirenosulfonato de cálcio (Sorcal®). No intestino, as resinas trocadoras de cátions ligam-se ao potássio. Cada grama de resina pode ligar-se a até 1 mEq de potássio. A resina (Sorcal®) não é absorvida e costuma causar constipação, por isso recomenda-se diluir com um laxante (manitol ou sorbitol). A diarreia osmótica promovida pelo manitol também pode contribuir para a redução do potássio. A via preferencial é a oral, pois tem maior eficácia, mas, se houver vômitos, pode-se fazer pela via retal, como enema de retenção. Nesse caso, dobra-se a dose;
- 3. Métodos dialíticos (diálise peritoneal ou hemodiálise):** a diálise é indicada se as medidas descritas não são suficientes para a correção efetiva da hipercalemia. A hemodiálise é a modalidade dialítica preferida para a correção da hipercalemia, porque a sua taxa de remoção de potássio é várias vezes maior do que a da diálise peritoneal. A hemodiálise pode remover de 25 a 50 mEq/h de potássio.

#IMPORTANTE

O tratamento da hipercalemia com medidas que reduzem o potássio corpóreo envolve resinas de troca de cátions + furosemida + terapia dialítica (hemodiálise ou diálise peritoneal).

d) Correção de causas potencialmente reversíveis de hipercalemia

Diversos fatores podem causar ou agravar a hipercalemia, logo, é importante resolvê-los com o objetivo de corrigi-la. Isso inclui o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as causas reversíveis de IRA, como hipovolemia, uso de AINEs e obstrução do trato urinário. No entanto, essas causas nem sempre são revertidas rapidamente, e sua correção nem sempre é suficiente para a normalização do potássio sérico. Por isso, quando o paciente apresenta hipercalemia moderada a grave, não se devem adiar as medidas que causam aumento da excreção do potássio. O manejo desse distúrbio está resumido no Quadro 3.7.

Quadro 3.7 - Tratamento da hipercalemia

	Leve – 5 a 6*	Moderada – 6,1 a 7*	Grave – > 7*
Diuréticos: furosemida, 1 mg/kg IV (até a cada 4 horas)	Sim	Sim	Sim
Resina (Sorcal®): 30g diluídos em 100 mL de manitol a 10 ou 20% (8/8 a 4/4h); possível duplicação da dose, se necessário, via oral (preferência) ou via retal (se houver vômitos)	Sim	Sim	Sim
Inalação com beta-2-agonista: fenoterol, 10 gotas, até a cada 4 horas	Sim	Sim	Sim
Solução polarizante: insulina regular: 10U IV + 50 g de glicose (SG a 10%: 500 mL) até a cada 4 horas; cuidado com hipoglicemia; devem-se realizar glicemias capilares (dextrose) de horário	–	Sim	Sim
Bicarbonato de sódio: 1 mEq/kg IV lento, de até a cada 4 horas	–	Possível	Possível
Diálise: hemodiálise como o tipo mais eficaz	–	Possível	Possível

Nota: o tratamento baseia-se muito mais nas alterações do ECG do que nos níveis séricos de potássio. É preciso ter cuidado com elevações muito rápidas do potássio sérico, o que pode ser mais importante do que um valor absoluto e isolado do potássio.

* Potássio sérico: em mEq/L.

As complicações do tratamento são:

1. Hipoglicemia ou hiperglicemia (solução polarizante);
2. Sobrecarga de volume e edema pulmonar (bicarbonato de sódio);
3. Diarreia (Sorcal® + manitol) ou constipação (Sorcal®).

Quadro 3.8 - Características clínicas

Os sinais e sintomas são comuns e tendem a ocorrer somente quando o potássio sérico é superior a 7 mEq/L; sintomas podem incluir fraqueza muscular e arritmias ventriculares

Existem 2 principais mecanismos de hipercalemia

Liberação de potássio aumentada por meio das células (por exemplo, a hiperglicemia grave, rabdomiólise, succinilcolina)

Excreção de potássio na urina reduzida, na maioria das vezes por hipoaldosteronismo ou insuficiência renal

Pseudo-hipercalemia, que, na maioria das vezes, devido à hemólise da amostra de sangue, é a causa mais comum de aumento do potássio sérico e deve ser excluída. Outras causas são garrote muito apertado durante a coleta, leucocitose e trombocitose. Este não reflete a verdadeira hipercalemia e não produz alterações eletrocardiográficas

Quadro 3.9 - Manifestações no eletrocardiograma

Variações existentes na relação entre o potássio sérico e as alterações de ECG; as alterações do ECG são mais comuns com elevações agudas e menos comuns com elevações crônicas (por exemplo, doença renal crônica)

Resultados de ECG

Ondas T pontiagudas

PR prolongado e ondas P pequenas

Perda da onda P, mais prolongamento do intervalo QRS (padrão “*sine wave*”), e atraso na condução que pode se manifestar como bloqueio de ramo ou bloqueio nodal atrioventricular

Consequências: fibrilação ventricular ou assistolia

Quadro 3.10 - Tratamento para estabilizar a membrana cardíaca na hipercalemia com alteração eletrocardiográfica

Confirmar se existe mesmo hipercalemia (excluir pseudo-hipercalemia)

Estabilizar as membranas cardíacas com cálcio: gluconato de cálcio deve ser administrado em alterações eletrocardiográficas significativas (por exemplo, o alargamento do complexo QRS ou perda de ondas P, mas não em ondas T pontiagudas sozinhas) ou em arritmias graves por possível hipercalemia

Tratamento com cálcio pode ser repetido após 5 minutos, se alterações eletrocardiográficas persistirem; o paciente deve estar em monitor cardíaco ao receber cálcio. Observação: o cálcio pode exacerbar a toxicidade da digoxina

Submeter crianças a gluconato de cálcio (solução a 10%) de 0,5 mL/kg

Quadro 3.11 - Tratamentos para deslocar potássio para o intracelular

Insulina e glicose: bolus intravenoso de insulina regular de 10 UI com 50 mL de solução de glicose a 50%; em crianças, insulina regular 0,2 UI/g de glicose + glicose 1 g/kg, com tempo de início de 10 a 20 minutos

Agonistas beta-adrenérgicos: fenoterol ou salbutamol 10 gotas via inalatória até a cada 4 horas (dose habitual)

Bicarbonato de sódio (somente na presença de acidose metabólica): bicarbonato de sódio a 8,4% 0,5 a 1 mEq/kg IV, em 1 a 2 horas, até a cada 4 horas, assumindo que o paciente pode tolerar a carga de volume

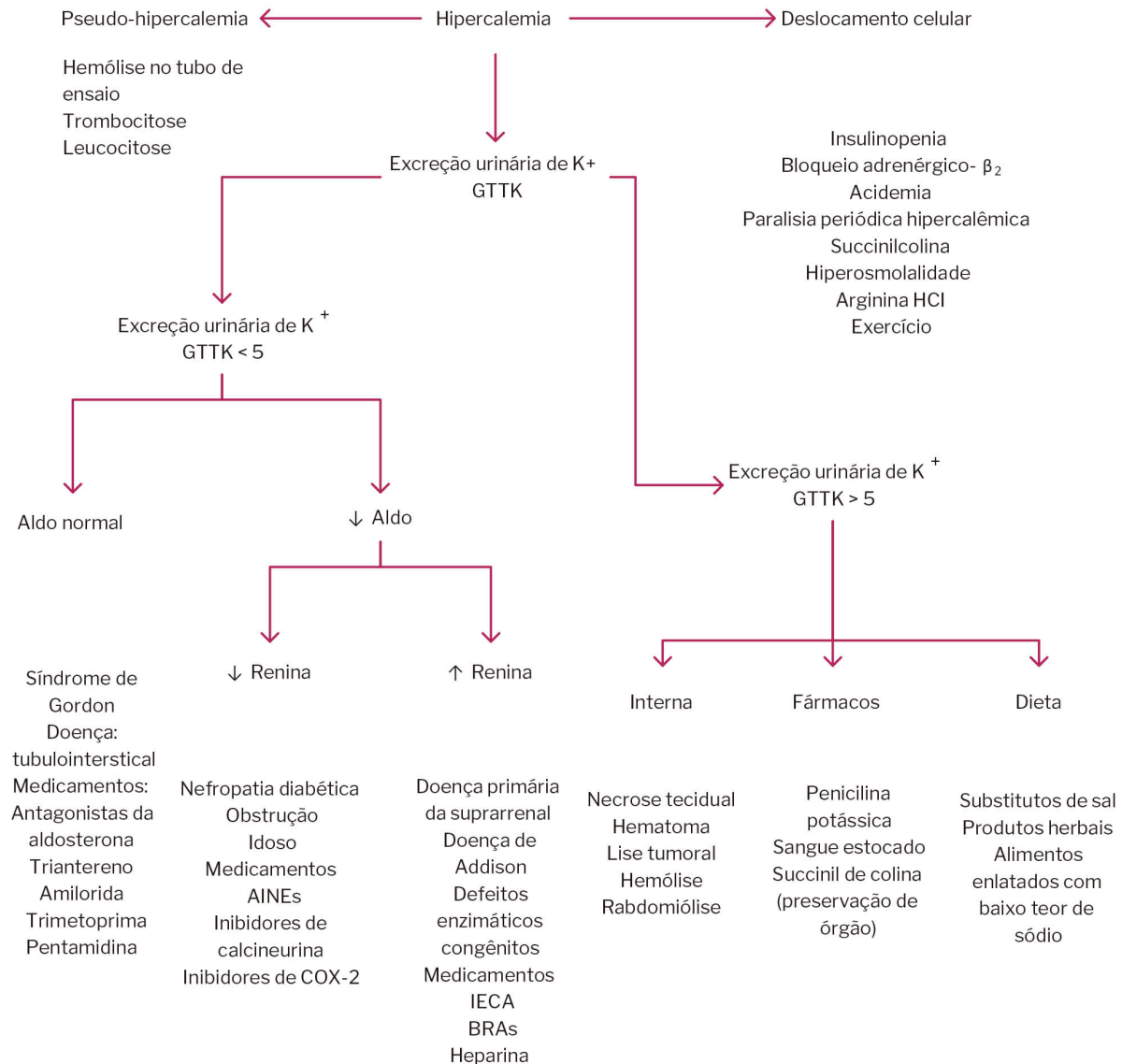
Quadro 3.12 - Remoção de potássio

Resinas de troca de cátions: Sorcal® 15 a 30 g, diluídos em 100 mL de manitol 10 a 20% via oral ou retal, até a cada 4 horas (dose habitual)

Diurético: fornece apenas efeito limitado em curto prazo; furosemida 20 a 40 mg IV; dose pediátrica de 1 a 2 mg/kg IV; dose maior pode ser necessária com insuficiência renal

Terapia dialítica (hemodiálise ou diálise peritoneal): pode ser usada quando as medidas indicadas anteriormente não são suficientes

Figura 3.3 - Algoritmo clínico para avaliar a hipocalemia



Fonte: elaborado pelos autores.

3.2.2 Hipocalemia

Existe considerável diferença entre o potássio intracelular (140 mEq/L) e o extracelular (3,5 a 5 mEq/L). Esse gradiente é responsável pela excitabilidade nervosa e muscular, que inclui o miocárdio. Pequenas alterações no potássio sérico podem implicar profunda alteração na condução e na excitabilidade do coração, alterar a função e o ritmo cardíacos e causar PCR.

A hipocalcemia é definida como uma concentração sérica de potássio < 3,5 mEq/L e é um problema clínico comum. O potássio entra no corpo por ingestão oral ou infusão intravenosa, posteriormente é armazenado, em grande parte, nas células, e excretado na urina (em menor quantidade no trato gastrointestinal e no suor). Logo, tanto a ingestão reduzida de potássio quanto a translocação do potássio para dentro das células e, mais frequentemente, o aumento das perdas na urina (ou trato gastrointestinal ou suor) podem levar à redução dos níveis séricos de potássio. O organismo pode perder potássio por 3 vias: rins, pele, trato gastrointestinal.

É frequente a coexistência de hipocalcemia e alcalose metabólica. Em parte, explica-se isso pelo fato de a hipocalcemia aumentar a reabsorção tubular proximal de bicarbonato e estimular a produção e a excreção de ácido pelo túbulo distal (o túbulo distal aumenta a reabsorção de potássio em troca da excreção de hidrogênio). Da mesma forma, a hipocalcemia associa-se à intolerância à glicose (dificulta a secreção de insulina pelo pâncreas) e dificulta a reabsorção de água pelos ductos coletores (a hipocalcemia pode levar ao *diabetes insipidus* nefrogênico).

3.2.2.1 Etiologia e fisiopatologia

As principais causas de hipocalcemia são redução da ingestão de potássio via dieta ou fluidos infundidos, movimentação do potássio para o intracelular (hipocalcemia por redistribuição) e aumento da excreção urinária, fecal ou via sudorese.

- a) Diminuição da ingestão: isoladamente, é causa rara. É necessária a ingestão de 0,5 a 1 mEq/kg/d para a reposição dos níveis basais de potássio, em indivíduos normocalêmicos, o que é facilmente obtido com a alimentação normal, que contém de 40 a 120 mEq/d. O rim é capaz de reduzir a excreção diária de potássio até um mínimo de 5 a 25 mEq/d, quando há depleção corpórea de potássio. No entanto, apesar de ser causa rara de forma isolada, a ingestão reduzida pode contribuir para a severidade da depleção corpórea de potássio quando sobreposta a outras causas, como terapia diurética;

b) Translocação do extracelular para o intracelular: o gradiente normal de distribuição do potássio entre as células (que contêm 98% do total de potássio) e o fluido extracelular são mantidos pela $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, presente na membrana celular. Entretanto, em algumas situações, ocorre aumento da entrada de potássio nas células, o que resulta em hipocalcemia transitória. As principais situações em que ocorre esse aumento da translocação de potássio do extra para o intracelular e consequente hipocalcemia estão descritas a seguir:

- Uso de insulina: a insulina promove a entrada de potássio no músculo esquelético e nas células hepáticas pelo aumento da atividade da bomba Na-K-ATPase ;
- Atividade beta-adrenérgica: as catecolaminas endógenas atuando por meio dos receptores beta-2-adrenérgicos promovem aumento da bomba Na-K-ATPase e no cotransporte de Na-K-2Cl , possibilitando a entrada do potássio nas células;
- Alcalose metabólica: tanto a metabólica quanto a respiratória podem promover aumento da entrada de potássio nas células, com consequente hipocalcemia. Nessas situações, íons hidrogênio saem das células para minimizar a alteração de pH extracelular, o que requer a entrada de potássio nas células para manter a eletroneutralidade. Um exemplo clássico é a produção de amônia que ocorre na encefalopatia hepática, a qual leva à alcalose metabólica.
- Paralisia periódica hipocalcêmica: é um distúrbio neuromuscular raro, na maior parte dos casos hereditário e autossômico dominante. Envolve ataques de fraqueza muscular ou paralisia alternados com períodos de função muscular normal. Os ataques normalmente começam na adolescência, mas podem vir antes dos 10 anos, variar de diários a anuais e durar de algumas horas a vários dias. Durante um ataque de fraqueza muscular, o nível sérico de potássio é baixo, porém, entre os ataques, é normal. Não há diminuição da quantidade de potássio total do organismo. O potássio flui da corrente sanguínea para as células musculares durante os ataques. Os níveis de insulina podem afetar o distúrbio em algumas pessoas porque aumentam o fluxo de potássio para as células. A fraqueza afeta com mais frequência os músculos dos braços e das pernas, mas, algumas vezes, afeta os músculos dos olhos ou os envolvidos na respiração e na deglutição (o que pode ser fatal). Ainda que a força muscular seja inicialmente normal entre os ataques, eles podem, eventualmente, causar fraqueza muscular progressiva e persistente. Os ataques também

podem ser desencadeados pela ingestão de alimentos ricos em carboidratos e ocorrem, geralmente, após o sono ou o repouso, sendo raros durante período de exercício, embora o repouso após esse período possa desencadeá-los;

- Tratamento de anemia megaloblástica: há grande risco de hipocalemia no início do tratamento, em razão da síntese celular maciça e da consequente translocação do potássio do extra para o intracelular;
- Uso de medicações como risperidona, quetiapina e cafeína: essas medicações podem, por diferentes mecanismos, aumentar a translocação de potássio do extra para o intracelular;
- Hipotermia e tireotoxicose: podem aumentar a translocação de potássio do extra para o intracelular, levando à hipocalemia.

c) Perdas pelo trato gastrointestinal: perdas de secreção gástrica ou intestinal por qualquer causa estão associadas à perda gastrointestinal de potássio e possível hipocalemia. São exemplos de perdas gastrointestinais que podem causar hipocalemia:

- Perdas gastrointestinais altas, acima do piloro (vômitos, alta drenagem de sonda nasogástrica e fístula gástrica): podem causar hipovolemia e alcalose, levando ao hiperaldosteronismo secundário que, associado à bicarbonatúria, ocasiona grande perda urinária de potássio.
- O suco gástrico eliminado contém alta concentração de HCl, por isso ocorrem elevação do bicarbonato sérico e da carga filtrada de bicarbonato, assim como hipovolemia e hiperaldosteronismo secundário. O excesso de bicarbonato excede a capacidade de reabsorção tubular e, como resultado, há aumento de bicarbonato de sódio e água no túbulo distal, elevando a excreção de potássio;
- Perdas gastrointestinais baixas, abaixo do piloro (diarreia, ureterossigmoidostomia, fístula biliar, pancreática ou entérica): são perdas ricas em potássio, diretamente pelo trato gastrointestinal. Apresentam acidose metabólica associada e não alcalose, pois também perdem líquido rico em bicarbonato; além de hipomagnesemia;
- Perdas renais: explicam a maioria dos casos de hipocalemia crônica. Geralmente, o aumento da perda urinária ocorre por condições associadas ao excesso de mineralocorticoides ou ao aumento do fluxo urinário de água e de sódio no túbulo distal;
- São causas de perdas renais de potássio:

- Medicamentos: diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos e inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida) podem causar hipocalcemia;
- Poliúria: o aumento do fluxo de água no néfron distal aumenta a secreção de potássio no túbulo coletor, pois mantém um gradiente favorável à secreção desse íon;
- Excesso de mineralocorticoides: está presente em diversos distúrbios, como hiperaldosteronismo primário, doença de Cushing ou hiper-reninismo causado por estenose de artéria renal ou tumor secretor de renina. Além da hipocalcemia, também leva à alcalose metabólica, à hipertensão arterial e à hipernatremia leve. Em diversas doenças renais, particularmente doenças tubulointersticiais, como nefrite intersticial crônica ou obstrução do trato urinário, a reabsorção de sódio e água está prejudicada, levando ao aumento de sódio no túbulo distal e consequente hiperaldosteronismo secundário, com elevação da excreção de potássio; o uso de prednisona também aumenta a excreção de potássio;
- Hiperaldosteronismo primário: há aumento da concentração sérica da aldosterona, devido à sua liberação descontrolada por tumor da adrenal (adenoma ou adenocarcinoma) ou pela hiperplasia adrenal idiopática. A aldosterona potencializa os principais mecanismos envolvidos na secreção distal de potássio: promove a reabsorção de sódio, tornando o lúmen mais eletronegativo por meio da Na^+/K^+ -ATPase (promovendo, assim, a entrada de potássio para o intracelular), além de aumentar o número de canais de potássio abertos na membrana luminal e, assim, estimular a excreção renal de potássio. É a causa mais comum de hipertensão secundária. O diagnóstico é feito pela análise dos níveis de aldosterona plasmática (ALDO) e da Atividade da Renina Plasmática (ARP), com o cálculo da relação entre ALDO e ARP. Não devemos esquecer que a arteriografia renal é importante na investigação de estenose de artéria renal; convém solicitar catecolaminas urinárias quando estivermos pensando em feocromocitoma;
- Hipertensão renovascular: a estenose de artéria renal é causa de hiperaldosteronismo hiper-reninêmico e pode causar hipocalcemia por mecanismo semelhante ao do hiperaldosteronismo primário. A diferença básica entre essas

entidades é que, na hipertensão renovascular, a renina está aumentada e, no hiperaldosteronismo primário, suprimida;

- Hiper cortisolismo: a síndrome de Cushing é outra causa de hipocalcemia por perda renal de potássio, pois, quando em altos níveis plasmáticos (como os presentes na síndrome), o cortisol apresenta efeito mineralocorticoide e é capaz de causar hipocalcemia de forma semelhante à da aldosterona;
- ATR: nas ATRs tipos I e II, ocorre espoliação de potássio com conseqüente hipocalcemia. Na ATR tipo I (distal), há um defeito na secreção do hidrogênio no túbulo coletor, por isso o potássio é secretado em excesso associado à reabsorção do sódio, para manter a eletroneutralidade. Na ATR tipo II (proximal), ocorre bicarbonatúria, que estimula a excreção de potássio;
- Doenças tubulares hereditárias: as síndromes de Bartter, de Gitelman e de Liddle são causas de espoliação de potássio, com conseqüente hipocalcemia. A síndrome de Bartter caracteriza-se por um defeito hereditário do carreador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ da membrana luminal da porção ascendente da alça de Henle, e seus efeitos são semelhantes aos que ocorrem na intoxicação por diurético de alça: hipocalcemia, alcalose metabólica, hipovolemia e poliúria. Na síndrome de Gitelman, o defeito hereditário está no carreador luminal $\text{Na} - \text{Cl}$ do túbulo contorcido distal, e seus efeitos são semelhantes aos da intoxicação por diuréticos tiazídicos. Na síndrome de Liddle, ocorre hiperfuncionamento do túbulo coletor responsivo à aldosterona, por isso o resultado desse defeito é semelhante ao do hiperaldosteronismo: hipertensão, hipocalcemia e alcalose metabólica. No entanto, nessa síndrome, os níveis de aldosterona são baixos, por isso se considera que seja causa de pseudo-hiperaldosteronismo;
- Hipomagnesemia: é um achado relativamente frequente em pacientes com hipocalcemia, encontrado em 40% dos casos. O magnésio é, após o potássio, o cátion mais abundante no fluido intracelular dos organismos vivos. A hipomagnesemia pode estar associada à hipocalcemia por diminuição do paratormônio ou da resposta a ele e à hipopotassemia, nos casos de perda urinária aumentada. É uma causa isolada de depleção de potássio com efeito caliurético, o que justifica a refratariedade à reposição de cloreto de potássio (KCl) para

correção da hipocalcemia em alguns pacientes, sendo necessária a correção da hipomagnesemia na presença de hipocalcemia;

- Anfotericina B, aminoglicosídeos e penicilina G: a anfotericina B aumenta a permeabilidade luminal do túbulo coletor ao potássio, elevando a sua secreção tubular. A administração de aminoglicosídeo pode cursar com tubulopatia proximal e consequente perda urinária de potássio. Em altas doses, a penicilina G pode cursar com perda urinária de potássio, que é excretado em conjunto com os ânions penicilínatos (carga negativa), de forma a manter a eletroneutralidade da urina;
 - Uso de “cola de sapateiro” (tolueno): leva à produção do metabólito hipurato, que, quando em grande quantidade no túbulo coletor, funciona como um ânion não reabsorvido, e, portanto, carrega consigo o potássio.
- Perda de potássio pela sudorese: geralmente é pequena, porém, em estados de produção de suor excessivo crônico, essa perda pode tornar-se significativa e, inclusive, predispor a rabdomiólise;
 - Diálise: a concentração de potássio do banho de diálise é baixa, com o objetivo de remover o excesso de potássio. Porém, essa perda pode ser excessiva, principalmente em situações de redução na ingestão ou de perdas gastrintestinais. Além disso, pacientes com acidemia importante e depleção de potássio total podem apresentar concentração plasmática normal por movimento do potássio para fora da célula. No entanto, quando se corrige a acidose na hemodiálise aguda, o potássio retorna à célula e a concentração sérica cai profundamente, mesmo sem a retirada do íon pela diálise;
 - Plasmaférese: remove o potássio, mantendo seu nível semelhante ao do plasma.

Os principais medicamentos que levam a hipocalcemia são diuréticos de alça e tiazídicos, anfotericina B, aminoglicosídeos e penicilina G.

Diminuição da ingestão de potássio

Aumento da entrada em células

Elevação do pH extramuscular

Maior disponibilidade de insulina

Atividade beta-adrenérgica elevada – estresse ou administração de beta-agonistas

Paralisia periódica hipocalêmica

Aumento na produção de células sanguíneas

Hipotermia

Intoxicação por cloroquina

Aumento das perdas gastrintestinais

Vômito

Diarreia

Sondas

Abuso de laxantes

Aumento das perdas urinárias

Diuréticos

Excesso de mineralocorticoide primário

Perda de secreções gástricas

Ânions não reabsorvíveis

ATR

Hipomagnesemia

Anfotericina B

Nefropatias que desperdiçam sal – incluindo a síndrome de Bartter ou Gitelman

Poliúria

Aumento das perdas de suor

Diálise

Plasmaférese

Em pacientes diabéticos em cetoacidose diabética, não convém esquecer-se de dosar o K⁺, pois a insulinoterapia é realizada

concomitantemente com a hidratação intravenosa, exceto quando o paciente apresenta hipocalcemia ($K < 3,3$ mEq/L). É preciso lembrar que o tratamento da cetoacidose costuma evoluir com hipocalcemia, o que torna fundamental a reposição, usualmente realizada com 25 a 50 mEq de potássio no início, sendo depois reavaliada a necessidade de nova reposição, conforme os níveis séricos de potássio.

3.2.2.2 Achados clínicos

As manifestações clínicas dependem de:

- a) Intensidade da hipocalcemia: raramente há qualquer manifestação com potássio > 3 mEq/L;
- b) Velocidade de instalação da hipocalcemia: na paralisia periódica hipocalcêmica, há manifestações mais graves para uma mesma concentração sérica de potássio, porque a instalação é abrupta;
- c) Doença de base: cardiopatia prévia, principalmente isquêmica, idade avançada e uso de digital aumentam o risco de complicações da hipocalcemia.

Nas hipocalcemias mais graves (< 3 mEq/L), podem surgir:

- a) Mialgia, fraqueza muscular, podendo evoluir para tetraplegia flácida em razão do menor potencial de membrana (isto é, mais negativo) em repouso ocasionado pela hipocalcemia, dificultando a despolarização. Hipocalcemia grave ou de rápida instalação pode causar fraqueza dos músculos respiratórios, a qual pode ser intensa o suficiente para ocasionar insuficiência respiratória. O envolvimento dos músculos lisos do trato gastrointestinal pode causar constipação ou íleo paralytico. Podem ocorrer, ainda, câibras, parestesias, tetania e, na hipocalcemia crônica, atrofia muscular;
- b) Rabdomiólise: pode levar à mioglobinúria e à insuficiência renal;
- c) Distúrbios renais: a hipocalcemia pode levar a uma série de alterações renais, em geral reversíveis com a reposição de potássio. Essas alterações incluem poliúria e nictúria em razão da redução da capacidade de concentração urinária, do aumento da produção renal de amônia, da elevação da reabsorção renal de bicarbonato e da nefropatia hipocalcêmica (que pode contribuir para a poliúria). Além disso, a hipocalcemia causa polidipsia, que pode contribuir para desenvolver a poliúria;

d) Distúrbios do ritmo cardíaco: são decorrentes das alterações na excitabilidade de membrana secundária à hipocalcemia. Vários tipos de arritmia podem ser vistos na hipocalcemia, incluindo bradicardia sinusal, taquicardia atrial e juncional paroxística, bloqueio atrioventricular e fibrilação, e taquicardia ventricular. Hipocalcemia pode causar alterações características no ECG, que serão detalhadas a seguir no Quadro 3.14. Há maior risco de arritmias se a hipocalcemia associar-se ao uso de diuréticos, à liberação de epinefrina induzida pelo estresse, ao uso de digitais, ao uso de drogas que prolonguem o intervalo QT e à hipomagnesemia.

O paciente apresenta quadro conforme a intensidade e a velocidade de instalação da hipocalcemia; os sintomas incluem mialgia, fraqueza muscular, paralisia flácida, insuficiência respiratória, rabdomiólise, poliúria, noctúria, polidipsia, bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular e taquicardia/fibrilação ventricular.

Quadro 3.14 - Principais distúrbios atribuídos à hipocalcemia

Fraqueza muscular ou paralisia

Rabdomiólise

Arritmias cardíacas

Hiperglicemia

Poliúria/polidipsia

Hipertensão arterial

Edema

Intolerância à glicose

Insuficiência renal

Aumento da produção de amônia

Hipercalcúria/hiperfosfatúria

Perda de cloro

Piora da acidificação urinária

Aumento da reabsorção de bicarbonato

Constipação ou íleo paralítico

3.2.2.3 Exames complementares

Exames complementares podem ser úteis para:

- a) Avaliar repercussão da hipocalcemia no coração: não existe boa correlação entre a hipocalcemia e alterações de ECG. Isso significa que um paciente com potássio de 2,8 mEq/L pode ter proeminente onda U; já outro indivíduo com potássio de 2 mEq/L pode não a ter. De forma geral, as alterações eletrocardiográficas são sutis, mas devem ser prontamente reconhecidas (Quadro 3.15). A explicação das correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipocalcemia está no Quadro 3.16. Deve-se acrescentar que essa correlação não é perfeita e depende mais da velocidade de instalação da hipocalcemia do que dos valores absolutos de potássio sérico;
- b) Diagnosticar outros distúrbios metabólicos: como glicemia (*diabetes mellitus*), sódio, magnésio, cálcio, função renal;

- c) Diagnosticar a causa da hipocalcemia (Figura 3.5);
- d) TTKG: espera-se que, em situações de hipocalcemia, os rins sejam capazes de reabsorver mais de 90% do potássio filtrado (excretar < 15 mEq/d). A hipocalcemia com um TTKG > 4 sugere que a depleção de potássio é de causa renal;

Fórmula 3.2 - Diagnóstico da causa da hipocalcemia

$$TTKG = \frac{K^+ \text{ na urina} \quad K^+ \text{ plasma}}{\text{osmolaridade urina} \quad \text{osmolaridade plasma}}$$

- e) Acidose metabólica: sugere perda de potássio pelo trato gastrointestinal (diarreia), cetoacidose diabética com extrema espoliação de potássio, uso de anfotericina B, doença tubular proximal (ATR tipo II com bicarbonatúria, fosfatúria, aminoacidúria e caliuressa) ou ATR tipo I (dificuldade para excretar H⁺);
- f) Alcalose metabólica: sugere uso de diurético, vômitos, síndromes com hiperaldosteronismo ou síndromes raras (Bartter, Liddle ou Gitelman);
- g) Sistema renina-angiotensina-aldosterona: as combinações entre os valores determinados para ARP e aldosterona sérica levam aos diagnósticos prováveis indicados no Quadro 3.15.

Quadro 3.15 - Alterações progressivas do eletrocardiograma na hipocalcemia

Achatamento da onda T

Ondas U (concavidade para baixo ao final da onda T)

Depressão do segmento ST





Prolongamento do intervalo PR

Prolongamento do intervalo QU (início do QRS ao final da onda U)

Arritmias (principalmente em cardiopatias e uso de digitálicos)

Atividade elétrica sem pulso ou assistolia

Quadro 3.16 - Correlações entre os níveis de potássio e as alterações eletrocardiográficas na hipocalemia

Níveis séricos	Apresentação no ECG	
3,5 a 5	Normal	
2,5 a 3,5	Maior amplitude da onda U, depressão do segmento ST	
1,5 a 2,5	Onda T achatada	
< 1,5	Prolongamento do complexo QRS, onda U superposta à onda T	

Fonte das figuras: acervo Medcel.

Figura 3.4 - Aumento na amplitude das ondas U, que ocorrem no fim da onda T – característico de hipocalemia

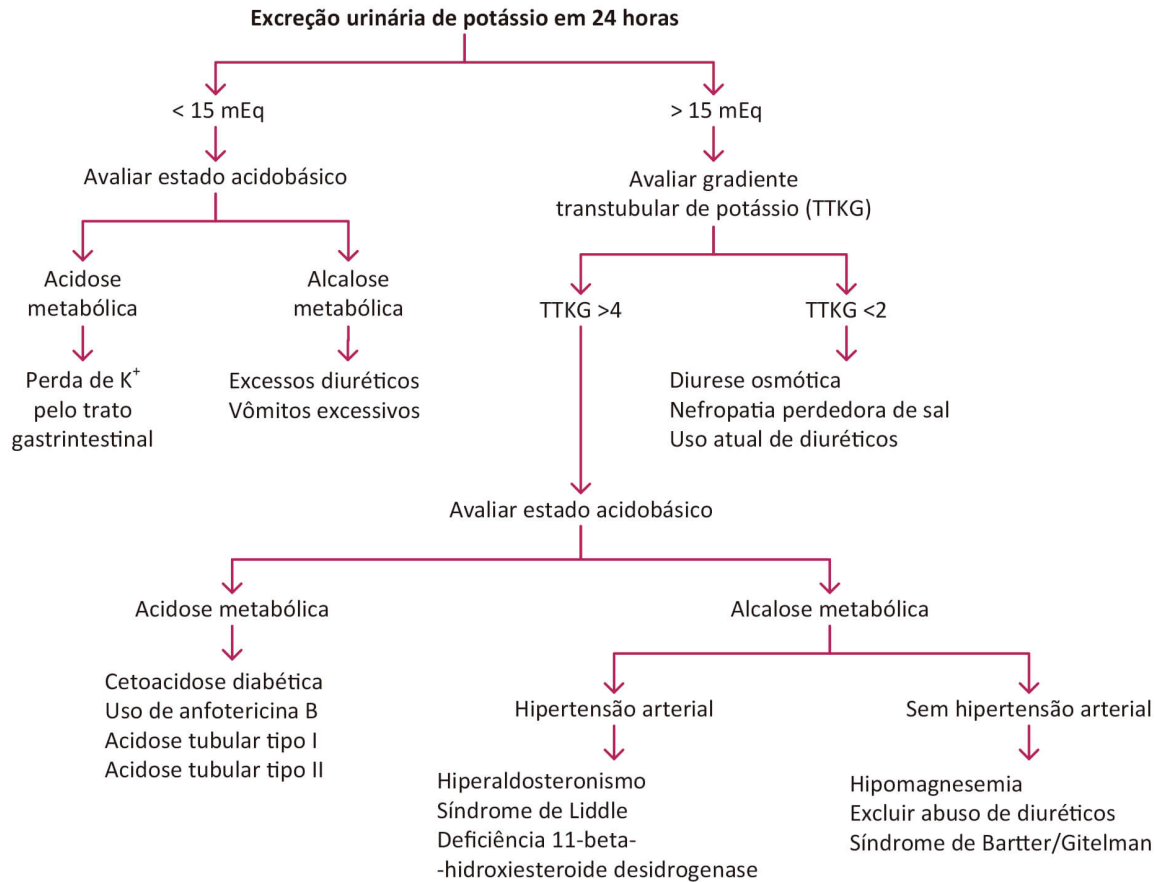


O diagnóstico da hipocalemia está associado à dosagem sérica de potássio $< 3,5$ mEq/L, além de alterações no eletrocardiograma (achatamento da onda T, ondas U proeminentes, depressão do segmento ST, prolongamento do intervalo PR, arritmias, que podem evoluir para atividade elétrica sem pulso ou assistolia).

Quadro 3.17 - Combinações entre a atividade da renina plasmática e aldosterona sérica e os possíveis diagnósticos

ARP	Aldosterona sérica	Possíveis diagnósticos
Elevada	Elevada	Hiperaldosteronismo secundário (estenose de artéria renal, hipovolemia, ou na rara síndrome de Bartter)
Suprimida	Elevada	Hiperaldosteronismo primário (produção autônoma de aldosterona)
Suprimida	Baixa	Hiperfunção do néfron distal (síndrome de Liddle) ou na rara deficiência da enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase

Figura 3.5 - Exames complementares e hipocalemia (excreção urinária de potássio em 24 horas)



Fonte: elaborado pelos autores.

3.2.2.4 Tratamento

Inclui o tratamento da doença de base e a reposição do potássio. O grau de depleção de potássio corpóreo é variável, mas, como regra geral, para cada 1 mEq/L de redução na concentração sérica, há um déficit corpóreo total de 200 a 400 mEq. Isso tem uma implicação: após a correção da concentração sérica do potássio, serão necessários vários dias de reposição para recompor os estoques corpóreos do íon (no compartimento intracelular).

O potássio pode ser repostado pela via oral, se a hipocalcemia é leve e o paciente está estável e sem manifestações clínicas secundárias à hipocalcemia.

O potássio oral pode ser administrado na forma líquida ou de comprimidos de liberação lenta. Deve-se evitar a administração de

mais de 20 a 25 mEq por via oral, para minimizar o surgimento de desconforto gastrointestinal. Três sais estão disponíveis para reposição do potássio: KCl, fosfato de potássio e bicarbonato de potássio. O uso de KCl é o mais recomendado para reposição, apresentando a vantagem, na alcalose metabólica, de repor Cl⁻, que, muitas vezes, está também depletado e auxilia na elevação dos níveis de potássio plasmáticos mais rapidamente. Porém, em se tratando de acidose metabólica, o uso de bicarbonato de potássio ou de citrato de potássio parece ser mais adequado para correção do potássio e da acidemia. No Quadro 3.18, estão descritas as principais apresentações de potássio disponíveis no mercado brasileiro.

Quadro 3.18 - Apresentações de potássio disponíveis no mercado brasileiro

Cloreto de potássio		
Intravenosa	10%	13 mEq em 10 mL
	15%	20 mEq em 10 mL
	19,10%	25 mEq em 10 mL
Via oral	Xarope 6%	8 mEq em 10 mL
	Drágea 600 mg	8 mEq em 1 drágea
Fosfato de potássio (dibásico + monobásico)		
Intravenosa	2 mEq/mL	20 mEq em 10 mL
Citrato de potássio		
Via oral	5 mEq	5 mEq em 1 comprimido
	10 mEq	10 mEq em 1 comprimido

A reposição intravenosa deve ser realizada em pacientes incapazes de se alimentar, ou de forma conjunta com a terapia oral em portadores de hipocalcemia grave sintomática. Em veias periféricas, o potássio deve ser administrado à concentração de 20 a 40 mEq/L.

Podem-se utilizar concentrações de até 60 mEq/L em veia periférica, no entanto soluções tão concentradas podem ser bastante dolorosas.

O KCl deve ser diluído, para reposição inicial, em soro fisiológico, pois o soro glicosado pode levar à queda adicional transitória do potássio sérico, pela liberação de insulina secundária à administração de glicose, o que pode agravar os sintomas do paciente. Àqueles que não tolerem altas quantidades de volume e apresentem hipocalcemia grave sintomática, são administradas soluções concentradas (100 a 400 mEq/L) em veia central. Na maioria dos casos, utilizam-se concentrações de 100 a 200 mEq/L em veia central.

A velocidade máxima habitual de infusão venosa de potássio é de 10 a 20 mEq/h, para evitar o risco de desenvolvimento da hipercalemia. No entanto, em pacientes com paralisia hipocalêmica ou arritmias graves secundárias à hipocalcemia, são utilizadas velocidades de infusão de 40 a 100 mEq/h, sendo reduzidas assim que os sintomas desaparecerem.

As preparações de potássio mais utilizadas estão descritas a seguir:

- a) KCl xarope a 10%: 15 mL têm 20 mEq de potássio. Dose usual: de 10 a 20 mL após as refeições, 2 a 4x/d;
- b) KCl comprimido (Slow-K®): 1 comprimido tem 600 mg de KCl, o que equivale a 8 mEq de potássio. Dose usual: 1 a 2 comprimidos após as refeições, 3 a 4x/d;
- c) KCl a 19,1%, intravenoso: cada 1 mL tem 2,5 mEq de potássio, logo 1 ampola de 10 mL tem 25 mEq de potássio.

A reposição oral de potássio é feita com KCl xarope a 10%, 10 a 20 mL após as refeições, 2 a 4x/d, ou KCl comprimido (Slow-K®) 1 a 2 comprimidos após as refeições, 3 a 4x/d. Já a reposição intravenosa é feita com KCl a 19,1% IV; cada 1 mL tem 2,5 mEq de potássio, devendo repor de 5 a 10 mEq/h (não correr em solução glicosada).

Além da reposição de potássio e da correção, se possível, da causa-base da hipocalcemia, devem ser dosados os níveis de magnésio dos portadores de hipocalcemia. Hipomagnesemia pode ser responsável

por hipocalcemia refratária à suplementação de potássio, logo o magnésio deve ser repostado, como já citado.

#IMPORTANTE

A correção da hipomagnesemia é essencial para o sucesso da reposição de potássio na hipocalcemia.

A dosagem de potássio na urina pode auxiliar na diferenciação das perdas renais ou extrarrenais. No caso das perdas renais, é necessária a avaliação da volemia, da pressão arterial e do pH sanguíneo.

Quadro 3.19 - Princípios da reposição de potássio

Sempre que possível, a via oral é a prioridade, pois é mais segura

Evitar usar potássio intravenoso quando a concentração sérica está acima de 3 mEq/L

Soluções de potássio muito concentradas devem ser evitadas na administração periférica, pois podem causar flebite e são muito dolorosas

Concentração recomendada em veia periférica: 20 a 40 mEq/L

Concentração máxima em veia periférica: de 40 a 60 mEq/L

Concentração recomendada em veia central: de 100 a 200 mEq/L

Concentração máxima em veia central: de 200 a 400 mEq/L

Velocidade ideal para reposição de potássio: de 5 a 20 mEq/h

Velocidade máxima para reposição de potássio: de 40 a 100 mEq/h – deve ser utilizada apenas se o paciente apresenta paralisia ou arritmias graves secundárias à hipocalemia

Em situações de hipocalemia, evitar repor potássio em soluções com glicose (glicose estimula liberação de insulina, funcionando como polarizante, o que pode paradoxalmente piorar a hipocalemia)

Após a normalização do potássio, continuar a reposição via oral por vários dias a semanas, já que o déficit corpóreo é grande

Quadro 3.20 - Preparações de potássio intravenoso: sugestão de prescrição

Em veia periférica: máximo de 16 mL do KCl a 19,1% (40 mEq de potássio) diluídos em 1.000 mL de soro (a 0,9 ou 0,45%)

Deixar em bomba de infusão: 125 a 250 mL/h = 5 a 10 mEq/h

Em veia central: máximo de 80 a 160 mL (de 200 a 400 mEq de potássio) diluídos em 1.000 mL de soro (a 0,9 ou 0,45%). Recomendado de 40mL (100 mEq de potássio) diluídos em 1.000 mL de soro

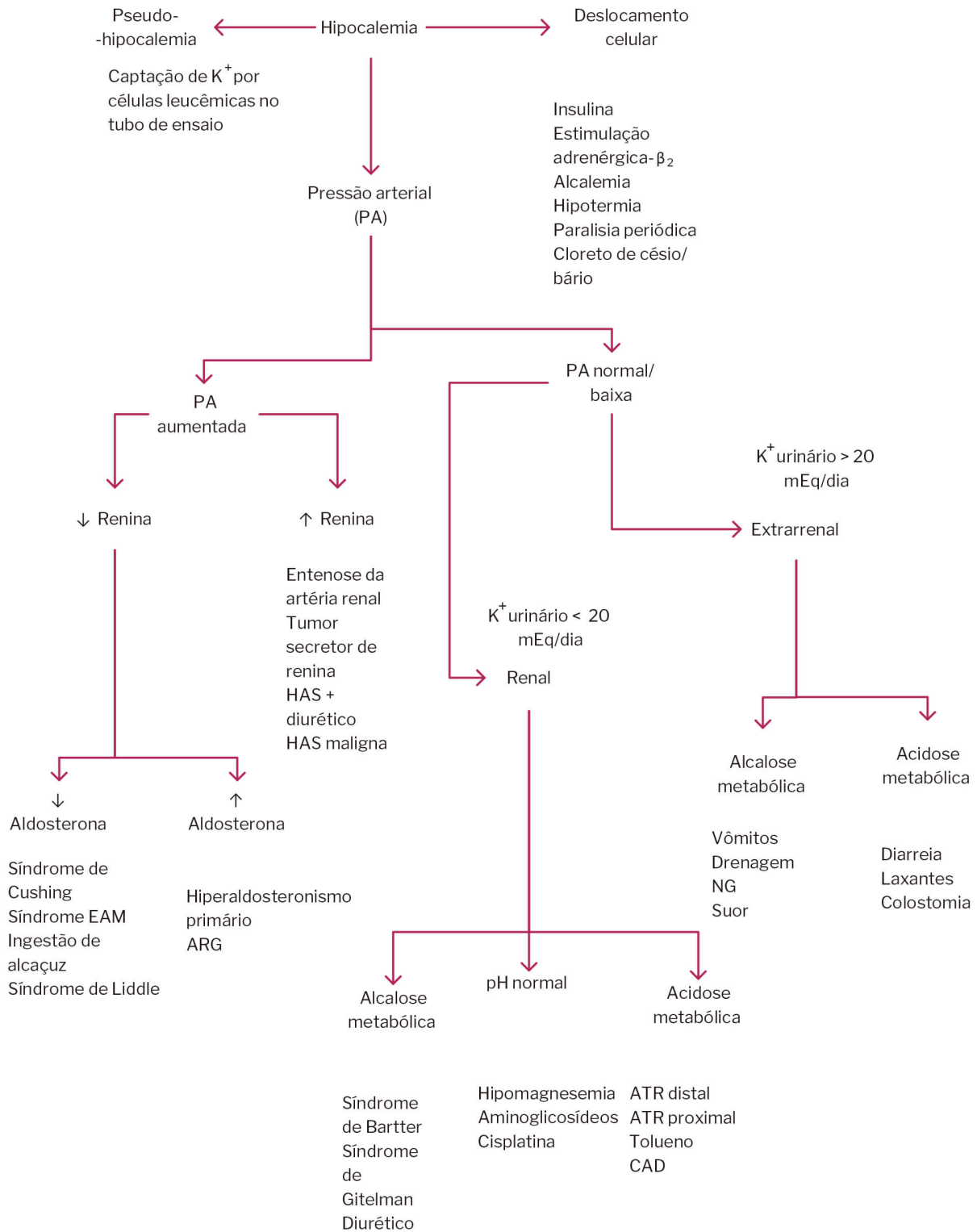
Deixar a solução recomendada (100 mEq/L) em bomba de infusão: 50 a 200 mL/h = 5 a 20 mEq/h

Pode-se infundir o KCl mais rápido do que 20 mEq/h, no entanto o médico deve estar ciente de que, quanto mais rápida a infusão, maior o risco de hipercalemia iatrogênica. Outro fator é que uma infusão rápida de KCl leva a perdas excessivas do íon pela urina e diminui a recomposição dos estoques do potássio. Muito raramente, necessita-se infundir KCl a 30 mEq em 1 hora. Isso acontece em pacientes instáveis, com hipocalemia grave e arritmias recidivantes. Após essa reposição rápida, recomenda-se a infusão a taxas mais seguras

3.2.2.5 Complicações

- a) Hipercalemia iatrogênica;
- b) Sobrecarga de volume e edema pulmonar;
- c) Flebite;
- d) Hipoventilação;
- e) Rabdomiólise (pode levar ao desenvolvimento de mioglobinúria e insuficiência renal);
- f) Arritmias e PCR.

Figura 3.6 - Algoritmo clínico para hipocalemia



Fonte: elaborado pelos autores.

Como o **rim** é o **determinante** das **desordens do potássio?**

O potássio é o cátion mais abundante do corpo. Ele desempenha um papel fundamental no crescimento celular, na síntese proteica e nos ácidos nucleicos. O funcionamento adequado desses processos celulares depende da manutenção da alta concentração de potássio nas células. O rim é responsável principal pela manutenção de K do organismo, e as doenças que o acometem geralmente levam ao desequilíbrio dessa substância que pode ser fatal.

DISTÚRBIOS DO SÓDIO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



As alterações na concentração sérica do sódio decorrem dos distúrbios de sódio?

4.1 INTRODUÇÃO

Cerca de 50 a 60% do corpo humano é formado por água, com a seguinte distribuição:

1. Entre 60 e 70%, fica no espaço intracelular;
2. Entre 30 e 40%, está no espaço extracelular que, por sua vez, se divide em:
 - a) Intravascular (dentro dos vasos – plasma): 25%;
 - b) Espaço extravascular ou intersticial: 75%.

O sódio é ativamente bombeado do intracelular para o extracelular pela bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. Como resultado, aproximadamente, 85 a 90% de todo o sódio fica no extracelular, tornando-se o principal cátion responsável pela osmolaridade e pelo volume do extracelular.

Distúrbios de equilíbrio de água e balanço de sódio são comuns, mas a fisiopatologia é frequentemente mal compreendida. Como exemplo, a concentração de sódio no plasma é regulada por alterações na ingestão e na excreção de água, e não por alterações no equilíbrio de sódio.

Quando mencionamos distúrbios de sódio, estamos nos referindo ao equilíbrio da água.

Os líquidos extra e intracelulares contêm diferentes tipos de soluto, porém as concentrações de soluto dentro e fora das células são sempre iguais. As diferenças de concentração são apenas transientes, pois criam uma força bastante intensa para a movimentação da água por meio das membranas celulares. A pressão osmótica movimenta a água rapidamente para o compartimento líquido com maior concentração de soluto, até que as concentrações se tornem novamente iguais. A pressão osmótica, encarregada da movimentação da água pelas membranas celulares, depende do número total de partículas de soluto (osmóis) dissolvidas em solução – uma propriedade conhecida como osmolalidade. Sais de sódio, glicose e ureia são responsáveis pela maioria das partículas de soluto, normalmente, presentes no líquido extracelular. A osmolalidade plasmática (P_{osm}) pode ser quantificada por meio da fórmula a seguir.

Fórmula 4.1 - Osmolalidade plasmática (P_{osm})

$$P_{osm} = \frac{2 \times \text{plasma} [Na^+] + [glicose] + [ureia]}{18} + \frac{[ureia]}{6}$$

Nota: valor normal = 270 a 290 mOsm/kg.>

Um preciso mecanismo corpóreo é capaz de manter o sódio e a osmolaridade em níveis bastante estreitos. A concentração plasmática de sódio (135 a 145 mEq/L) reflete o balanço de água, e não o volume extracelular.

Em termos fisiológicos, a elevação da natremia e a hipertonicidade por ela gerada desencadeiam respostas homeostáticas que produzem a ativação da sede e a secreção de ADH (cuja secreção máxima se dá quando a P_{osm} atinge cerca de 295 mOsm/L/kg), de forma a aumentar a água livre corpórea. O controle do balanço hídrico

acontece por meio de um sistema integrado complexo, que envolve a entrada e o débito de água no organismo. O hormônio antidiurético (ADH ou vasopressina), o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e o mecanismo da sede permitem a manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e da constância da Posm. O ADH atua sobre a permeabilidade dos ductos coletores à água, causando aumento na absorção de água e eliminação de urina concentrada, cuja produção requer o correto funcionamento de 2 mecanismos: contracorrente concentrador da medula renal, mediado por mecanismos ativos na porção espessa da alça de Henle, e difusão da água partindo do ducto coletor, sensibilizado pelo ADH, para a medula renal hipertônica.

Elevações mínimas da osmolalidade são percebidas de imediato pelos osmorreceptores e, mais tardiamente, pelos barorreceptores, desencadeando um processo que resulta no estímulo da secreção do ADH e na ativação do mecanismo da sede. Os níveis de Posm são, em geral, mantidos em uma estreita faixa, que varia de 285 a 295 mOsm/kg. Variações de 2% nesses níveis ativam neurônios especializados e osmoticamente sensíveis (osmorreceptores), localizados no hipotálamo anterior, que estimulam a secreção do ADH, e este aumenta a reabsorção de água nos túbulos coletores renais. A Figura 4.2 demonstra a osmolalidade plasmática e as disnatremias.

Figura 4.1 - Controle neuroendócrino da osmolalidade plasmática

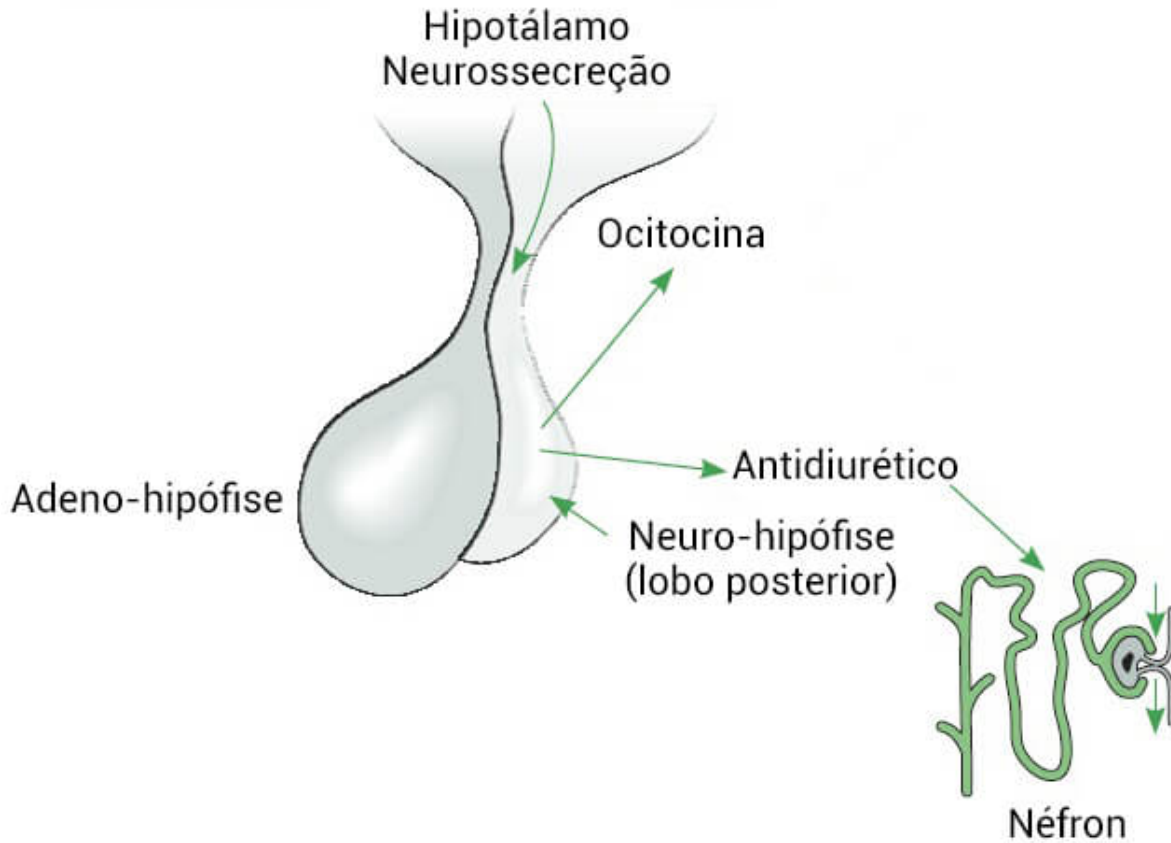
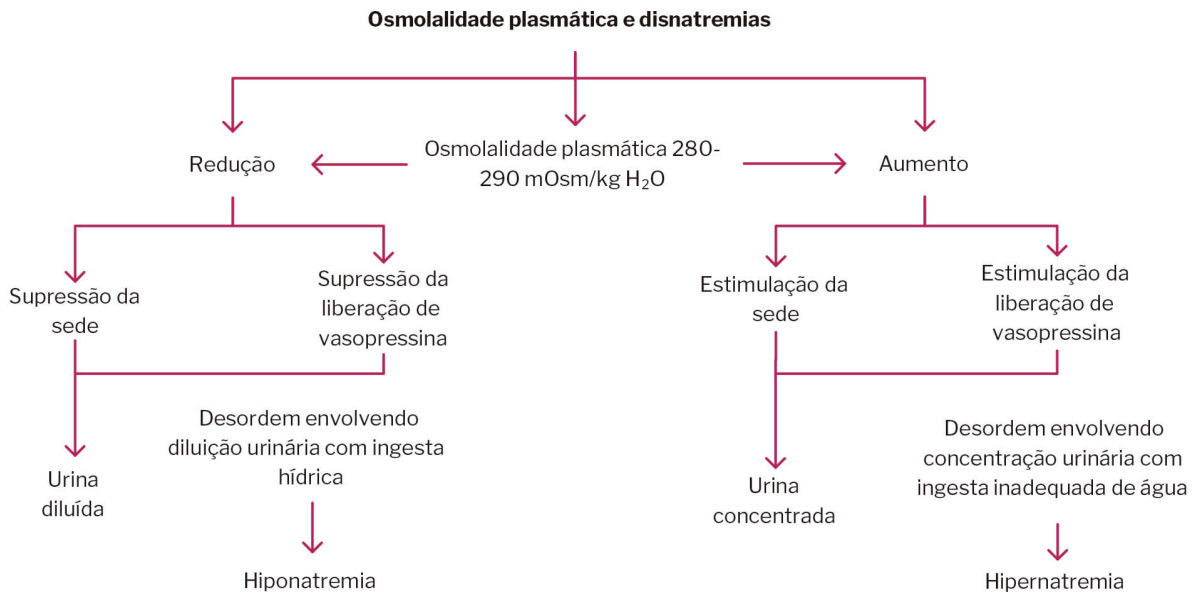


Figura 4.2 - Manutenção da osmolalidade plasmática e patogênese das disnatremias

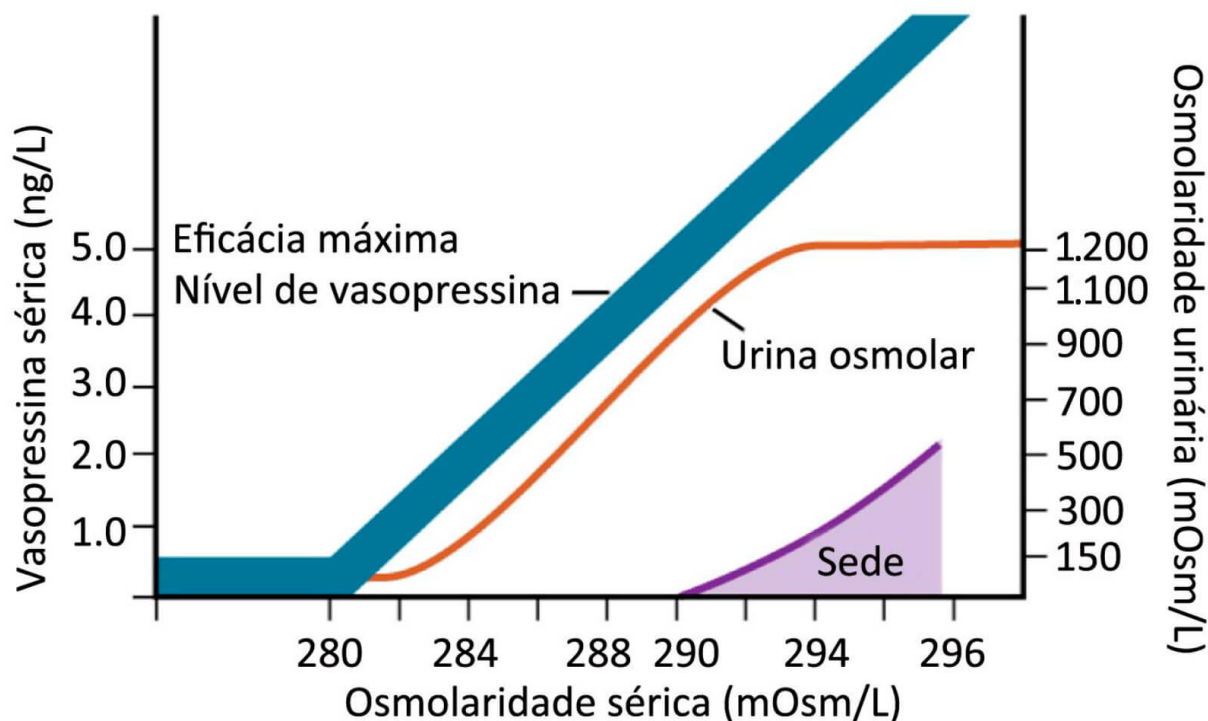


Fonte: *Nefrologia clínica*, 2016.

O rim regula a água e o sódio de forma independente. A regulação da tonicidade plasmática e do volume de sangue arterial eficaz envolve

diferentes hormônios, como o estímulo hipovolêmico para a liberação do ADH. Alterações na tonicidade do plasma são detectadas por osmorreceptores no hipotálamo. Esses receptores afetam tanto a ingestão quanto a excreção de água, influenciando a sede e a liberação de ADH, respectivamente. O ADH é o determinante da taxa de excreção de água livre, e seu efeito renal importante é aumentar a permeabilidade da água das membranas luminas das células principais nos túbulos de coleta corticais e medulares, promovendo a reabsorção de água por meio de equilíbrio osmótico com o interstício hipertônico. Esse mecanismo também ativa o centro da sede, aumentando a ingestão hídrica.

Figura 4.3 - Níveis de vasopressina e osmolaridade urinária em resposta a alterações na osmolaridade sérica



Fonte: adaptado de I – *Hydro electrolyte balance Homeostasis*, 2015.

Em contrapartida, sob condições fisiológicas, se o valor de P_{osm} diminuir para menos de 280 mOsm/kg, haverá supressão da secreção do ADH, cujos níveis podem tornar-se indetectáveis, propiciando aumento da excreção renal de água livre e surgimento de urina diluída entre 45 e 100 mOsm/kg. Estímulos não osmóticos, como barorregulação, reflexo orofaríngeo, estímulo nauseoso,

mediadores químicos e fatores ambientais, também têm significativos papéis na regulação da secreção de ADH. O mecanismo da barorregulação é menos sensível do que o de osmorregulação, estimulado quando há queda de 8 a 10% no volume sanguíneo ou reduções agudas superiores de 5 a 10% na pressão arterial. Quando ocorre expansão de volume extracelular, há aumento compensatório da excreção renal de sódio, mantendo-se a pressão arterial dentro da normalidade.

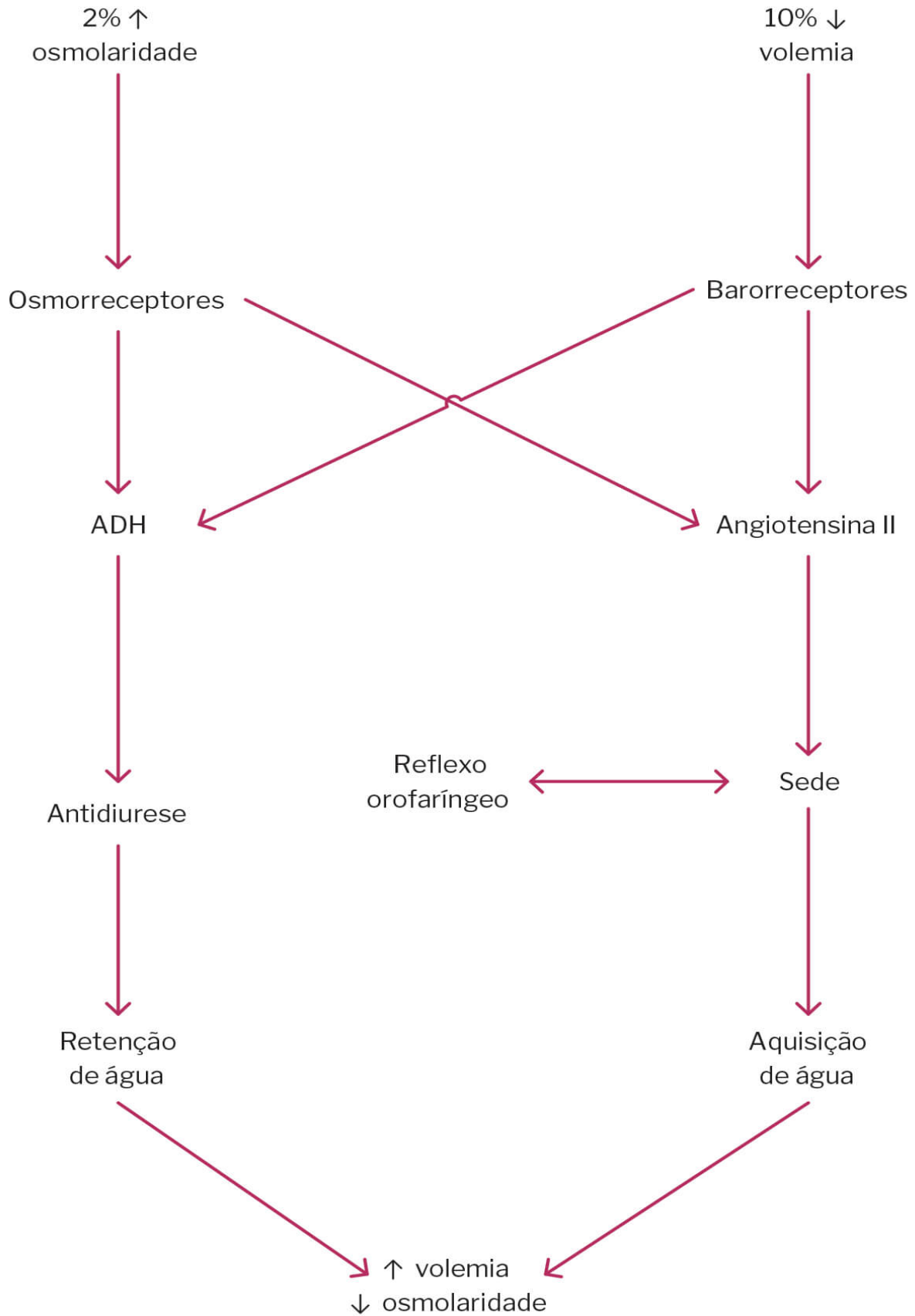
A sede aparece quando a osmolaridade plasmática é 291 mOsm/L. Quando há aumento da osmolaridade plasmática, há sede e urina concentrada, com estimulação da liberação da vasopressina (AVP). Em concentrações habituais, a osmolaridade urinária é cerca de 600 mOsm/L.

Indivíduos normais ingerem cerca de 100 a 150 mEq de Na⁺ diariamente, e, em geral, a mesma quantidade é excretada por dia (rins, pele e trato gastrointestinal). Após ser filtrado, 60 a 70% do sódio é reabsorvido nos túbulos proximais, em um processo eletroneutro e isosmótico. Adicional reabsorção (de 25 a 30%) é feita pela alça espessa de Henle por meio do cotransporte Na⁺-K⁺-2Cl⁻, constituindo um processo ativo e eletroneutro.

Uma pequena porção de Na⁺ (5%) é reabsorvida no túbulo contorcido distal pelo cotransporte de Na⁺-Cl, que é o local de ação dos tiazídicos. Uma adicional reabsorção é feita nos ductos coletores corticais e medulares.

O ADH regula a diurese por meio da reabsorção de água nos ductos coletores. A interação entre o hormônio e os receptores da AVP ativa proteínas que desencadeiam o processo de translocação dos canais de água da aquaporina para a membrana apical da célula e consequente aumento da permeabilidade à água. A presença desses canais permite o fluxo de água do lúmen hipotônico para o interstício hipertônico do néfron.

Figura 4.4 - Interação entre osmorreceptores e barorreceptores no controle da osmolaridade plasmática



Fonte: elaborado pelos autores.

Os distúrbios da concentração do sódio são as alterações eletrolíticas mais frequentes da prática clínica. A hiponatremia, em particular, dependendo do critério utilizado para a sua definição, tem prevalência de 1% na população americana e de 15 a 22% em internados. A prevalência aumenta com a idade e, em pacientes com mais de 65 anos, pode chegar a 7%. A hipernatremia, por sua vez, tem incidência que varia de 0,3 a 1% em adultos internados.

#IMPORTANTE

A quantidade de sódio no organismo é o principal determinante do volume extracelular de água.

4.2 HIPERNATREMIA

A hipernatremia é definida como concentração sérica de sódio maior do que 145 mEq/L e reflete a osmolaridade sérica. O sódio é o principal determinante da osmolaridade sérica e o cátion mais importante do extracelular. Em condições normais, há equilíbrio na osmolaridade por meio das membranas (entre o extracelular e o intracelular). A resposta corpórea é o aumento da sede e a retenção máxima de água (implica urina hiperconcentrada). A concentração de sódio reflete predominantemente a condição osmótica da Água Corpórea Total (ACT); os pacientes com hipernatremia caem em 3 grandes categorias baseadas no estado volêmico.

A principal consequência fisiopatológica é a hiperosmolaridade, com desidratação celular. Isso proporciona um mecanismo de adaptação, que acontece durante dias, no qual as células acumulam solutos (osmóis idiógênicos), na tentativa de evitar a perda de água para o extracelular. Por isso a correção rápida da hipernatremia pode ocasionar entrada de água nas células e edema celular, com consequências potencialmente fatais, sobretudo no Sistema Nervoso

Central (SNC), com rebaixamento do nível de consciência, convulsões e morte.

#IMPORTANTE

Hipernatremia = déficit de água = estado hiperosmolar.

4.2.1 Etiologia e fisiopatologia

4.2.1.1 Hipovolemia: hipernatremia associada a sódio corpóreo total baixo

Pacientes perdem sódio e água, porém, com perda maior de água. A hipernatremia é causada por um déficit relativo de água em relação ao soluto, geralmente resultante da perda de água livre, a qual pode ser secundária a perdas insensíveis pela pele e por vias respiratórias, diarreia, febre, queimaduras ou perdas urinárias (secundárias a *diabetes insipidus* central ou nefrogênico ou a diuréticos osmóticos). No exame físico, existem sinais de hipovolemia, como hipotensão ortostática, taquicardia e turgor cutâneo reduzido. Nesses casos, o sódio urinário estará baixo.

4.2.1.2 Hipervolemia: hipernatremia associada a sódio corpóreo total aumentado

É o tipo menos comum. Resulta da administração de soluções hipertônicas, afogamento por água do mar, pacientes hospitalizados hipoalbuminêmicos com falência renal, que estão edemaciados e são incapazes de concentrar urina.

4.2.1.3 Euvolemia: hipernatremia associada a sódio corpóreo total normal

A maioria dos pacientes com hipernatremia secundária à perda de água apresentam-se euvolêmicos com sódio corpóreo normal. A

maior proteção contra o desenvolvimento de hipernatremia nas situações com aumento da perda de água livre é o aumento da ingesta hídrica, pois a elevação da concentração de sódio estimula o centro da sede por meio dos receptores hipotalâmicos. Logo, a hipernatremia geralmente ocorre em crianças pequenas ou em idosos que não sejam capazes de pedir por água, apesar da possibilidade de terem o centro da sede intacto e sentirem sede. As principais etiologias da hipernatremia estão descritas no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Principais causas de hipernatremia

Perda de água	Perdas insensíveis: respiração e sudorese
	Hipodipsia
	<i>Diabetes insipidus</i> central e nefrogênico
Perda de fluido hipotônico	Perdas renais: diurese osmótica, diuréticos de alça, fase poliúrica da necrose tubular aguda, diurese pós-obstrutiva
	Perdas gastrintestinais: vômitos, diarreia, fístulas, sonda nasogástrica
	Perdas através da pele: queimadura, sudorese excessiva, febre, exposição a altas temperaturas
Sobrecarga de sódio	Administração de soluções hipertônicas de sódio
	Enemas ricos em sódio
	Hiperaldosteronismo primário ¹
	Síndrome de Cushing ²

¹ O hiperaldosteronismo primário é um estado de produção de aldosterona excessivo de forma inapropriada, relativamente independente do sistema renina-angiotensina e não supressível por sódio. A produção inapropriada de aldosterona causa hipertensão arterial

acompanhada de supressão da renina plasmática, retenção de sódio e hipercaliúria, a qual pode determinar hipocalcemia, bem como elevado risco cardiovascular em longo prazo desproporcional ao conferido apenas pelos altos níveis pressóricos. Apesar de o hiperaldosteronismo inicialmente induzir a retenção de sódio e água, esse efeito é seguido, em poucos dias, por aumento da diurese (chamado escape da aldosterona) e da excreção de sódio, o que reduz o volume extracelular para próximo ao normal, evitando o edema. As causas mais comuns são adenoma produtor de aldosterona unilateral, que responde por cerca de 30 a 40% dos casos, e a hiperplasia da zona glomerular suprarrenal bilateral (também conhecida como hiperaldosteronismo idiopático – HAI), que corresponde de 60 a 70% dos casos.

2 A síndrome de Cushing surge diante da produção excessiva de glicocorticoides. Trata-se de uma condição rara: a incidência da síndrome do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é cerca de 660 casos por milhão. Em 50% desses casos, a causa subjacente é o câncer de pequenas células do pulmão. A incidência de tumores da suprarrenal é de 1 a 5 casos por milhão ao ano. A incidência de doença hipofisária ACTH-dependente foi estimada em 5 a 25 casos por milhão ao ano. Os sinais e sintomas surgem com a exposição prolongada ao excesso de glicocorticoides e incluem obesidade central, atrofia da pele, estrias, acne, cura lenta de feridas, desgaste e enfraquecimento muscular proximal, osteoporose, irregularidades menstruais, hiperpigmentação (dependente de ACTH), intolerância à glicose, hipocalcemia e hipertensão – nada relatado pela paciente.

Entre as causas de hipernatremia, deve-se destacar o *diabetes insipidus*, cuja principal característica é a perda de água livre pelos rins, devido à falta do ADH ou à resistência tubular ao ADH. O *diabetes insipidus* central é causado por alteração da produção e/ou liberação do ADH; já o *diabetes insipidus* nefrogênico decorre da insensibilidade renal a ele. A maioria dos pacientes tem o mecanismo da sede preservado, logo apresentam, tipicamente, poliúria e polidipsia, com sódio apenas levemente aumentado ou no limite superior da normalidade, e cursam com a osmolaridade urinária baixa. No entanto, pode ocorrer hipernatremia grave sintomática em bebês com *diabetes insipidus* (que não podem pedir por água) ou na presença de lesões centrais que prejudiquem ao mesmo tempo a liberação de ADH e o centro da sede. São causas do *diabetes insipidus* (Quadro 4.2):

- 1. Central:** trauma cranioencefálico, tumores do SNC, cistos, histiocitose, tuberculose, sarcoidose, aneurisma, meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e idiopático;
- 2. Nefrogênico:** congênito e adquirido (hipercalcemia, hipocalcemia, doença cística medular, medicações como lítio que têm como efeito colateral antagonizar a ação do ADH ao nível dos túbulos coletores; demeclociclina, foscarnete e anfotericina).

O *diabetes insipidus* nefrogênico resulta da resistência parcial ou total do rim para os efeitos do ADH. Há, também, o *diabetes insipidus* gestacional, uma situação rara, na qual a placenta produz determinada vasopressinase, com conseqüente degradação excessiva de ADH. Com isso, ocorrem aumento da excreção de água livre, poliúria e hipernatremia.

O diagnóstico de *diabetes insipidus* é confirmado pela presença de hipernatremia na vigência de osmolaridade urinária diminuída ou densidade urinária < 1.010 .

O *diabetes insipidus* central é causado por alteração da produção e/ou liberação do hormônio antidiurético (trauma cranioencefálico, tumores, sarcoidose, meningite, Guillain-Barré), enquanto o *diabetes insipidus* nefrogênico decorre da insensibilidade renal ao mesmo hormônio (hipercalcemia, doença cística medular, medicações como lítio, demeclociclina e anfotericina).

Quadro 4.2 - Etiologia do *diabetes insipidus*

Central	Neurocirurgias: craniofaringioma, cirurgias de acesso transesfenoidal
	Traumatismo cranioencefálico
	Encefalopatia anóxico-isquêmica: estado pós-parada cardiorrespiratória, choque e síndrome de Sheehan
	Neoplasia: primária ou metastática
	Miscelânea: sarcoidose, histiocitose X, encefalite, meningite e aneurisma intracraniano

Nefrogênico	Congênito
	Distúrbios hidroeletrólíticos
	Hipercalemia
	Hipocalemia
	Drogas: lítio; demeclociclina, estreptozocina, diurético de alça
	Síndrome de Sjögren
	Amiloidose
	Diurese osmótica (diabetes descompensado, manitol)
	Injúria Renal Aguda (IRA) e Injúria Renal Crônica (IRC)
	Anemia falciforme
	Gravidez
	Intoxicação por propoxifeno

O lítio, além de cursar com *diabetes insipidus*, causa, quando em níveis tóxicos, disfunção do nódulo sinoatrial, o que promove achatamento da onda T e bradicardia sintomática e propicia a síncope. Nesses casos, o tratamento consiste em marca-passo provisório até cessarem os efeitos tóxicos.

4.2.2 Achados clínicos

Os achados clínicos da hipernatremia aguda são geralmente manifestados por sintomas neurológicos, e as gravidades dos sintomas correlacionam-se com o grau de elevação do sódio no plasma. A hipernatremia pode ocasionar sede intensa, fraqueza muscular, irritabilidade, confusão, déficits neurológicos focais, convulsões, coma, hiper-reflexia, hipertonia e febre alta. A convulsão raramente é ocasionada pela hipernatremia por si só, e, muitas vezes, a sintomatologia confunde-se com a da situação que levou ao aumento do sódio sérico (como acidente vascular cerebral hemorrágico). Ao exame físico, o paciente está desidratado.

As alterações osmóticas desencadeadas pela hipernatremia no SNC podem ocasionar ruptura vascular, sangramento cerebral, hemorragia subaracnóidea e sequela neurológica permanente. Na prática clínica, o indivíduo está muito desidratado, com quadro neurológico proporcional à osmolaridade:

- a) 320 mOsm/L: confusão mental;
- b) 340 mOsm/L: coma;
- c) 360 mOsm/L: nível para apneia e morte.

O quadro clínico da hipernatremia envolve sede intensa, fraqueza muscular, irritabilidade, confusão, déficits neurológicos focais, convulsão e coma, conforme a intensidade da hipernatremia.

4.2.3 Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela dosagem sérica do sódio (> 145 mEq/L). Uma propedêutica completa e minuciosa é importante na busca da causa da hipernatremia. Diarreia intensa, poliúria, medicações ingeridas e antecedentes (idosos, demenciados e acamados são especialmente sensíveis à desidratação) são exemplos de dados da história clínica que podem sugerir a etiologia da hipernatremia. Outros exames complementares (além do sódio sérico) devem ser solicitados, de acordo com a hipótese clínica, como mencionado a seguir.

4.2.3.1 Medida do volume urinário e da osmolaridade urinária

- a) A resposta do rim normal é diminuir o débito urinário (< 500 mL/d) e concentrá-la ao máximo (> 800 mOsm/kgH₂O). Isso implica que a hipernatremia se deve a perdas extrarrenais de água;
- b) Se, na vigência de hipernatremia, o paciente apresenta diurese excessiva e diluída, provavelmente é portador de deficiência de ADH (*diabetes insipidus* central) ou de doença renal (*diabetes insipidus* nefrogênico);
- c) O achado de urina com osmolalidade < 300 mOsm/kg (densidade específica ~1.010) atesta a falência do sistema concentrador, e um teste de estimulação com ADH permite distinguir o *diabetes insipidus* central do nefrogênico. Por outro lado, o achado de osmolalidade urinária entre 300 e 800 mOsm/kg pode ocorrer em uma série de condições clínicas, como distúrbios mistos, presença de hipovolemia, *diabetes insipidus* parcial etc.
- d) Glicemia sérica: pode diagnosticar *diabetes mellitus*;
- e) Potássio e cálcio séricos: podem ocasionar *diabetes insipidus* adquirido;
- f) Tomografia de crânio: avaliar presença de tumores, traumas, acidente vascular cerebral, que podem causar *diabetes insipidus* central.

A maioria dos casos de hipernatremia se deve à desidratação com perda excessiva de água em relação ao sódio. Os pacientes geralmente estão desidratados e com a urina concentrada. Pacientes não desidratados podem ter hipernatremia por uso de solução com grande quantidade de sódio, como o bicarbonato de sódio.

#IMPORTANTE

Para o diagnóstico de hipernatremia, soma-se a história clínica à investigação dos fatores que a causam.

Cabe, aqui, uma breve discussão sobre o *diabetes insipidus*, que se caracteriza por uma síndrome poliúrica com urina hipotônica e consequente perda de grande quantidade de água livre. Essa síndrome poliúrica é causada por defeitos na ação de AVP, também conhecida como ADH. Os pacientes com *diabetes insipidus* central e

nefrogênico e polidipsia primária apresentam-se com poliúria e polidipsia. Essas entidades podem ser diferenciadas por avaliação clínica, com medidas dos níveis de AVP e resposta a um teste de privação hídrica, seguido da administração de AVP.

Quadro 4.3 - Teste de privação de água

Condição	Osmolalidade urinária com privação de água (mOsm/kg de H ₂ O)	AVP plasmática após desidratação (pg/mL)	Aumento da osmolalidade urinária com AVP exógena
Normal	> 800	> 2	Pouco ou nenhum aumento
Completo <i>diabetes insipidus</i> central	< 300	Indetectável	Substancialmente aumentado
<i>Insipidus</i> central parcial do diabetes	300 a 800	< 1,5	Aumento de mais de 10% da osmolalidade urinária após a privação de água
<i>Diabetes insipidus</i> nefrogênico	< 300 a 500	5	Pouco ou nenhum aumento
Polidipsia primária	> 500	< 5	Pouco ou nenhum aumento

Esse diagnóstico em pacientes sem osmolaridade plasmática aumentada é realizado por um simples teste de restrição hídrica, seguido da administração subcutânea de 1,2 mg (5 unidades) de desmopressina (1-desamino-8-D-arginina vasopressina, desmopressina – DDAVP), um análogo sintético da AVP.

O objetivo é atingir, com a restrição hídrica, a osmolaridade plasmática máxima, para que se observe a osmolaridade urinária.

Pacientes com moderada poliúria podem iniciar a restrição hídrica na noite precedente ao teste; pacientes com grave poliúria devem iniciar a restrição hídrica no mesmo dia do teste, permitindo observação constante. Em geral, o tempo necessário para alcançar a osmolaridade urinária máxima varia entre 4 e 18 horas. O teste inicia-se com medidas das osmolaridades plasmática e urinária. Toda a ingestão de líquidos é suspensa, e são obtidas medidas horárias do peso corpóreo, osmolaridades urinária e plasmática e dosagem da AVP plasmática (opcional). Quando a osmolaridade plasmática excede 295 mOsm/L, deve-se checar a osmolaridade urinária; se ela ainda é < 300 mOsm/L, o diagnóstico de *diabetes insipidus* pode ser realizado.

O *diabetes insipidus* é uma síndrome poliúrica causada por redução da secreção ou da ação de vasopressina (AVP ou hormônio antidiurético). O diagnóstico é fornecido quando o paciente, na vigência de hipernatremia e osmolaridade plasmática aumentada, apresenta osmolaridade urinária baixa (< 300 mOsm/L).

Após isso, pode ser administrado um análogo do ADH, a DDAVP, ao paciente; caso ele apresente aumento adequado da concentração urinária, o diagnóstico de *diabetes insipidus* central pode ser realizado. Em pacientes com *diabetes insipidus* nefrogênico, não há resposta à administração do análogo do ADH, ou seja, a osmolaridade urinária alcançada no máximo da desidratação aumenta menos de 10% após a administração de DDAVP.

O tratamento do *diabetes insipidus* nefrogênico pode ser feito com dieta hipossódica associada a alguns medicamentos, como os diuréticos tiazídicos e os Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs). Os tiazídicos são os de escolha para o tratamento, porém o diurético poupador de potássio amilorida também pode ser útil, tanto pelo seu efeito aditivo com o diurético tiazídico quanto pela reversão da nefrotoxicidade do lítio. O diurético tiazídico (como hidroclorotiazida 25 mg, 1 a 2x/d) age induzindo a depleção de

volume, efeito mediado por aumento do sódio no túbulo proximal e reabsorção de água, diminuindo a água nos túbulos coletores e a saída da urina. No *diabetes insipidus*, a osmolaridade urinária é fixa, logo o volume urinário é determinado pela necessidade de excreção de soluto. Dessa forma, se a dieta contiver menor quantidade de sódio, haverá necessidade de menor volume urinário para a manutenção da osmolaridade plasmática e, conseqüentemente, a redução da poliúria. Os diuréticos tiazídicos, apesar de serem agentes diuréticos, agem de forma aditiva à dieta hipossódica e causam, paradoxalmente, redução do volume urinário, além de agir por meio de discreta redução da volemia. A hipovolemia, causada por esses diuréticos, induz ao aumento da reabsorção de sódio e água no túbulo proximal, o que, conseqüentemente, reduz o aporte de sódio e água no ducto coletor, sensível ao ADH, o qual vai resultar em redução do débito urinário.

Quanto aos AINEs, sua eficácia no tratamento do *diabetes insipidus* nefrogênico decorre da inibição da síntese renal de prostaglandinas (que antagonizam a ação do ADH, reduzindo a capacidade de concentração urinária). Nem todos os AINEs têm a mesma eficácia terapêutica; a indometacina é um dos mais efetivos deles no tratamento do *diabetes insipidus*. Em crianças, o diagnóstico e o tratamento precoces são de suma importância, para evitar o retardo do desenvolvimento físico e mental que pode decorrer de repetidos episódios de hipernatremia e desidratação. Em adultos, a decisão quanto à necessidade de tratamento vai depender da tolerância individual à poliúria e à polidipsia, pois, na maioria dos pacientes, o mecanismo da sede é suficiente para manter os níveis plasmáticos de sódio na faixa superior de normalidade.

O tratamento do *diabetes insipidus* central consiste na reposição do análogo do ADH, o acetato de DDAVP. Em pacientes com consciência preservada, pode-se confiar na presença de sede excessiva como alerta para a necessidade de tratamento do *diabetes insipidus*, o que não ocorre se o paciente está confuso, sonolento ou comatoso. O esquema a seguir sugere a abordagem nesses pacientes.

O diagnóstico diferencial entre *diabetes insipidus* central, nefrogênico e outras formas de poliúria é realizado por meio da história clínica e dos testes de restrição de água e administração de hormônio antidiurético.

O princípio do tratamento do *diabetes insipidus* central é a utilização de análogos do hormônio antidiurético (DDAVP), enquanto, no *diabetes insipidus* nefrogênico, se recomenda dieta com baixo teor de sal e proteínas, assim como o uso de tiazídicos e anti-inflamatório não hormonal.

Quadro 4.4 - Tratamento do *diabetes insipidus* de origem central em pacientes internados

**Tratamento do *diabetes insipidus* central –
com preservação da consciência**

Volume urinário > 600 mL/2 h

DDAVP:

Dose inicial de 0,5 µg (1/8 de ampola) SC, se sede excessiva e diurese < 600 mL/2 horas

**Tratamento do *diabetes insipidus* central –
sem preservação da consciência**

Estabelecer balanço hídrico e dosar sódio plasmático 2 a 3 vezes em 24 horas

Balanço hídrico positivo

Água por gavagem

Solução glicosada a 5%

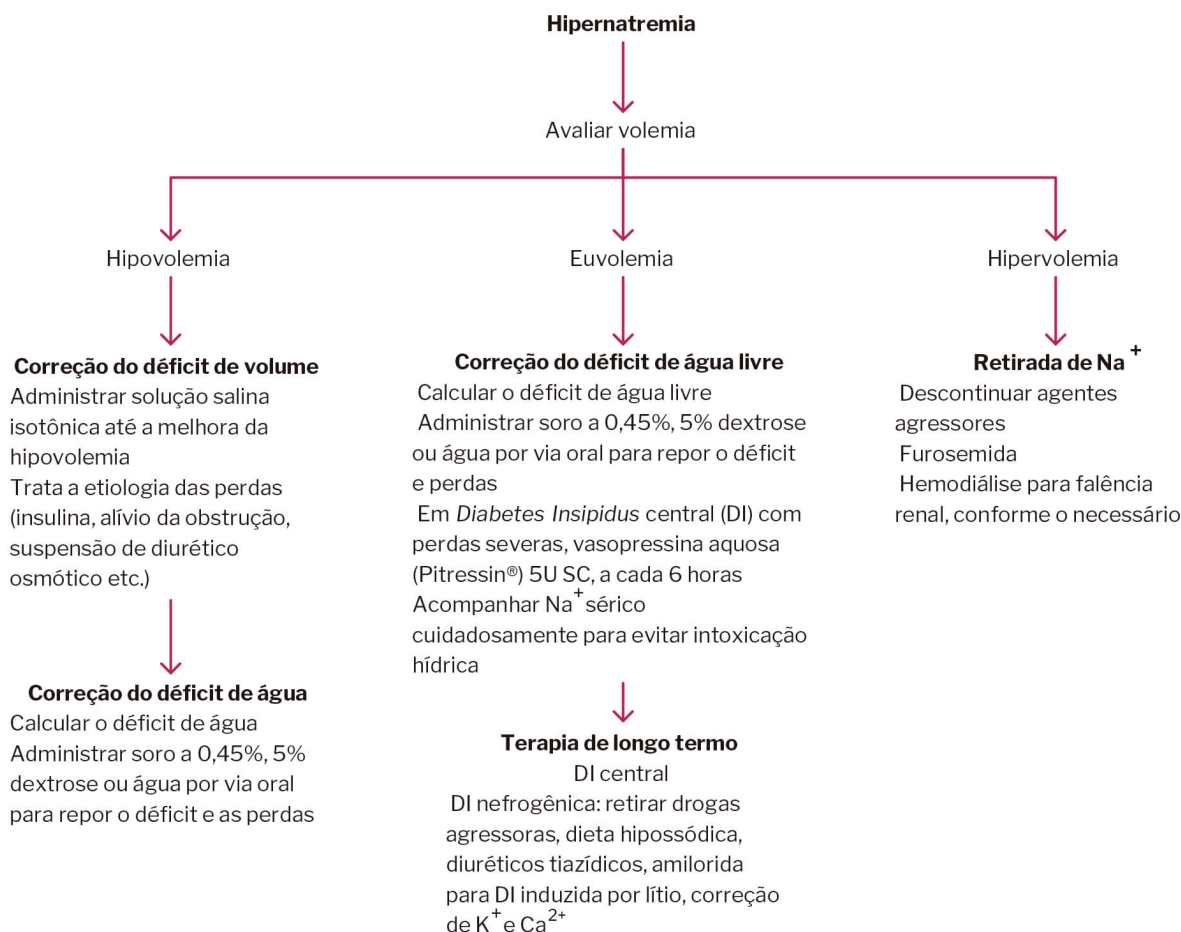
DDAVP

4.2.4 Tratamento

O uso da fórmula de correção do sódio (Quadro 4.4) simplifica o manejo do paciente, pois permite o cálculo da variação esperada do

sódio com 1 L de qualquer solução. Isso tem grande implicação, pois a taxa de queda do sódio sérico é um dos parâmetros mais importantes no manejo. A queda muito rápida no sódio pode ser mais grave do que a própria hipernatremia.

Figura 4.5 - Manejo da hipernatremia



Fonte: elaborado pelos autores.

O tratamento da hipernatremia tem, como objetivos:

- Interromper a perda de água livre;
- Repor a água perdida (hidratação);
- Tratar a causa-base (doença desencadeante);
- Reduzir o sódio sérico.

Para iniciar a correção do sódio, é necessário calcular o déficit de água livre, pois ele determinará a quantidade de água livre necessária para a correção da concentração de sódio até valores

normais (140 mEq/L). No entanto, essa estimativa serve apenas para orientar a terapêutica inicial, que deve ser posteriormente ajustada, de acordo com repetidas dosagens do sódio sérico.

A estimativa do déficit de água livre em hipernatrêmicos pode ser feita pela fórmula a seguir. A ACT corresponde a, aproximadamente, 60% do peso em homens jovens e a cerca de 50% do peso de mulheres jovens, e é um pouco menor em idosos, em torno de 50% do peso de idosos e 45% do peso de idosas.

Fórmula 4.2 - Estimativa do déficit de água livre em hipernatrêmicos

$$\text{Déficit de água livre} = \frac{\left[\left(Na^+ \right) \text{sérico} - 140 \right] \times ACT}{140}$$

Nesse momento, convém perguntar: “O que prescrever ao paciente com hipernatremia?”.

Tome-se, como exemplo, um homem de 30 anos, com 60 kg, em tratamento para histoplasmose disseminada, em uso de anfotericina B há 25 dias. Ele notou que, nos últimos 15 dias, vem evoluindo com diurese clara e excessiva (mais de 6 L/d). Deu entrada no hospital com confusão e agressividade. Observam-se PA = 110 x 80 mmHg e FC = 88 bpm. O sódio sérico medido foi igual a 168 mEq/L.

- 1. Soro a ser prescrito:** não pode ser fisiológico, pois a correção do sódio com essa solução levaria semanas. Deve-se prescrever soro hipotônico (ao meio ou a 1/4), pela quantidade de sódio;
- 2. Calculando o déficit de água livre:** $[(168 - 140)/140] \times ACT$, em que a ACT será $60 \times 0,6$. O déficit será, então, de 7,2 L.

Mais importante do que estimar o déficit de água livre é saber que a correção dos distúrbios de sódio deve ser realizada paulatinamente, devido aos riscos de complicação associada a essa correção, como a síndrome da mielinólise pontina relacionada ao tratamento da hipernatremia.

Os sintomas associados à síndrome da mielinólise pontina são frequentemente irreversíveis ou apenas parcialmente reversíveis e incluem disartria, disfagia, paraparesia ou quadriparesia, distúrbios comportamentais, distúrbios do movimento, convulsões, letargia, confusão, desorientação, queda do nível de consciência e coma – sintomas compatíveis com paralisia bulbar.

Apesar dessas complicações associadas à correção inadequada das alterações da concentração de sódio, até recentemente não existiam recomendações específicas acerca da variação da concentração de sódio com as diferentes soluções usadas para essa correção. Em 1997, Adrogue propôs uma fórmula para calcular a variação da concentração de sódio sérico com a infusão de 1 L de solução, de forma a tornar previsível e segura a correção dos distúrbios de tal concentração. Essa fórmula baseia-se em princípios físico-químicos de distribuição do sódio corpóreo e, devido à sua praticidade, tem sido usada universalmente para a correção dos distúrbios do sódio em pacientes que necessitam de soluções intravenosas para correção das alterações da hipernatremia. O cálculo dessas variações será explicitado a seguir.

4.2.4.1 Calculando a variação do sódio com a infusão de 1 L de soro ao meio

Fórmula 4.3 - Variação do sódio

$$\Delta Na^+ = \frac{Na^+ \text{ infusão} - Na^+ \text{ paciente}}{ACT + 1}$$

Ou seja:

$$\Delta Na^+ = \frac{77 - 168}{36 + 1} = 2,5$$

Ou seja:

Quadro 4.5 - Fórmulas importantes no manejo do sódio

Preparações	Quantidades de sódio em 1 L destas soluções
-------------	---

Soro glicosado	0
Soro a 0,9% (fisiológico)	154 mEq/L
Soro a 0,45% (soro ao meio)	77 mEq/L
Soro a 3% (soro hipertônico)	513 mEq/L

ACT por sexo e idade

Homem jovem	Peso (kg) x 0,6
Homem idoso	Peso (kg) x 0,5
Mulher jovem	Peso (kg) x 0,5
Mulher idosa	Peso (kg) x 0,45

Varição esperada no sódio sérico com 1 L de qualquer solução (contendo apenas sódio)

$\Delta Na+$ estimada (déficit de sódio)	$Na+$ infusão - $Na+$ paciente
(1 L da solução)	ACT + 1
$\Delta Na+$ estimada (fórmula de Adrogue-Madias)	$(Na+ + K+)$ infusão - $Na+$ paciente
(1 L da solução)	ACT + 1

O tratamento da hipernatremia é feito em 2 fases. Inicialmente, a hipertoncidade deve ser corrigida pelo emprego de soluções

hipotônicas de composições variáveis (solução glicosada a 5%, salina a 0,45%, salina a 0,23% e água destilada). O ritmo de correção é determinado pela existência ou não de sintomas neurológicos e por eventual instabilidade hemodinâmica associada. Nessa circunstância, o emprego de soluções isotônicas é mandatório. O primeiro passo no tratamento consiste na estimativa do déficit de água livre, seguido da definição da velocidade de correção. Considera-se velocidade de correção segura redução na concentração plasmática de sódio de até 0,5 mEq/L/h.

Limite seguro para variação do sódio sérico:

- a) Máximo de 0,5 a 1 mEq/h; ou
- b) Máximo de 8 a 12 mEq, em 24 horas;
- c) Prescrição: soro a 0,45%: 1.000 mL, a cada 6 horas. Com isso, espera-se que o sódio caia 10 mEq, em 24 horas.

O tratamento da hipernatremia é feito com base no uso de soluções hipotônicas, como soro hipotônico a 0,45% (77 mEq/L). Deve-se lembrar que, para evitar edema cerebral, a correção dos níveis plasmáticos de sódio não deve exceder de 8 a 12 mEq/d.

Quadro 4.6 – Princípios do tratamento da hipernatremia

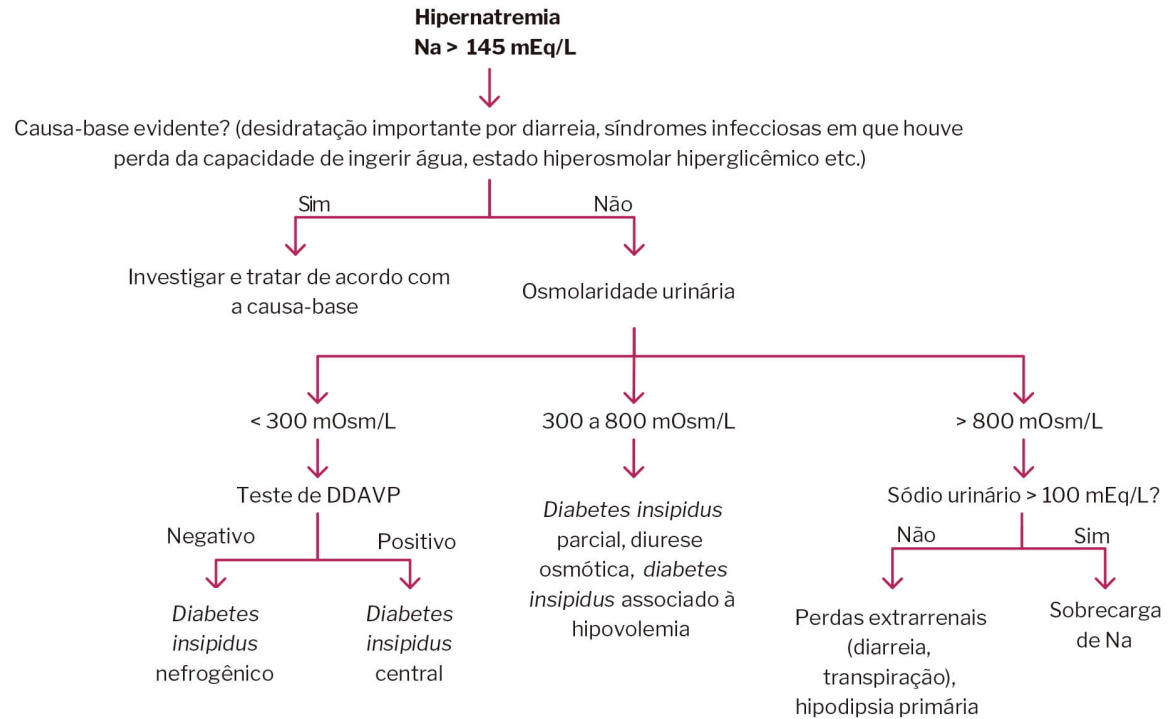
Paciente hipovolêmico: a prioridade é o soro fisiológico, até obter estabilização hemodinâmica (pressão arterial e pulso adequados)

Após a estabilização hemodinâmica, deve-se trocar a reposição volêmica por soro hipotônico (0,45 ou 0,22%)

Taxa máxima de redução do sódio sérico para evitar edema cerebral iatrogênico: máxima de 0,5 a 1 mEq/L/h ou máxima de 8 a 12 mEq, em 24 horas

Deve-se sempre calcular a variação estimada do sódio com 1 L de qualquer solução a ser infundida

Figura 4.6 - Investigação da causa de hipernatremia



Fonte: elaborado pelos autores.

4.2.5 Complicações

As complicações do tratamento estão descritas a seguir:

- 1. Da própria hipernatremia:** devido à desidratação do SNC, pode haver ruptura de vasos, levando à hemorragia do SNC;
- 2. Correção rápida do sódio:** leva a edema cerebral, convulsões e coma, por isso convém corrigir o sódio com cautela, usando as fórmulas descritas;
- 3. Excessiva quantidade de volume:** edema agudo pulmonar.

4.3 HIPONATREMIA

A hiponatremia reflete o excesso de água em relação ao sódio. Na ausência de insuficiência renal limitando a excreção de água, e na ausência de ingestão excessiva de água além dos limites de excreção, a hiponatremia se dá, em geral, por estímulo do ADH, que leva à reabsorção de água livre nos túbulos coletores do néfron.

É definida como sódio sérico < 135 mEq/L, e seus sintomas decorrem, sobretudo, das reduções agudas e rápidas da concentração plasmática de sódio e refletem as alterações neurológicas decorrentes do edema cerebral induzido pela instalação da hiponatremia e das respostas adaptativas das células cerebrais. Nesse caso, a queda associada da osmolaridade plasmática cria um gradiente osmótico que favorece a entrada de água nas células, levando a edema cerebral. É o distúrbio hidroeletrolítico mais comum na prática clínica.

A liberação de ADH costuma ser causada pela diminuição do volume circulante efetivo, que pode ser gerada por estados hipovolêmicos (por exemplo, desidratação, diarreia, sangramento), por má distribuição dos fluidos corpóreos, com extravasamento do líquido intravascular (por exemplo, cirrose, síndrome nefrótica) ou ainda por diminuição da perfusão (por exemplo, insuficiência cardíaca). Essas causas, apesar de fisiológicas e de serem uma tentativa do organismo de manter o compartimento intravascular e o volume circulante efetivo, podem ser deletérias ao organismo, tanto pelas consequências da hiponatremia *per se* quanto pelos efeitos dos estados edematosos na insuficiência cardíaca, na cirrose e na síndrome nefrótica.

Hiponatremia = excesso de água = estado hiposmolar.

4.3.1 Etiologia e fisiopatologia

Quadro 4.7 - Principais causas de hiponatremia

Transtornos nos quais os níveis de ADH estão elevados

Redução do volume de sangue arterial efetivo

Depleção do volume verdadeiro

Insuficiência cardíaca

Cirrose

Síndrome da secreção inapropriada do ADH

Alterações hormonais

Insuficiência adrenal

Hipotireoidismo

Gravidez

Desordens em que os níveis de ADH podem estar suprimidos

Insuficiência renal avançada

Polidipsia primária

Bebedores de cerveja

Hiponatremia com osmolaridade do plasma normal ou elevada

Osmolaridade plasmática elevada (osmóis eficazes)

Hiperglicemia

Transtornos nos quais os níveis de ADH estão elevados

Manitol

Osmolaridade plasmática elevada (osmóis ineficazes)

Insuficiência renal

Intoxicação alcoólica com elevada concentração de álcool no soro

Osmolaridade plasmática normal

Pseudo-hiponatremia (artefato de laboratório)

Triglicérides elevados

Icterícia colestática e obstrutiva (lipoproteína X)

Mieloma múltiplo

Absorção de soluções irrigantes

Sorbitol

Manitol

Alguns passos são úteis na busca da etiologia da hiponatremia.

1. Investigação da causa da hiponatremia:

a) Pode ser pseudo-hiponatremia?

- b) Qual(is) medicamento(s) o paciente usa? Ele(s) pode(m) causar hiponatremia?
- c) Há sinais de aumento do volume extracelular?
- d) Há sinais de desidratação ou hipovolemia? Se positivo, avaliar o sódio urinário; pode ser renal ou extrarrenal.
- e) Há hiperglicemia?
- f) Pode ser transtorno psiquiátrico?
- g) Sempre pensar em hipotireoidismo e insuficiência adrenal.
- h) HIV? Uso de tiazídico?
- i) Todos os itens anteriores são negativos? Pode ser uma Síndrome da Secreção Inapropriada do ADH (SSIADH). Avaliar pulmão, SNC ou câncer.

4.3.1.1 Pode ser pseudo-hiponatremia?

Pseudo-hiponatremia (hiponatremia isotônica) pode ocorrer em graves hipertrigliceridemias ou quando há substancial quantidade de paraproteínas no sangue (como no mieloma múltiplo). Isso só ocorre nos aparelhos de espectrofotometria de chama, que só detectam o sódio em fase aquosa. Tal erro não acontece nos aparelhos com eletrodos íon-específicos.

4.3.1.2 Quais medicamentos o paciente usa?

Na avaliação das causas de hiponatremia, uma etapa importante é detalhar todas as medicações que o paciente usa e checar se alguma delas, ou todas, pode(m) causar hiponatremia. Se positivo, deve(m)-se suspendê-la(s) e aguardar. Algumas características em comum são:

- a) Frequentemente, a hiponatremia é normovolêmica (SSIADH);
- b) O risco de hiponatremia é maior no início do tratamento (nas primeiras 2 semanas) e parece não depender da dose do medicamento;
- c) A normalização do sódio, habitualmente, acontece em 15 dias, mas pode chegar a 28 ou mais dias, se houver comorbidades.

Fatores que aumentam o risco de hiponatremia são:

- a) Idade avançada (> 75 anos);
- b) Sexo feminino;
- c) Uso de vários medicamentos;
- d) Insuficiência renal;
- e) Presença de comorbidades.

As drogas utilizadas nos transtornos psiquiátricos são grandes causadoras de hiponatremia.

Os principais medicamentos que podem causar hiponatremia são os descritos a seguir.

1. Fármacos que causam hiponatremia:

- a) Diuréticos tiazídicos;
- b) Antipsicóticos clássicos;
- c) Antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos e atípicos;
- d) Inibidores da recaptção de serotonina;
- e) Clofibrato;
- f) Antipsicóticos atípicos;
- g) Opioides;
- h) Clorpropamida;
- i) Estabilizadores do humor: lítio, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina e lamotrigina;
- j) Benzodiazepínicos: lorazepam, alprazolam, clonazepam e outros;
- k) Ciclofosfamida;
- l) Vincristina;
- m) Nicotina;
- n) Ecstasy.

4.3.1.3 O paciente está com edema de membros inferiores ou em anasarca?

É importante buscar sinais de aumento do volume do espaço extracelular, isto é, se o paciente apresenta algum estado edematoso (ascite, edema de membros inferiores). Se positivo, estaremos diante das hiponatremias hipotônicas hipervolêmicas, cujas principais

causas são insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, insuficiência renal e síndrome nefrótica. É importante lembrar que, nesses casos, quanto menor o sódio, pior o prognóstico; a hiponatremia está apenas refletindo uma doença avançada.

4.3.1.4 O paciente está desidratado?

Se o paciente tem sinais ou sintomas de desidratação ou de hipovolemia, o quadro provavelmente é de hiponatremia hipotônica hipovolêmica. Nesse caso, convém fazer a avaliação por meio do local de origem em que o paciente está perdendo sódio:

- 1. Dos rins:** o sódio urinário é > 20 mEq/L. Exemplos: diuréticos, hiperglicemia com diurese osmótica, insuficiência adrenal, nefropatia perdedora de sal ou Acidose Tubular Renal (ATR);
- 2. Fontes extrarrenais:** o sódio urinário é inferior a 10 mEq/L. Exemplos: diarreia, vômitos, hemorragia, perda de fluidos para o terceiro espaço (pancreatite, obstrução intestinal, peritonite), esmagamento muscular ou queimaduras.

4.3.1.5 Qual é a glicemia do paciente?

Há outro soluto no sangue, que causa aumento da osmolaridade (por exemplo, glicose) e perda de sódio pela diurese osmótica junto à translocação de água do intra para o extracelular, na tentativa de diminuir a osmolaridade plasmática. Por isso, em hiperglicemias graves, há um componente translocacional para hiponatremia. Pode-se corrigir o sódio, pela hiperglicemia, com a seguinte fórmula:

Fórmula 4.4 - Correção do sódio

$$Na^+ = Na^+ + \text{variação da glicemia}$$

Nota: variação da glicemia = 1,6 para cada 100 mg/dL de glicemia > 100 mg/dL.

Assim, um paciente com glicemia de 800 mg/dL e sódio medido de 125 mEq/L terá 700 mg/dL de glicemia > 100 mg/dL ($800 - 100 = 700$)

mg/dL). Para cada 100 mg de glicemia > 100, deve-se somar 1,6, portanto a variação da glicemia será $7 \times 1,6 = 11,2$, e o sódio corrigido = $125 + 11,2 = 136,2$ mEq/L.

4.3.1.6 O paciente está normovolêmico?

Quando o paciente está com volemia normal (nem em estado edematoso nem desidratado/hipovolêmico), tem-se hiponatremia hipotônica euvolêmica. Nesse caso, algumas perguntas são importantes:

- a) Pode ser hipotireoidismo? Se sim, deve-se medir TSH;
- b) Pode ser insuficiência adrenal? Deve-se suspeitar em pacientes com quaisquer das seguintes manifestações: dor abdominal, hipotensão, vômitos, escurecimento da pele, hiponatremia acompanhada de hipercalemia. Se positivo, internar e investigar;
- c) Pode ser transtorno psiquiátrico? Nesse caso, chama-se polidipsia primária. O paciente ingere muitos litros de água compulsivamente, “lavando” a medula nos rins, impedindo o mecanismo fisiológico de concentração urinária.

A hiponatremia hipotônica pode ser hipervolêmica (insuficiências cardíaca, hepática ou renal e síndrome nefrótica), hipovolêmica (diuréticos, nefropatia perdedora de sal ou ATR, diarreia, vômitos, hemorragia, perda de fluidos para o terceiro espaço ou queimaduras) ou normovolêmica (deficiência de glicocorticoide, hipotireoidismo, psicose, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético).

4.3.1.7 Pode ser uma SSIADH?

Se os passos anteriores não o levaram ao diagnóstico, a maior possibilidade é de SSIADH.

A SSIADH é uma das principais causas de hiponatremia euvolêmica, em que a volemia é mantida por meio da liberação do peptídeo atrial natriurético, que mantém elevada a excreção urinária de sódio, contrabalançando a tendência à hipervolemia. A secreção do ADH

varia nas diversas condições clínicas, de forma a regular a retenção de água livre no ducto coletor. Por isso, na maioria dos casos, o sódio urinário é > 40 mEq/L. O estímulo natriurético também aumenta a uricosúria, dessa maneira os níveis de ácido úrico são habitualmente baixos nessa síndrome, cujas principais características são:

- a) Hiponatremia hipotônica euvolêmica;
- b) Ureia e creatinina normais;
- c) Concentração sérica de ácido úrico baixa;
- d) Hiposmolaridade sérica;
- e) Urina inapropriadamente concentrada e hipertônica (osmolaridade urinária entre 100 e 300 mOsm/L).

Quadro 4.8 - Critérios essenciais e suplementares para o diagnóstico de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético

Essencial

Posm abaixo de 270 mOsm/kg

Concentração urinária inapropriada (> 100 mOsm/kg)

Euvolemia clínica (ausência de edema, hipotensão ortostática ou desidratação)

Ausência de doença suprarrenal, tireoidiana, pituitária, insuficiência renal ou uso de diuréticos

Suplementar

ADH plasmático inapropriadamente aumentado em relação à Posm

Correção da concentração de sódio pouco significativa, com expansão de volume e melhora após restrição hídrica

Teste com sobrecarga de água (incapacidade para excretar mais de 90% de 20 mL/kg de água, em 4 horas e/ou falência em diluir a osmolalidade urinária abaixo de 100 mOsm/kg)

Teste de furosemida: infusão de 20 mg IV e medição da natreミア antes e depois de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 horas

Medicamentos como a carbamazepina e a clorpropamida são causas de SSIADH. Além de medicamentos, são quatro as suas principais causas etiológicas:

- 1. Dor + pós-operatório:** aumentam o risco de SSIADH e hiponatremia, especialmente devido ao uso de soluções hipotônicas;
- 2. Doença do SNC:** acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, hemorragia, lesões com efeito de massa, trauma, doenças inflamatórias;
- 3. Doença pulmonar:** insuficiência respiratória aguda, ventilação mecânica, tuberculose, abscesso pulmonar;
- 4. Síndrome paraneoplásica:** câncer de pulmão (principalmente carcinoma de pequenas células), mediastino, rins, linfomas, outros.

Quadro 4.9 - Causas de síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético

Medicamentos

Carbamazepina

Clorpropamida

Barbitúricos

Haloperidol

AINEs

Morfina

Ocitocina

Vincristina

Ciclofosfamida

Bromocriptina

Vimblastina

Ecstasy

Doenças neurológicas

Trauma crânioencefálico

Abscesso cerebral

Tumores do hipotálamo

Meningite

Acidente vascular cerebral isquêmico, acidente vascular cerebral hemorrágico

Hemorragia subaracnoide

Doenças pulmonares

Pneumonia

Tuberculose

Abscesso pulmonar

Ventilação mecânica

Atelectasia

Pneumotórax

Legionelose

Neoplasias

Pulmão

Próstata

Bexiga

Linfoma

Pâncreas

Mediastino

Rins

Outras

Pós-operatório de cirurgia de grande porte

AIDS

Idiopática

Síndrome de Guillain-Barré

Porfíria intermitente aguda

4.3.2 Achados clínicos

A hiponatremia, por si só, pode manifestar-se com:

- 1. Sintomas sistêmicos:** fraqueza, adinamia, anorexia, fadiga, vômitos, mal-estar;
- 2. Manifestações neurológicas:** costumam ser progressivas e dependem do valor do sódio sérico e da velocidade de instalação.

Incluem sonolência, confusão, convulsões e coma.

Nas formas leves de hiponatremia ($\text{Na} > 125 \text{ mEq/L}$), sintomas gerais ocorrem, como mal-estar e náuseas. Valores de sódio plasmático $< 120 \text{ mEq/L}$ cursam com cefaleia e obnubilação. As formas graves de hiponatremia ($\text{Na} < 115 \text{ mEq/L}$) costumam induzir coma e convulsões.

Conforme já citado, outros sinais e sintomas podem surgir, de acordo com a etiologia da hiponatremia; alguns são:

- 1. Insuficiência cardíaca:** dispneia, edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, turgência jugular, B3, crepitações pulmonares;
- 2. Insuficiência hepática:** ascite, edema de membros inferiores, telangiectasias, eritema palmar, ginecomastia, circulação colateral;
- 3. Diarreia aguda:** desidratação, hipotensão, taquicardia.

Mal-estar, náuseas, cefaleia, obnubilação, fraqueza, adinamia, convulsões e coma estão presentes na hiponatremia, conforme o grau dela.

4.3.3 Exames laboratoriais

Além do sódio sérico, sódio urinário e glicemia, outros exames podem ser necessários para o diagnóstico da causa da hiponatremia:

- 1. Medida direta da osmolaridade plasmática:** nesse caso, temos as seguintes situações:
 - a) Hiponatremia com osmolaridade elevada: o mais comum é o *diabetes mellitus*. Ocorre quando a ação osmótica de outros agentes induz um fluxo de água em direção ao líquido extracelular, gerando hiponatremia dilucional, sem a existência de hiposmolalidade. São exemplos dessas circunstâncias os estados hiperglicêmicos, a administração de soluções hipertônicas de manitol, sorbitol ou contrastes radiológicos iônicos;

- b) Hiponatremia com osmolaridade normal (pseudo-hiponatremia): nesses casos, a dosagem de sódio mostra-se diminuída em função da super-representação da fração não aquosa do plasma em relação ao volume plasmático total. Assim, apesar de a natremia apresentar valores normais, as amostras terão volume efetivo de plasma inferior ao habitual, e a extrapolação do valor obtido para o total da amostra levará à concentração falsamente baixa. Dessa forma, condições que elevem patologicamente os níveis de proteínas séricas (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose) ou de lipídios (dislipidemias familiares) podem produzir estados de pseudo-hiponatremia;
- c) Hiponatremia com osmolaridade baixa: nesse grupo, são encontradas as causas mais comuns de hiponatremia. O excesso de água no organismo causa diluição do sódio sérico e hiponatremia. Como a concentração sérica de sódio é o principal determinante da osmolaridade sérica, a hiponatremia ocorre concomitantemente à hiposmolaridade;
- d) Didaticamente, podem ser divididas em causas hipovolêmicas, hipervolêmicas e normovolêmicas;
- e) Hiponatremias hipotônicas hipovolêmicas: as hiponatremias hipotônicas hipovolêmicas instalam-se quando se dá perda de sódio e água (por exemplo, diarreia, vômitos, sudorese excessiva, queimaduras, sangramento, uso de diuréticos), e eles são repostos com fluidos inapropriadamente hipotônicos. Outros exemplos são a nefropatia perdedora de sal (que ocorre na IRC e na ATR proximal tipo 2), a deficiência de mineralocorticoides, a diurese osmótica e a síndrome perdedora de sal, a qual acomete pacientes com hemorragia subaracnoide, por estimulação da liberação da AVP. É um diagnóstico diferencial importante da SSIADH, principalmente nos pacientes com lesão cerebral, conforme observamos no Quadro 4.10;

Quadro 4.10 - Principais características da síndrome cerebral perdedora de sal e da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético

Síndrome cerebral perdedora de sal	SSIADH
Hiponatremia	
Osmolalidade urinária aumentada	Características são comuns
Sódio urinário < 40 mEq/L	
Ácido úrico baixo	
Ocorre principalmente em pacientes com hemorragia subaracnoide	Ocorrência relacionada a patologias do SNC
Encontram-se sinais de hipovolemia (por exemplo, hipotensão, diminuição do turgor da pele, hematócrito elevado)	O paciente está euvolêmico ou hipervolêmico
A diurese está aumentada	Observa-se diurese normal ou reduzida
O teste de balanço do sódio recebido e do sódio excretado está negativo	O teste de balanço do sódio recebido e do sódio excretado está normal ou positivo
A prova de volume reduzirá a liberação do ADH, resultando em urina diluída, e corrigirá a osmolaridade urinária	A prova de volume pode piorar a hiponatremia por excretar mais sódio na urina e reter mais líquido
O tratamento consiste em restabelecer a volemia com solução salina isotônica e, assim, reduzir a liberação de ADH	O tratamento é reduzir a ingesta de água para corrigir a hiponatremia

f) Hiponatremias hipotônicas hipervolêmicas: nesse grupo, estão os estados edematosos, como insuficiência cardíaca, cirrose e nefropatias. Na insuficiência cardíaca, na cirrose e na síndrome nefrótica, há diminuição do volume circulante efetivo, apesar do

estado edemaciado, o que estimula a secreção de ADH e explica a hiponatremia. Já na IRA ou IRC, pode haver retenção hídrica por incapacidade de excreção de água e sódio, e, nesses casos, o sódio urinário estará baixo;

g) Hiponatremias hipotônicas normovolêmicas: ocorrem por excesso de água livre em relação ao sódio corpóreo total, que costuma ser normal. As causas incluem deficiência de glicocorticoide, hipotireoidismo, psicose, SSIADH e hiponatremia induzida por exercício e hiponatremia no pós-operatório, quando frequentemente se instilam soros de manutenção hipotônicos. Além das perdas sanguíneas, o estresse cirúrgico também gera estímulo à liberação do ADH, explicando a elevada incidência de hiponatremia nessa situação, mesmo quando não há sangramento e hipovolemia evidentes. A instalação de soro de manutenção hipotônico com consequente hiponatremia é causa frequente de *delirium* pós-operatório e acontece com maior frequência em idosos, devendo ser evitada.

2. Medida direta da osmolaridade urinária: hiponatremia com urina bem diluída deve apontar para polidipsia psicogênica ou primária. É importante lembrar hiponatremia associada à baixa osmolaridade e:

a) Estados edematosos: insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e doenças renais;

b) Normovolemia: medicamentos, SSIADH, hipotireoidismo, HIV, insuficiência adrenal;

c) Hipovolemia: avaliar o sódio urinário (em seguida).

d) Concentração urinária de sódio: se < 10 mEq/L, indica perda de sódio extrarrenal (pele, trato gastrointestinal) e, se > 20 mEq/L, perda de sódio através dos rins. Neste último caso, as principais causas são:

- Diuréticos;
- Insuficiência adrenal;
- Nefropatias perdedoras de sal;
- ATR com bicarbonatúria.

3. Outros: devem ser solicitados de acordo com a hipótese clínica:

a) Dosagem de TSH;

b) Cortisol sérico basal e pós-estimulação com Cortrosina® (ACTH);

c) Radiografia ou tomografia de tórax: avaliar doenças pulmonares;

d) Tomografia de crânio: doenças neurológicas.

#IMPORTANTE

As hiponatremias hipotônicas são as mais comuns.

4.3.4 Tratamento

Os princípios do tratamento são:

- a) Tratar a causa-base;
- b) Aumentar o sódio sérico: em pacientes com hiponatremia sintomática, apesar do risco de mielinólise pontina, considerando-se maior o risco de edema cerebral, e, nas primeiras 3 a 4 horas de tratamento, é seguro corrigir a hiponatremia com velocidade de 1,5 a 2 mEq/L/h. Posteriormente, essa correção deve ser realizada na velocidade de 0,5 a 1 mEq/L e não exceder de 8 a 12 mEq/L, nas primeiras 24 horas de tratamento.

Outros pontos do tratamento são importantes:

- a) Estados edematosos: quando o paciente está assintomático do ponto de vista neurológico, o tratamento consiste em restrição de água para 800 a 1.000 mL, em 24 horas. Se necessário, pode-se associar furosemida, pois a diurese induzida é hiposmolar (perde-se mais água do que sódio). A restrição hídrica isoladamente leva à correção lenta do sódio ($< 1,5$ mEq/L/d);
- b) Hiponatremia associada à perda de volume (desidratação): a prioridade é o soro fisiológico, até restaurar boa perfusão periférica e renal. Habitualmente, nesse caso, a hiponatremia resulta de secreção máxima de ADH induzida pela hipovolemia, por isso a restauração da volemia suprime o mecanismo básico da hiponatremia, corrigindo-a;
- c) SSIADH: o rim tem enorme capacidade de excretar sódio. Assim, por exemplo, em 1 L de urina, há capacidade de excreção de mais de 1.000 mEq de sódio. Em uma secreção inapropriada de ADH, se forem infundidos 1.000 mL de soro a 3% (513 mEq de sódio), facilmente o rim excretará essa carga de sódio e acabará piorando a hiponatremia devido à retenção do litro de água. Por isso, na secreção inapropriada de ADH grave, além de soro

hipertônico, é necessário associar furosemida para aumentar a excreção de água livre.

Na hiponatremia sintomática, o tratamento é feito com 1,5 a 2 mEq/L/h (3 a 4 primeiras horas), seguido por velocidade de 0,5 a 1 mEq/L, sem exceder de 8 a 12 mEq/L, nas primeiras 24 horas; em edemaciados, restrição hídrica de 800 a 1.000 mL/24 horas; e, na desidratação associada, soro fisiológico, até haver boas perfusões periférica e renal.

Quadro 4.11 - Princípios do tratamento da hiponatremia

Não corrigir rapidamente o sódio sérico, para evitar a síndrome de desmielinização osmótica (como a mielinólise pontina central)

Varição máxima do sódio sérico: 0,5 a 1 mEq/L/h ou 8 a 12 mEq, em 24 horas

Usar a fórmula para correção do sódio. Observar que a fórmula para variação do sódio é útil, tanto em hiponatremia quanto em hipernatremia

Nas hiponatremias dilucionais (insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica, insuficiência renal), sem sintomas neurológicos, o tratamento é apenas a restrição hídrica

Em pacientes com hiponatremia associada à desidratação/hipovolemia, o tratamento é feito com cloreto de sódio a 0,9% até a estabilização hemodinâmica

Usar soluções hipertônicas (NaCl 3%) apenas quando há sinais/sintomas no SNC (confusão, rebaixamento do nível de consciência, convulsões)

Na SSIADH, pode ser necessário associar solução hipertônica à furosemida ou antagonizar o ADH com lítio ou demeclociclina

4.3.5 Complicações

Uma grave complicação do tratamento inadequado da hiponatremia é a desmielinização osmótica. Os grupos de maior risco são mulheres jovens, e os de menor risco, mulheres na pós-menopausa e homens

em qualquer idade. Fatores adjacentes podem colaborar para maior dano cerebral: hipóxia, alcoolismo e estado pós-operatório.

As células de indivíduos com hiponatremia tentam eliminar osmóis para o extracelular, na tentativa de diminuir a osmolaridade intracelular para se assemelhar à sérica. O rápido aumento iatrogênico do sódio sérico pode levar a consequências graves, especialmente no SNC, resultando em perda de água da célula, com o aumento do risco de mielinólise pontina central. Isso é ocasionado por variação rápida na osmolaridade celular no SNC e na desmielinização de neurônios no tronco cerebral, principalmente na ponte. Os pacientes de maior risco são:

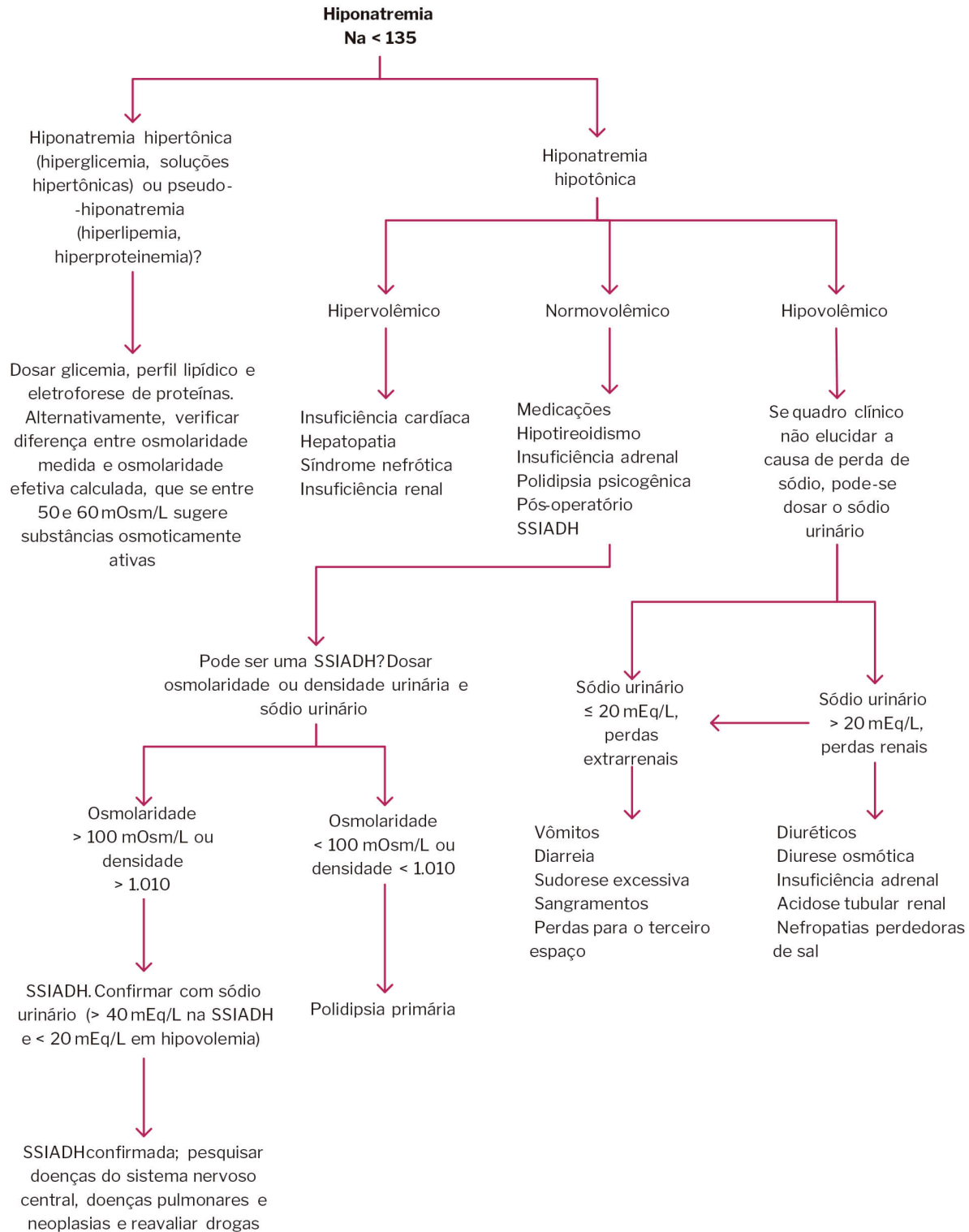
- a) Mulheres jovens, pois a excreção de osmóis é dificultada pela presença de estrogênio;
- b) Com hipóxia concomitante;
- c) Em pós-operatório;
- d) Alcoolistas;
- e) Com doença neurológica estrutural prévia.

Com o advento da ressonância magnética, observou-se possível desmielinização em outros locais do SNC, e esses quadros de mielinólise pontina e extrapontina passaram a constituir o que se denomina síndrome de desmielinização osmótica. As principais características dessa entidade estão relacionadas no Quadro 4.12.

Quadro 4.12 - Principais características da síndrome de desmielinização osmótica

Quadro clínico	Tetraparesia espástica, paralisia pseudobulbar (mutismo, disartria, disfagia), labilidade emocional, agitação, paranoia, depressão, coma, alterações pupilares, ataxia, parkinsonismo, incontinência urinária
Curso clínico	Geralmente bifásico (com a correção rápida do sódio sérico, pode haver melhora neurológica transitória, e em 2 a 6 dias, surgem os sinais de mielinólise. Eventualmente, o curso é monofásico. As sequelas mais comuns são espasticidade, disartria e déficit de memória)
Métodos de imagem	Sem correlação entre o tamanho das lesões e a gravidade da doença (a ressonância magnética tem melhor sensibilidade do que a tomografia computadorizada, e as primeiras imagens podem levar mais de 7 dias para surgir)
Líquor	Possível aumento de proteínas
Eletroencefalograma	Lentificação generalizada
Causa	Correção rápida da hiponatremia
Tratamento	Apenas de suporte

Figura 4.7 - Investigação da hiponatremia



Fonte: elaborado pelos autores.

As alterações na concentração sérica do sódio decorrem dos distúrbios de sódio?

Não, as alterações na concentração sérica do sódio não decorrem de distúrbios de sódio. Elas estão relacionadas a distúrbios no balanço hídrico, enquanto os distúrbios da regulação do volume de fluido extracelular (FEC) estão relacionados ao equilíbrio de sódio corporal total. A excreção de água livre é o principal fator controlador do metabolismo da água. Cerca de 85 a 90% de todo o sódio está no extracelular, sendo o principal cátion responsável pela osmolaridade e pelo volume do extracelular. Os distúrbios dividem-se em hipernatremia (> 145 mEq/L) e hiponatremia (< 135 mEq/L). A primeira ocorre quando a concentração sérica de sódio é superior a 145 mEq/L, oriunda da perda de água livre, ou incapacidade de ingestão dela, sendo exemplo importante *diabetes insipidus*, que pode dividir-se em central (alteração da produção e/ou liberação do hormônio antidiurético) e nefrogênico (insensibilidade renal ao mesmo hormônio). Outras causas são vômitos, diarreia, fístulas, sonda nasogástrica, queimadura, sudorese excessiva, febre e exposição a altas temperaturas. No quadro clínico, há sede intensa, fraqueza muscular, irritabilidade, confusão, déficits neurológicos focais, convulsão e coma, conforme a intensidade da hipernatremia, e o diagnóstico se faz por história clínica somada à investigação dos fatores que causam hipernatremia. O tratamento baseia-se na hidratação, por meio de soluções hipotônicas, como soro hipotônico a 0,45% (77 mEq/L), sempre lembrando que a correção dos

níveis plasmáticos não deve exceder 0,5 mEq/L por hora, ou 8 a 12 mEq/d. A hiponatremia é dada quando a concentração sérica de sódio é inferior a 135 mEq/L, traduzindo excesso de água no organismo, e pode ser dividida em hipotônica – subdividida em hipervolêmica (insuficiências cardíaca, hepática ou renal e síndrome nefrótica), hipovolêmica (diuréticos, nefropatia perdedora de sal ou acidose tubular renal, diarreia, vômitos, hemorragia ou queimaduras) ou normovolêmica (síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, hipotireoidismo, insuficiência adrenal, polidipsia primária), e – hipertônica, advinda de quadros de hiperglicemia (cetoacidose e estado hiperosmolar). O tratamento consiste na correção da hiponatremia, conforme a sintomatologia. Na hiponatremia sintomática, 1,5 a 2 mEq/L/h (3 a 4 primeiras horas), seguidos por velocidade de 0,5 a 1 mEq/L, sem exceder de 8 a 12 mEq/L nas primeiras 24 horas; em edemaciados, restrição hídrica de 800 a 1.000 mL/24 horas; e, na desidratação associada, soro fisiológico, até haver boas perfusões periférica e renal.

DISTÚRBIOS DO CÁLCIO E FÓSFORO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

5

Como se **manifestam** os **distúrbios** do **metabolismo** mineral?

5.1 DISTÚRBIOS DO CÁLCIO

5.1.1 Introdução

O adulto apresenta cerca de 1.000 a 1.500 mg de cálcio, 99% em forma de hidroxapatita no esqueleto e 1% no compartimento extracelular e nos tecidos moles.

O cálcio tem 2 papéis fisiológicos importantes no organismo. No osso, confere integridade fisiológica ao esqueleto; no compartimento extracelular, é responsável pela manutenção e pelo controle de vários processos bioquímicos e atua na transmissão neurológica, na contração muscular, na coagulação sanguínea e como sinal intracelular.

O cálcio é o íon que predomina no compartimento extracelular, e seus níveis séricos são mantidos por alguns hormônios reguladores, como o paratormônio (PTH), a vitamina D e a calcitonina. O objetivo

desses hormônios é manter a calcemia dentro da normalidade (de 8,5 a 10,5 mg/dL); 50 a 60% do cálcio presente no sangue encontra-se ligado a proteínas plasmáticas ou complexado ao citrato e fosfato. O cálcio ionizado (livre) restante controla as ações fisiológicas.

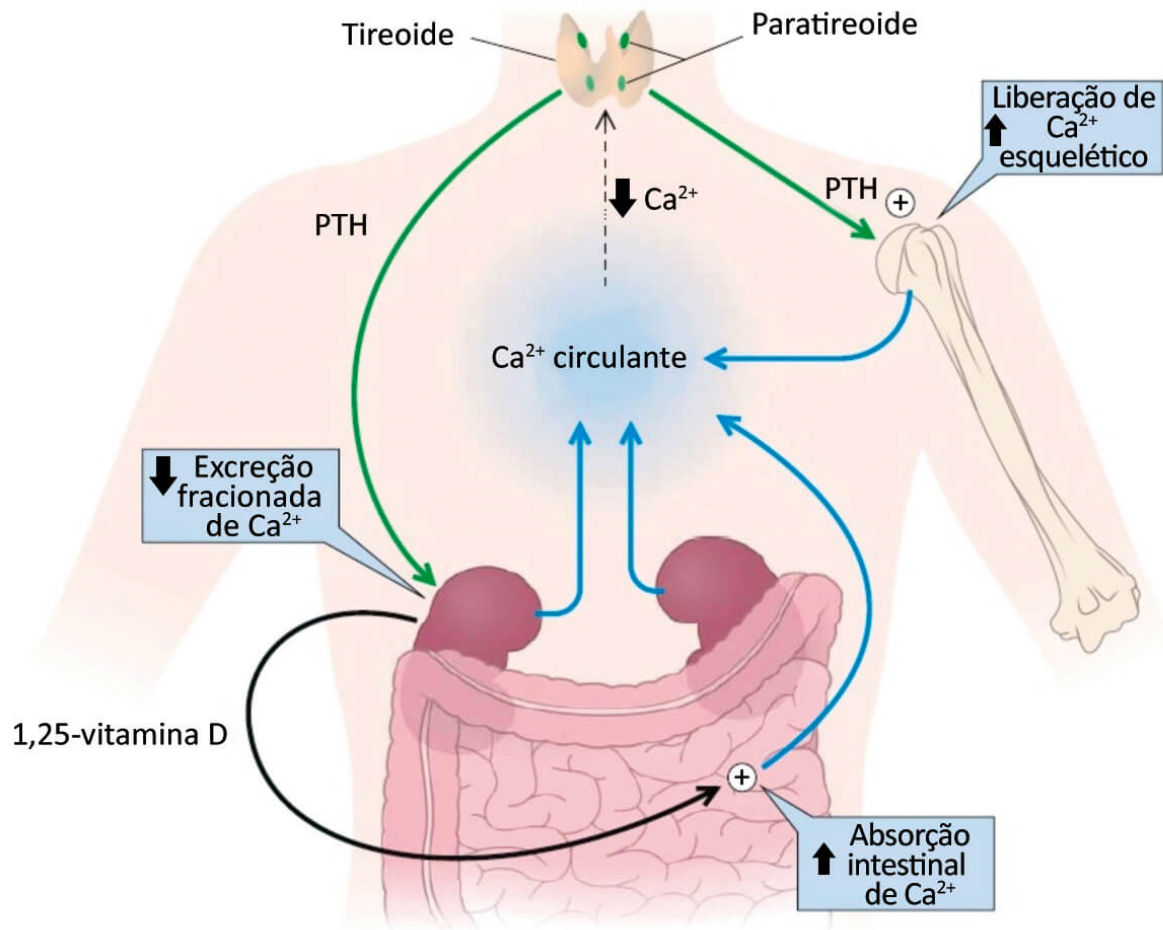
O corpo regula não só as concentrações de cálcio ionizado, como também a entrada e a saída de cálcio de seu principal sítio de armazenamento – os ossos –, por meio da atividade do PTH e da 1,25-diidroxitamina D₃ (1,25-(OH)₂-D₃). O PTH, secretado pelas glândulas paratireoides, consiste em um peptídeo composto por 84 aminoácidos, cuja meia-vida plasmática é bastante curta (de 2 a 4 minutos); ele aumenta a concentração de cálcio por meio de ações no osso, intestino e no rim.

O colecalciferol (vitamina D₃) é gerado na pele, mediante exposição à luz ultravioleta, além de ser fornecido pela dieta (principalmente derivados de leite e líquidos enriquecidos). No fígado, a vitamina D₃ é hidroxilada em 25-hidroxitamina D₃ (25-(OH)D₃) que, por sua vez, é hidroxilada nos rins em 1,25-(OH)₂-D₃ (calcitriol), cuja potência é notavelmente maior. De forma conjunta, esse sistema atua no trato gastrintestinal (TGI), nos ossos e nos rins, além de manter o controle rígido das concentrações de cálcio ionizado circulante (variação < 0,1 mg/dL), apesar das variações significativas do suprimento de cálcio.

O processo de absorção ocorre principalmente no duodeno e jejuno, por meio de transporte ativo, e por difusão passiva, que ocorre principalmente no jejuno distal e no íleo. A ingestão de cálcio é cerca de 1 g/d, dos quais 400 mg são absorvidos pelo intestino. O cálcio é absorvido por mecanismo ativo por meio de metabólitos da vitamina D, principalmente 1,25-diidroxicolecalciferol (calcitriol); e absorção passiva por mecanismo paracelular por meio de ATPase cálcio-dependente.

A excreção do cálcio é realizada pelos rins, processo muito influenciado pelo PTH.

Figura 5.1 - Metabolismo do cálcio

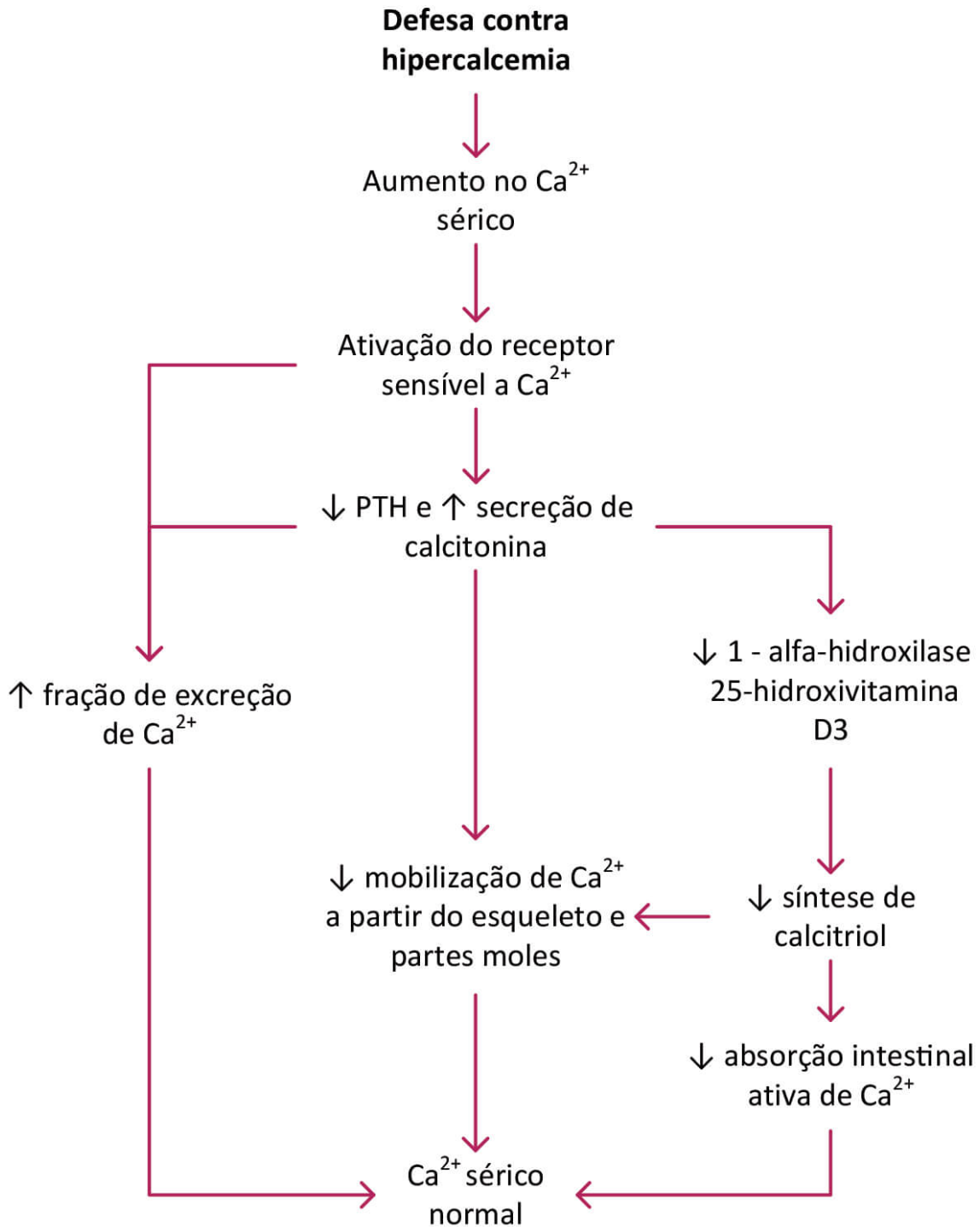


Quadro 5.1 - Função dos hormônios reguladores no controle da calcemia

PTH	<p>Tem secreção regulada pela calcemia, com variação inversa à sua concentração. Age nos ossos, levando ao aumento da atividade de osteoclastos e, conseqüentemente, à elevação da reabsorção óssea, portanto aumenta a concentração sérica do cálcio.</p> <p>Também age nos rins, elevando a absorção tubular distal de cálcio e a excreção renal de fósforo. Além disso, estimula a síntese de 1-alfa-hidroxilase nos túbulos proximais e, por conseguinte, a conversão de calcidiol em calcitriol</p>
Vitamina D	<p>As principais fontes são a dieta e a síntese na pele. A luz solar transforma o 7-diidroxicolesterol em pré-vitamina D, que, após a reação de isomerização, forma a vitamina D3 (colecalfiferol). Após outros passos, é formado o metabólito 1,25-diidroxicolecalciferol (calcitriol), principalmente no rim.</p> <p>A sua principal ação é aumentar a absorção intestinal do cálcio. A vitamina D também estimula, de forma menos intensa, a absorção intestinal de fosfato. Nos rins, sua ação envolve a reabsorção tubular de fósforo. A depleção de vitamina D está associada à diminuição de reabsorção tubular de cálcio, e a sua reposição relacionada ao efeito contrário. No tecido ósseo, estimula a diferenciação de osteoclastos (com conseqüente reabsorção óssea) e, nas paratireóides, age diminuindo a secreção de PTH. Por meio dessas ações, o calcitriol contribui para a manutenção da concentração plasmática de cálcio e fósforo, o que permite a mineralização do osso recém-formado e previne a hipocalcemia e/ou hipofosfatemia sintomática</p>
Calcitonina	<p>Atua nos osteoclastos, diminuindo sua atividade e, conseqüentemente, a reabsorção óssea. Quando os níveis de cálcio aumentam agudamente, observamos elevação proporcional de sua secreção. Porém, em situação de hipocalcemia e hipercalcemia prolongada, seus efeitos são pequenos</p>

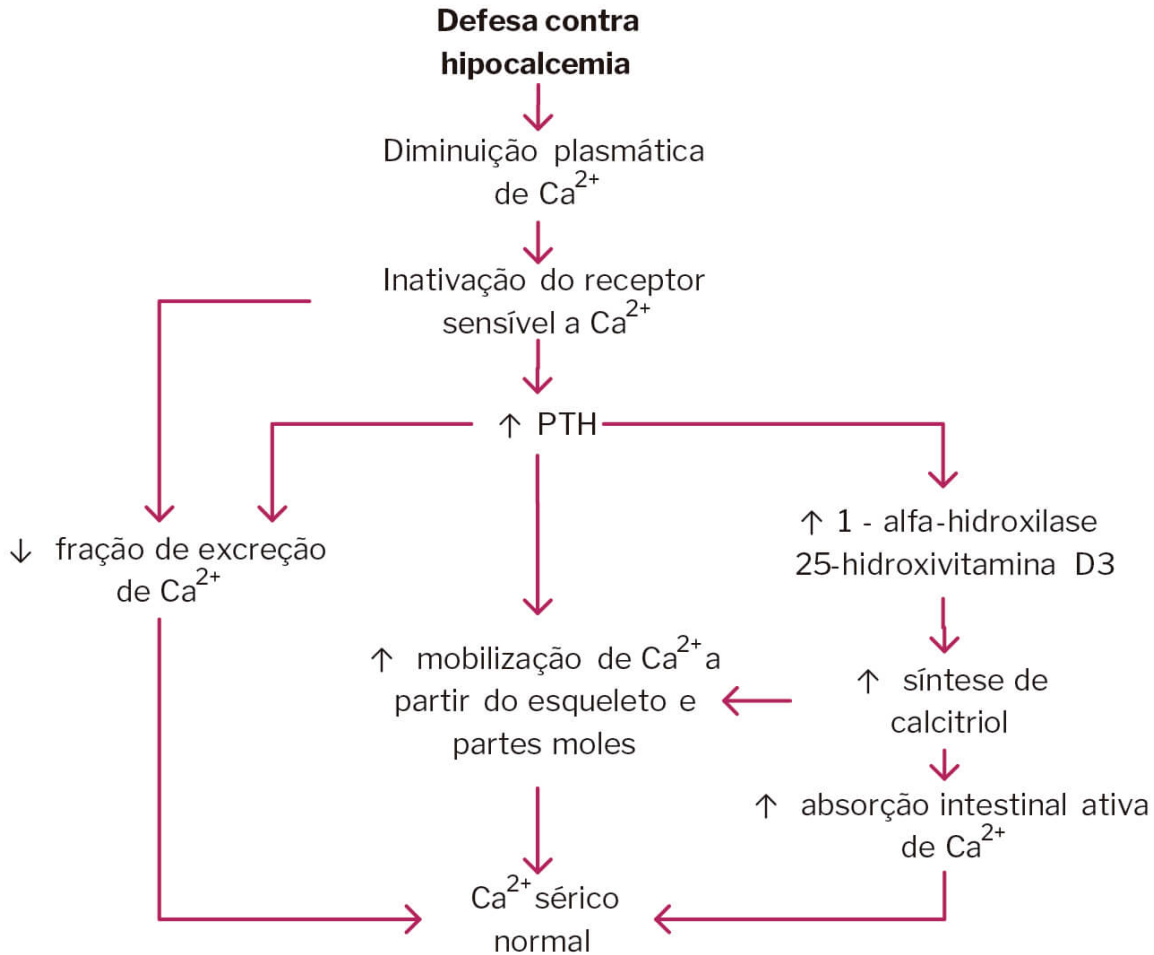
As alterações do cálcio podem levar a quadros de apresentação dramáticos, necessitando de cuidado de emergência, ou a quadros praticamente assintomáticos. Serão comentados, a seguir, as alterações do cálcio e seu diagnóstico diferencial e manejo. A Figura 5.2 apresenta os mecanismos de defesa fisiológicos contra aumentos ou diminuições dos níveis séricos de cálcio.

Figura 5.2 - Regulação do cálcio: mecanismos fisiológicos de defesa contra hipercalcemia



Fonte: Nefrologia clínica, 2016.

Figura 5.3 - Regulação do cálcio: mecanismos fisiológicos de defesa contra hipocalcemia



Fonte: Nefrologia clínica, 2016.

O PTH é hipercalcemiante (via aumento da atividade osteoclástica), a vitamina D é hipercalcemiante (via aumento da absorção intestinal de Ca^{++} e fósforo) e a calcitonina é hipocalcemiante (via inibição de atividade osteoclástica).

5.1.2 Hipercalcemia

Trata-se de um problema clínico relativamente comum. Essa condição ocorre quando a entrada de cálcio na circulação excede sua excreção urinária e a deposição óssea. A hipercalcemia é definida como cálcio sérico $> 10,5$ mg/dL ou cálcio iônico acima do valor normal. Vários fatores influenciam a dosagem do cálcio sérico, entre eles proteínas séricas, gamopatias monoclonais, desidratação e distúrbios do equilíbrio acidobásico, portanto se deve ter cuidado ao

avaliar um paciente com achado de hipercalcemia laboratorial. A hipoalbuminemia, apesar de diminuir o cálcio total, não interfere na concentração de cálcio ionizável. A calcemia deve ser corrigida de acordo com a concentração sérica de albumina, conforme a fórmula a seguir:

Fórmula 5.1 - Calcemia corrigida

$$Ca_{\text{corrigido}} = Ca_{\text{medido}} + \left[(4 - \text{albumina}) \times 0,8 \right]$$

A ligação do cálcio com as proteínas é pH-dependente. A alcalose aumenta a ligação do cálcio com proteínas, portanto diminui o cálcio ionizado. O contrário pode acontecer em quadros de acidose. Por conseguinte, em pacientes com hipoalbuminemia importante e distúrbios do equilíbrio acidobásico, é importante verificar o cálcio ionizado e não apenas o cálcio total. Mesmo na presença de uma albumina sérica normal, mudanças no pH do sangue podem alterar a constante de equilíbrio do complexo albumina-cálcio, como acontece na acidose, que reduz essa ligação.

5.1.2.1 Etiologia e fisiopatologia

A maioria dos casos de hipercalcemia é causada por aumento da reabsorção óssea (o cálcio da dieta e sua absorção não parecem apresentar papel predominante). A hipercalcemia do hiperparatireoidismo ou a hipercalcemia da malignidade, que, juntos, correspondem a mais de 90% dos casos de hipercalcemia, podem ocorrer por 4 mecanismos distintos:

- a) Hipercalcemia osteolítica local (por aumento da atividade osteoclástica nos locais dos implantes de células malignas, em torno de 20% dos casos);
- b) Hipercalcemia humoral da malignidade (por produção de um peptídeo PTH-símile, em torno de 80% dos casos);
- c) Por secreção de vitamina D (linfomas, em menos de 1% dos casos);
- d) Por secreção ectópica de PTH (8 casos descritos na literatura até o momento).

O hiperparatireoidismo primário é a segunda causa de hipercalcemia e a primeira de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais. A maioria dos pacientes é assintomática no momento do diagnóstico. Neles, secreção aumentada de PTH e hipercalcemia decorrem da redução da sensibilidade das paratireoides ao cálcio (set point de inibição de secreção do PTH pela concentração de cálcio está mais elevado) e do aumento da massa dessas glândulas. Ocorre 1 caso a cada 500 a 1.000 pessoas. No âmbito das endocrinopatias, só é menos prevalente que o diabetes mellitus e o hipotireoidismo. Em 80% dos casos, é causado por adenoma solitário de paratireoide, e, em 5%, o adenoma atinge 2 glândulas paratireoides. Em cerca de 15% dos casos, apresenta-se como hiperplasia das glândulas paratireoides, podendo ocorrer de forma esporádica ou nas síndromes de neoplasia endócrina múltipla. O carcinoma de paratireoide corresponde a menos de 0,5% dos pacientes.

A hipercalcemia hipocalciúrica familiar, doença com herança autossômica dominante com 100% de penetrância, também apresenta hipercalcemia e hipofosfatemia, de forma semelhante ao hiperparatireoidismo primário. O achado diferenciador é a presença de calciúria relativa, causada por mutações no receptor sensor de cálcio.

A hipercalcemia da malignidade é a etiologia mais comum da hipercalcemia em pacientes internados, e os carcinomas de pulmão, mama e rins são responsáveis por cerca da metade dos casos. Em geral, quando ocorre hipercalcemia de origem tumoral, a doença já é avançada e diagnosticada ou facilmente detectável.

Além disso, pode acontecer por vários mecanismos (Quadro 5.2).

Quadro 5.2 - Mecanismos responsáveis pela hipercalcemia da malignidade

<p>Produção tumoral do peptídeo relacionado ao PTH (PTHrp)</p>	<p>Os tumores que produzem PTHrp são, principalmente, da linhagem epidermoide, incluindo carcinoma de pulmão, cabeça e pescoço, mama, células renais, bexiga, entre outros. O PTHrp mimetiza os efeitos do PTH com hipercalcemia, hipofosfatemia, geração de AMP-cíclico e síntese de vitamina D. A produção tumoral de PTHrp é responsável por cerca de 80% das hipercalcemias em pacientes com neoplasias</p>
<p>Metástases osteolíticas</p>	<p>O PTH costuma estar normal, como o fósforo. As metástases esqueléticas liberam citocinas (incluindo fatores de ativação dos osteoclastos), que levam à reabsorção</p>
<p>Secreção ectópica de PTH pelo tumor</p>	<p>É possível, mas é um evento raro</p>
<p>Hipervitaminose D</p>	<p>As doenças linfoproliferativas podem apresentar hipercalcemia devido à produção aumentada de calcitriol pelo tecido linfóide, que resulta em hipercalcemia por aumento da absorção intestinal de cálcio</p>

Doenças infecciosas granulomatosas como tuberculose, hanseníase, histoplasmose e outras doenças fúngicas, assim como condições não infecciosas granulomatosas como sarcoidose, granulomatose de Wegener e granuloma eosinofílico, estão associadas à produção aumentada de 1,25-diidroxicolecalciferol e à absorção intestinal aumentada de cálcio.

Algumas medicações são associadas à hipercalcemia. A intoxicação por vitamina D resulta em absorção intestinal de cálcio aumentada; nesses casos, teremos fósforo alto e PTH baixo. Também o uso excessivo de álcalis é descrito como causa de hipercalcemia.

O hipertireoidismo aumenta o turnover ósseo. A tri-iodotironina é descrita como fator que aumenta a atividade osteoclástica e pode ser causa de hipercalcemia.

Em pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC), pode ocorrer hiperparatireoidismo terciário, com função autônoma das paratireoides e conseqüente hipercalcemia.

#IMPORTANTE

Entre todas as causas da hipercalcemia, o hiperparatireoidismo primário e a malignidade são as mais comuns, representando mais de 90% dos casos.

O Quadro 5.3 resume as principais causas da hipercalcemia, e a Figura 5.4 apresenta um algoritmo auxiliar para o diagnóstico da causa etiológica da hipercalcemia.

Quadro 5.3 - Causas de hipercalcemia

Hipercalcemia dependente do PTH
Hiperparatireoidismo primário
Hiperparatireoidismo terciário
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Hipercalcemia secundária ao lítio
Hipercalcemia independente do PTH
Oncogênica
Dependente de PTHrp
Metástases osteolíticas e mieloma múltiplo
Excesso de vitamina D
Intoxicação por vitamina D
Doenças granulomatosas: aumento da conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-hidroxivitamina D por aumento da expressão da enzima alfa-1-hidroxilase na lesão
Síndrome de Williams

Outras causas

Tireotoxicose

Insuficiência adrenal

Insuficiência renal aguda

IRC com doença óssea adinâmica

Imobilização

Feocromocitoma

Doença de Jansen

Doença de Paget

Drogas

Intoxicação por vitamina A

Síndrome leite-álcali

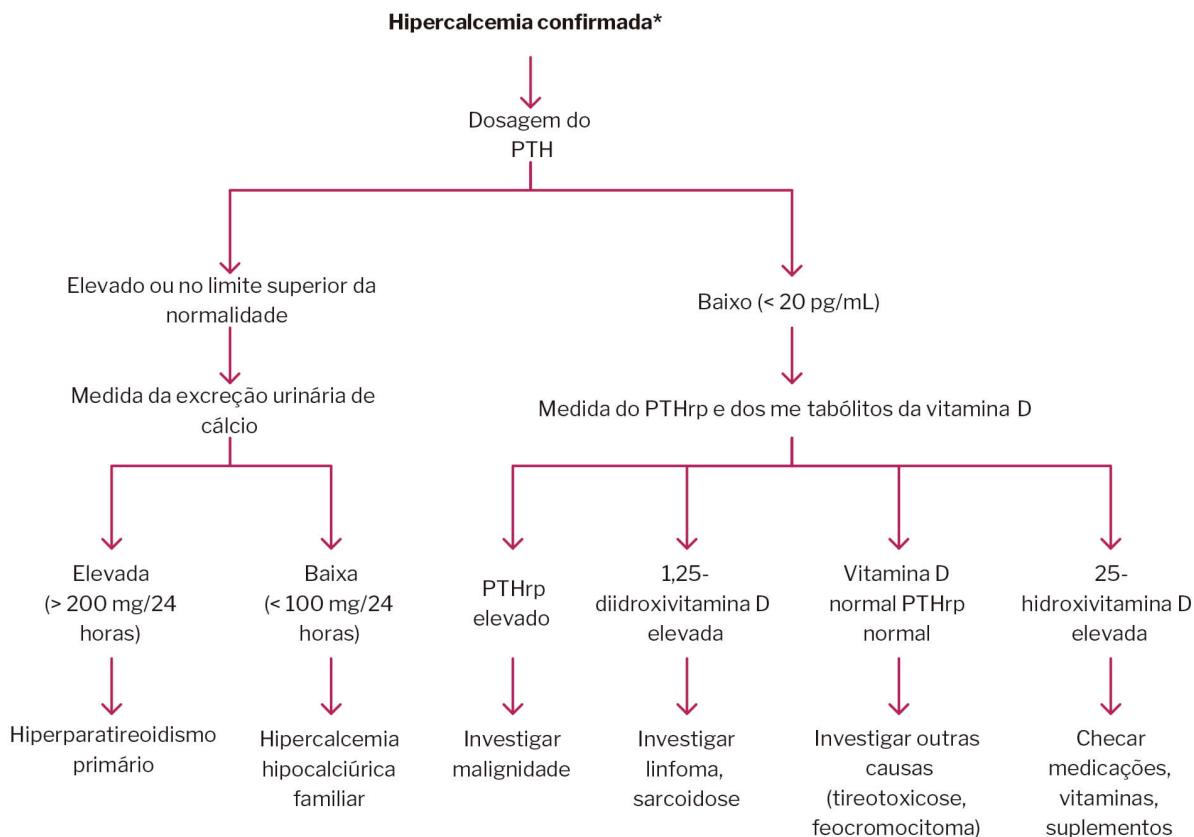
Diurético tiazídico

Antiestrogênicos (tamoxifeno)

Ganciclovir

Lítio

Figura 5.4 - Investigação da causa da hipercalcemia



Nota: a hipercalcemia deve ser confirmada e corrigida pela concentração de albumina (cálcio total) ou pelo pH (cálcio iônico).

Legenda: peptídeo relacionado ao PTH (PTHrp).

Fonte: elaborado pelos autores.

5.1.2.2 Achados clínicos

A gravidade dos sinais e sintomas clínicos causados pela hipercalcemia depende não apenas do grau, mas também da velocidade de instalação da hipercalcemia. A hipercalcemia grave pode ser acompanhada por poucas manifestações em alguns pacientes devido ao seu desenvolvimento lento e progressivo, enquanto uma hipercalcemia muito menos grave pode levar a desordens maiores se ela se desenvolver rapidamente. A maioria dos pacientes com hipercalcemia leve é assintomática, e isso representa um achado incidental em exame laboratorial. O diagnóstico de hipercalcemia em mais da metade dos casos é feito em assintomáticos, e, na maioria das vezes, eles apresentam hiperparatireoidismo primário. Alguns pacientes com hipercalcemia

crônica leve apresentam-se com mal-estar inespecífico, e outros, após a resolução da hipercalcemia, referem melhora do estado geral.

Em pacientes com câncer, na maioria das vezes, a apresentação é com sintomas relacionados à neoplasia, porém, em alguns, a hipercalcemia é a primeira manifestação de doença neoplásica. Geralmente são pacientes mais sintomáticos, devido às maiores concentrações e aumentos mais rápidos dos níveis de cálcio.

Embora os sinais e sintomas de hipercalcemia sejam semelhantes, várias características da avaliação clínica podem ajudar a diferenciar a etiologia da hipercalcemia. Os achados clínicos que favorecem o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário incluem um paciente assintomático com hipercalcemia crônica, uma mulher na pós-menopausa, um exame físico normal, nenhuma outra causa óbvia de hipercalcemia (como sarcoidose), uma história familiar de hiperparatireoidismo e evidência de neoplasia endócrina múltipla.

O quadro clínico é representado, em geral, por sintomas inespecíficos, como letargia, fraqueza muscular, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia. As complicações decorrentes são desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite e até coma.

Sintomas gastrintestinais resultam do relaxamento da musculatura lisa; constipação é o sintoma mais comum; anorexia, náuseas e vômitos também podem ocorrer. Sabe-se que pacientes com hiperparatireoidismo têm incidência de 15 a 20% de doença ulcerosa péptica (não se sabe se outras situações de hipercalcemia estão associadas ao aumento de doença ulcerosa).

Os sintomas neuropsiquiátricos são variáveis, e os pacientes apresentam desde sintomas vagos, como dificuldade de concentração, até alterações de personalidade e depressão.

Quando a hipercalcemia é aguda, a apresentação pode ser dramática, com confusão mental, psicose orgânica e letargia, que pode

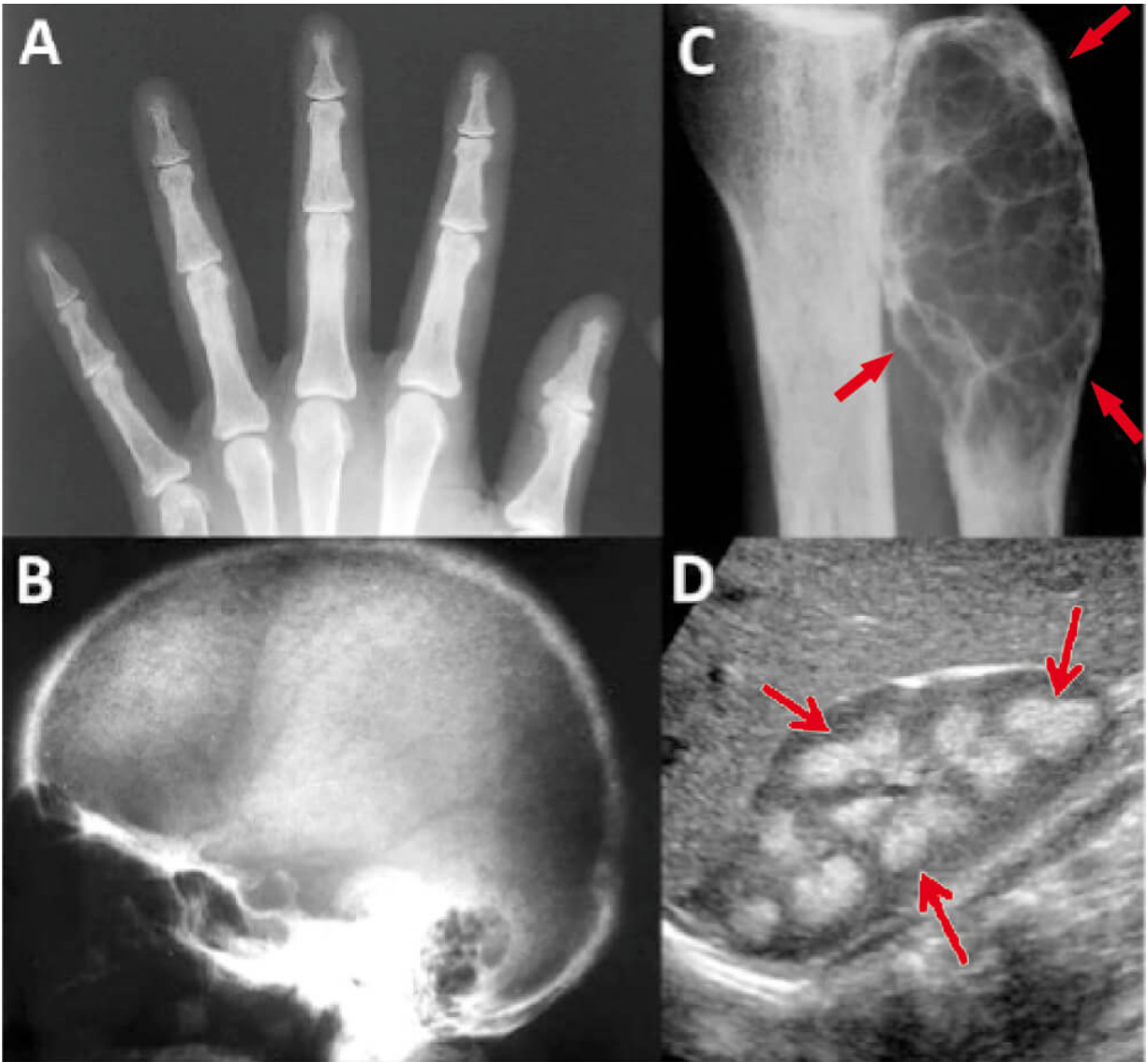
progredir para estupor e coma. Alguns pacientes estão assintomáticos mesmo com calcemia em níveis de 15 mg/dL, enquanto outros já se apresentam com sintomas, com calcemia de 12 mg/dL, demonstrando que a apresentação de sintomas também depende da velocidade com que aparecem a hipercalcemia e outras condições, como uremia.

A hipercalcemia pode diminuir os potenciais de ação miocárdica, o que resulta em encurtamento do intervalo QT; também é descrita miocardiopatia. Hipertensão arterial é mais frequente nesses pacientes, possivelmente por alterações renais secundárias à hipercalcemia ou vasoconstrição secundária ao cálcio.

O quadro clínico clássico de hiperparatireoidismo descreve pacientes com profunda fraqueza muscular e miopatia, mas a maioria das séries de casos recentes relata apenas leve fraqueza muscular ou mesmo ausência de sintomas musculares. São descritos quadros reumatológicos, como pseudogota, condrocalcinose e gota.

O hiperparatireoidismo primário é associado à doença óssea conhecida historicamente como osteíte fibrosa cística, que se caracteriza por reabsorção subperiosteal das falanges distais (Figura 5.5 – A), regiões distais da clavícula e regiões de escalo e crânio; o que forma, no crânio, uma imagem radiológica classicamente descrita como “sal e pimenta” (Figura 5.5 – B) e, em ossos longos, cistos ósseos e os chamados tumores marrons (Figura 5.5 – C).

Figura 5.5 - Alterações do hiperparatireoidismo em exames de imagem



Legenda: (A) reabsorção subperiosteal das falanges distais; (B) crânio “em sal e pimenta”; (C) tumor marrom na ulna distal (setas); (D) nefrocalcinose (aumento de ecogenicidade da medula renal – setas).

A manifestação renal mais comum da hipercalcemia é a poliúria, em razão de um defeito na capacidade de concentração, levando à desidratação. A nefrolitíase ocorre em pacientes com hipercalcemia crônica e quase invariavelmente se associa ao hiperparatireoidismo primário, embora a sarcoidose possa ser relacionada ao aumento de formação de cálculos renais. As manifestações renais mais frequentes do hiperparatireoidismo primário incluem nefrolitíase, hipercalciúria, nefrocalcinose (Figura 5.5 – D), IRC e redução da

capacidade de concentração tubular (diabetes insipidus nefrogênico).

A hipercalcemia crônica associa-se ao defeito na habilidade da concentração renal, que pode induzir poliúria e polidipsia em até 20% dos casos, levando ao quadro de diabetes insipidus nefrogênico. Insuficiência renal secundária pode ocorrer por diminuição da taxa de filtração glomerular causada por vasoconstrição direta e por contração de volume induzida por natriurese. Podem ainda acontecer nefropatia crônica intersticial por calcificação, degeneração e necrose de células tubulares, atrofia tubular, fibrose intersticial e nefrocalcinose secundárias à hipercalciúria.

A crise hipercalcêmica é uma condição emergencial em que os pacientes se apresentam marcadamente desidratados. Anorexia, náuseas, vômitos e confusão mental ou sonolência são indicativos de gravidade da crise hipercalcêmica. Os pacientes, apesar de profunda desidratação, na maioria das vezes, não apresentam hipotensão arterial, pois o cálcio aumenta o tônus vascular. Deve-se atentar, ainda, para a presença de bradiarritmias, hipertensão arterial, bloqueios atrioventriculares ou de ramos e PCR.

Pacientes com hipercalcemia crônica podem ser assintomáticos ou evoluir para letargia, fraqueza muscular, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia, que podem levar a nefrolitíase, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas e até coma. Agudamente, observam-se confusão mental, psicose orgânica e letargia, que podem progredir para estupor e coma.

5.1.2.3 Diagnóstico e exames complementares

O achado laboratorial de cálcio aumentado deve ser confirmado em novas dosagens ambulatoriais e convém descartar a influência da hipoalbuminemia e do equilíbrio acidobásico sobre a concentração sérica do cálcio. Após a confirmação da hipercalcemia, investiga-se a sua etiologia. A causa do distúrbio deve ser sempre pesquisada, incluindo a dosagem de cálcio total e ionizado (este último em especial, já que o cálcio total sofre alterações devido à concentração

de proteínas plasmáticas). Existem fórmulas para a correção do cálcio total em relação à albumina sérica, como o acréscimo de 0,8 a 1 mg/dL de cálcio para cada grama de albumina abaixo de 3,5 g/dL. Entretanto, essas fórmulas não demonstram precisão adequada. A quantificação da excreção urinária de creatinina, fósforo e cálcio é bastante útil para que se tenha precisão com relação ao ritmo de filtração glomerular e da fração de excreção urinária dos íons. A dosagem do PTH intacto (exclui a maioria dos fragmentos biologicamente inativos) permite estabelecer o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Se o PTH é baixo ou no limite inferior da normalidade, a possibilidade de neoplasia deve ser seriamente considerada. O achado de um ânion-gap sérico baixo corrobora a hipótese de mieloma múltiplo (a IgG monoclonal é carregada positivamente). A dosagem do peptídeo PTH-símile pode ser feita em laboratórios de referência, assim como a dosagem de vitamina D (aumentada em casos de intoxicação por vitamina D e nas doenças granulomatosas) e de atividade da enzima conversora de angiotensina (elevada nas doenças granulomatosas).

Hipercalcemia com hipofosfatemia sugere hiperparatireoidismo ou malignidade, enquanto hipercalcemia com hiperfosfatemia indica causa relacionada à vitamina D.

No caso de hiperparatireoidismo confirmado, a ultrassonografia de pescoço e a cintilografia com tecnécio são úteis na localização e na detecção de adenomas de paratireoide. A ultrassonografia de rins e vias urinárias avalia a presença de urolitíase e/ou nefrocalcinose e pode caracterizar o parênquima e o tamanho dos rins, dado especialmente importante nos casos em que há insuficiência renal.

Quadro 5.4 - Princípios para estabelecer o diagnóstico etiológico da hipercalcemia

<p>Verificar o PTH</p>	<p>Só pode ser interpretado junto à dosagem de cálcio. A presença de PTH elevado em pacientes com hipercalcemia e sem insuficiência renal faz o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. As únicas outras possibilidades diagnósticas são o uso de lítio ou a hipercalcemia hipocalciúrica familiar, que evolui para fração de excreção renal de cálcio menor do que 1%. A concentração de PTH diminuída é compatível com as outras causas de hipercalcemia</p>
<p>Verificar o PTHrp</p>	<p>A presença de níveis elevados de PTHrp confirma o diagnóstico de hipercalcemia da malignidade, porém esse é um teste diagnóstico muitas vezes não disponível na maioria dos serviços</p>
<p>Vitamina D e metabólitos</p>	<p>Níveis elevados de calcidiol indicam ingestão excessiva de vitamina D. A concentração de 1,25-diidroxicolecalciferol aumentada pode indicar a produção desta por doenças granulomatosas ou linfoma ou, ainda, produção renal aumentada da 1,25-diidroxicolecalciferol secundária ao hiperparatireoidismo. Deve-se observar que a produção de PTHrp não leva ao aumento de secreção de vitamina D</p>
<p>Outras causas</p>	<p>A presença de níveis diminuídos de PTH, PTHrp e de vitamina D e seus metabólitos sugere outras causas de hipercalcemia, como hipertireoidismo ou doença de Paget, que devem ser investigadas</p>

A hipercalcemia pode acarretar depleção do volume extracelular e aumentar a reabsorção proximal de cálcio.

5.1.2.4 Tratamento

O tratamento da hipercalcemia depende da sua severidade, devendo ser direcionado tanto para a redução da concentração sérica de cálcio, quanto, se possível, para o tratamento da doença de base. Tratamentos eficazes reduzem o cálcio sérico, pois inibem a reabsorção óssea, aumentam a excreção urinária de cálcio ou diminuem a sua absorção intestinal. Os pacientes com

hiperparatireoidismo e hipercalcemia assintomática leve nem sempre necessitam de tratamento cirúrgico; a maioria deles pode ser manejada clinicamente e permanecer com densidade óssea e parâmetros bioquímicos por vezes estáveis durante muitos anos.

O tratamento deve ser particularizado em algumas situações. Por exemplo, pacientes com sarcoidose e doenças granulomatosas devem ser tratados com dieta pobre em cálcio, corticosteroides e tratamento específico para a causa. A dose de prednisona em pacientes com hipercalcemia sintomática e doenças granulomatosas é de 20 a 40 mg/d.

Valores de calcemia maiores do que 14 mg/dL classificam a hipercalcemia como grave, que é associada, em grande número de casos, à confusão mental e necessita de atendimento imediato e agressivo. O tratamento também é recomendado de urgência na presença de calcemia maior do que 12 mg/dL e no aparecimento de sintomas.

A hidratação vigorosa é o primeiro passo no manejo dos pacientes, pois restaura o volume extracelular e aumenta a excreção urinária de cálcio. A hipercalcemia predispõe à desidratação, e a reposição com salina fisiológica é recomendada. Frequentemente são necessários de 4 a 6 L nas primeiras 24 horas de tratamento, dependendo do grau de desidratação e das comorbidades presentes, como insuficiência cardíaca e/ou renal. Um esquema recomendado é o de 300 mL de salina fisiológica por hora, procurando manter débito urinário entre 100 e 150 mL/h.

Os diuréticos de alça podem ser usados conjuntamente, nos pacientes com insuficiência renal ou cardíaca, e previnem a hiper-hidratação. A dose recomendada de furosemida é de 20 a 40 mg/d IV. O uso dessa medicação na ausência de insuficiência renal ou de insuficiência cardíaca, para aumentar diretamente a excreção de cálcio, não é recomendado em razão das potenciais complicações e da disponibilidade de drogas que inibem a reabsorção óssea, a qual é principalmente responsável pela hipercalcemia.

A terapia antirreabsortiva óssea é de extrema importância, e os bisfosfonatos são a droga de escolha, atuando na inibição da reabsorção óssea resultante da atividade osteoclástica. São de absorção oral muito ruim, devendo ser utilizadas por via intravenosa. O efeito de queda na calcemia não é imediato, havendo latência de cerca de 2 a 4 dias. O nadir do efeito hipocalcemiante dessas drogas ocorre de 4 a 7 dias após a instituição da terapia; ao contrário da salina, que diminui a calcemia em horas.

O pamidronato já foi o agente de escolha para o tratamento da hipercalcemia da malignidade. Alguns autores sugerem a dose de pamidronato de 30 mg, se calcemia < 12 mg/dL; 60 mg, se calcemia entre 12 e 13,5 mg/dL e 90 mg, se calcemia > 13,5 mg/dL, em dose única.

Outros autores sugerem 90 mg em dose única para todos os pacientes, que é a dose com máxima resposta em diminuir a calcemia. A medicação é diluída em salina e deve ser usada em infusão de 2 a 24 horas (geralmente, 4 a 6 horas). A normalização da calcemia ocorre em 70% dos pacientes, e a medicação não deve ser repetida pelo menos por 7 dias. A medicação controla a calcemia por 2 a 4 semanas, com média de 15 dias.

A furosemida inibe a reabsorção de cálcio, mas só deve ser usada após a correção da depleção do volume extracelular.

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais potente, de uso intravenoso e com efeito imediato. É considerado por muitos como o agente de escolha para hipercalcemia associada à malignidade, porque é mais potente e eficaz do que o pamidronato. Ele consegue a normalização do cálcio em menos de 3 dias, em 80 a 100% dos pacientes. A dose é de 4 mg, infundida em 15 minutos, e pode ser repetida outras vezes, até a normalização do cálcio.

A calcitonina age reduzindo a concentração sérica de cálcio, aumentando a excreção renal de cálcio e, mais importante, diminuindo a reabsorção óssea, além de apresentar vantagem de ter início terapêutico rápido, podendo ser usada no começo do tratamento, até que os efeitos dos bisfosfonatos se iniciem. Entretanto, não deve ser usada isoladamente para tratamento da hipercalcemia, devido ao efeito de taquifilaxia induzido pelo medicamento.

Os glicocorticoides, como a prednisona na dose 20 a 40 mg/d, reduzem o cálcio sérico de 2 a 5 dias por diminuição da absorção intestinal de cálcio e da produção de 1,25-diidroxitamina D por células mononucleares ativadas em pacientes com doenças granulomatosas ou portadores de linfoma. O denosumabe tem sido usado para pacientes com hipercalcemia maligna, particularmente em resistentes aos bisfosfonatos, e atua inibindo a reabsorção óssea. Trata-se de uma opção para aqueles com hipercalcemia refratária ao ácido zoledrônico ou com contraindicação aos bisfosfonatos, como a presença de insuficiência renal grave.

Outras medicações utilizadas para o tratamento da hipercalcemia são o nitrato de gálio, um potente agente antirreabsortivo. Deve ser usado por 5 dias consecutivos, na dose de 200 mg/m². Apresenta nefrotoxicidade e tem início de ação após 5 a 6 dias; por esses motivos, tem sido pouco utilizado no tratamento da hipercalcemia.

A mitramicina também tem ação antirreabsortiva. Usada por via intravenosa na dose de 25 µg/kg, em 3 a 6 horas de infusão. O Quadro 5.5 sumariza o tratamento da hipercalcemia.

A diálise é geralmente reservada para aqueles com hipercalcemia grave.

O tratamento da hipercalcemia divide-se em pacientes com $Ca^{++} < 14$ mg/dL (SF a 0,9%, 4 a 6L IV, em 24 horas; em caso de manutenção, pamidronato 90 mg IV, em 4 a 6 horas, ou furosemida 20 a 40 mg IV, a cada 12 horas, de até a cada 6 horas) e pacientes

graves com $\text{Ca}^{++} > 14 \text{ mg/dL}$ (SF a 0,9%, pamidronato, furosemida e calcitonina 4 a 8 U/kg IM ou SC, a cada 12 horas, por 24 horas).

Quadro 5.5 - Tratamento da hipercalcemia

Hipercalcemia leve a moderada (cálcio sérico $< 14 \text{ mg/dL}$)

Hidratação vigorosa com soro fisiológico: 4 a 6 L, em 24 horas. A hidratação isoladamente já causa queda significativa da concentração sérica de cálcio

Pamidronato: 90 mg IV, de 4 a 6 horas. Hidratação, furosemida e pamidronato obtêm normalização do cálcio em 90% dos pacientes

Furosemida: 20 a 40 mg IV, a cada 12 horas, até a cada 6 horas. Iniciar na sequência, se houver obtenção de adequada reidratação e boa diurese

Corticosteroides: 1 mg/kg de peso de prednisona. Devem ser prescritos em linfoma, mieloma e doenças granulomatosas e evitados em outras condições

Hipercalcemia grave (cálcio $> 14 \text{ mg/dL}$)

Hidratação, pamidronato e furosemida: conforme descrito

Calcitonina: 4 a 8 U/kg IM ou SC, a cada 12 horas, por 24 horas

5.1.3 Hipocalcemia

A hipocalcemia é definida por cálcio total $< 8,5 \text{ mg/dL}$ ou cálcio ionizado inferior aos limites da normalidade, além de representar uma condição frequentemente encontrada na Medicina. Em seu extremo, os pacientes podem apresentar-se com quadro de hiperexcitabilidade neuromuscular grave e tetania.

5.1.3.1 Etiologia e fisiopatologia

A detecção de níveis séricos de cálcio anormalmente baixos por exame laboratorial é, na maioria das vezes, um evento factício, resultante da diminuição da concentração plasmática de proteínas secundária à diminuição da síntese proteica ou hemodiluição. Como o cálcio circulante é altamente ligado às proteínas, a diminuição da concentração de albumina sérica – como ocorre na desnutrição, doença hepática ou síndrome nefrótica – produz reduções proporcionais dos níveis séricos de cálcio total. Nessas situações, os níveis séricos de cálcio podem ser corrigidos pelo acréscimo de 0,8 mg/dL para cada redução de 1 g/dL de níveis de albumina sérica ocorrida abaixo de 4 g/dL. Uma medida acurada dos níveis de cálcio ionizado contornará muitas dessas falhas.

A hipocalcemia verdadeira pode ser subdividida em hipocalcemia com baixos níveis de PTH, caracterizando quadros de hipoparatiroidismo, e hipocalcemia com PTH aumentado, o que caracteriza o hiperparatiroidismo secundário. Geralmente, a hipocalcemia ocorre de forma associada a alterações da concentração do fósforo e pode estar relacionada a distúrbios do magnésio, já que este pode inibir a secreção do PTH.

No compartimento extracelular, 50% do cálcio está sob a forma de cálcio ionizável, e o restante está ligado à albumina ou formando complexos com outros íons. Porém, essa proporção de cálcio sérico total 2:1 em relação ao cálcio ionizável pode ser alterada por condições como acidose, alcalose metabólica e hiperventilação. Por exemplo, pacientes com hiperventilação podem apresentar quadro de parestesias e contrações musculares com estímulo mínimo, estas ocasionadas pela redução transitória do cálcio ionizado.

Os Quadros 5.6 e 5.7 citam as principais causas de hipocalcemia.

Figura 5.6 - Principais causas de hipocalcemia

Associada a níveis normais/baixos de fosfato

Deficiência de vitamina D: ingestão/absorção reduzida (pós-gastrectomia, cirrose biliar primária, má absorção de cálcio)
Redução na produção de 25-hidroxivitamina D (doença hepática, anticonvulsivantes)
Redução na formação de calcitriol (falência renal, raquitismo, vitamina D-dependente tipo 1)
Resistência ao calcitriol (raquitismo, vitamina D-dependente tipo 2)
Pancreatite aguda
Deficiência de magnésio
Síndrome do osso faminto (após cirurgia para hiperparatireoidismo ou deficiência de vitamina D)

Hipocalcemia

Associada a altos níveis plasmáticos de fosfato

Hipoparatiroidismo idiopático
Hipoparatiroidismo pós-operatório
Hipoparatiroidismo adquirido (pós-irradiação, amiloidose)
Pseudo-hipoparatiroidismo tipos 1 e 2
Doença renal crônica em estágio avançado
Injúria renal aguda oligúrica

Associada à

hipoalbuminemia

Hemodiluição
Síndrome nefrótica
Enteropatias exsudativas
Cirrose

Fonte: elaborado pelos autores.

Quadro 5.6 - Causas de hipocalcemia

Causas associadas a PTH diminuído

Agenesia da paratireoide (isolada ou associada a outras anormalidades, como na síndrome de DiGeorge)

Destruição da paratireoide (radiação, cirurgia, metástases e doenças infiltrativas, pós-cirurgia)

Doença autoimune das paratireoides (isolada ou associada à doença poliglandular autoimune tipo 1)

Defeitos de função da paratireoide (alterações genéticas do PTH, hipomagnesemia, síndrome do osso faminto e alteração dos receptores sensores do cálcio)

Causas associadas com PTH aumentado (hiperparatireoidismo secundário)

Deficiência de vitamina D

Resistência à vitamina D (raquitismo e osteomalácia)

Resistência ao PTH (pseudo-hipoparatiroidismo ou hipomagnesemia)

Causas associadas com PTH aumentado (hiperparatireoidismo secundário)

Medicações

Pancreatite aguda

Lise tumoral maciça

Metástases osteoblásticas

Sepse

Hiperventilação

Drogas

Inibidores da reabsorção óssea (bisfosfonatos, calcitonina, denosumabe), especialmente em deficiência de vitamina D

Cinacalcete

Quelantes de cálcio (*Ethylenediamine tetraacetic acid* – EDTA –, citrato, fosfato)

Foscarnete (devido à complexação intravascular com cálcio)

Fenitoína (devido à conversão da vitamina D para metabólitos inativos)

Envenenamento por fluoreto

Distúrbio do metabolismo do magnésio

A hipomagnesemia pode reduzir a secreção de PTH ou causar resistência a ele e, por conseguinte, está associada a níveis normais, de baixo ou elevado PTH

A hiperfosfatemia pode induzir o paciente à hipocalcemia, assim como a infusão de citrato também é descrita como causa dessa

deficiência.

O aumento da atividade osteoblástica, também descrito como causa de hipocalcemia, é possível na chamada síndrome do osso faminto, que ocorre após a paratireoidectomia e pode ser distinguida do hipoparatiroidismo pós-operatório devido à hipofosfatemia e aos níveis aumentados de PTH característicos da primeira. As extensas metástases osteoblásticas causam hipocalcemia e aparecem, principalmente, nos pacientes com carcinomas de próstata.

Em pacientes gravemente doentes, também é possível ocorrer a hipocalcemia, como naqueles com sepse grave. Na pancreatite aguda, formam-se complexos de ácidos graxos com cálcio. Além disso, a hipocalcemia pode ser causada por transfusões de grandes volumes de sangue utilizando hemácias previamente tratadas com quelantes de cálcio para prevenção de coagulação.

Medicações também são causa de hipocalcemia, como as drogas antirreabsortivas, os bisfosfonatos e os anticonvulsivantes.

A hipocalcemia está frequentemente relacionada a distúrbios do PTH ou da vitamina D.

5.1.3.2 Achados clínicos

O quadro clínico da hipocalcemia é dividido em sintomas agudos (tetania, parestesias perioral e de extremidades, espasmos musculares, sinais de Trousseau e Chvostek, convulsões, broncoespasmo, prolongamento de intervalo QT, hipotensão, arritmias) e crônicos (sinais extrapiramidais, calcificações de gânglios basais, parkinsonismo, demência, dentição anormal, pele seca, catarata).

O determinante dos sintomas é a concentração de cálcio ionizável. Portanto, em condições como alcalose metabólica, embora o cálcio

total esteja normal, os pacientes podem apresentar sintomas de hipocalcemia.

Os sintomas dependem da severidade e da cronicidade da condição e estão relacionados principalmente com a hiperexcitabilidade neuromuscular, além de alterações de dentes e anexos, cardíacas e oftalmológicas.

A hipocalcemia aguda tem, como marca registrada, a tetania. Em casos leves, os pacientes apresentam parestesias de extremidades e periorais e, em casos graves, espasmo carpopedal, laringoespasma e contrações musculares graves.

Os sintomas de tetania normalmente ocorrem com concentrações de cálcio ionizável menores do que 4 mg/dL. Alguns pacientes, mesmo com hipocalcemia grave, não apresentam sintomas.

Os sintomas de tetania iniciam-se usualmente com quadro de parestesias acrais. A ansiedade e a hiperventilação podem exacerbar as parestesias. Os sintomas motores surgem em seguida, com mialgias, espasmos musculares e rigidez muscular. O espasmo da musculatura respiratória pode levar a estridor laríngeo e à cianose.

Os achados clássicos de irritabilidade neuromuscular são os sinais de Trousseau e Chvostek. O primeiro consiste na indução do espasmo carpopedal ao insuflar o manguito de pressão arterial acima da pressão arterial sistólica por 3 minutos. Já o sinal de Chvostek consiste na contração de músculos faciais ipsilaterais ao se percutir o trajeto do nervo facial próximo à orelha.

Convulsões, na forma de crises de ausência, focais ou crises tônico-clônicas generalizadas, podem ser a única manifestação de hipocalcemia. Alterações de movimento semelhantes ao parkinsonismo, com distonias, hemibalismo e coreoatetoses podem ocorrer de 5 a 10% dos casos, assim como disartria e ataxia. Sabe-se que pacientes com hipocalcemia crônica podem apresentar calcificações de gânglios da base, mas a contribuição dessa lesão para os sintomas neuromusculares é discutível.

Em pacientes com hipocalcemia grave, podem ocorrer papiledema e neurite óptica, que melhoram com a correção da hipocalcemia. Alterações psiquiátricas, como labilidade emocional, ansiedade e depressão, também são descritas. Cataratas e, menos frequentemente, ceratoconjuntivite podem ocorrer, mas a correção da hipocalcemia diminui sua progressão. Hipoplasia dentária e alteração da mineralização dos dentes são manifestações crônicas associadas.

Os pacientes podem ainda apresentar disfunção cardíaca sistólica e prolongamento do intervalo QT, com arritmias cardíacas secundárias. A hipocalcemia prolonga a fase 2 do potencial de ação como consequência da alteração da concentração de cálcio no soro e da função dos canais de cálcio dos miócitos. O prolongamento do intervalo QT está associado ao início pós-repolarização e desencadeia arritmias.

Figura 5.7 - Eletrocardiograma com QT longo



As alterações esqueléticas são, em grande parte, dependentes da causa da hipocalcemia. E manifestações endocrinológicas autoimunes associadas, como insuficiência adrenal, podem estar presentes.

Quadro 5.7 - Manifestações clínicas da hipocalcemia

Agudas

Irritabilidade neuromuscular (tetania)

Parestesias (perioral, extremidades)

Espasmos musculares

Espasmo carpopedal

Sinal de Trousseau

Sinal de Chvostek

Convulsões

Laringoespasma

Broncoespasmo

Prolongamento do intervalo QT

Hipotensão

Insuficiência cardíaca

Arritmia

Papiledema

Crônicas

Calcificação ectópica (gânglios basais)

Sinais extrapiramidais

Parkinsonismo

Demência

Catarata subcapsular

Dentição anormal

Pele seca

Convém lembrar que as principais manifestações clínicas da hipocalcemia são neuromusculares.

5.1.3.3 Exames complementares e diagnóstico

Pacientes com hipoalbuminemia, como os hepatopatas, podem apresentar hipocalcemia laboratorial sem apresentá-la de fato (principal causa artefactual de hipocalcemia). Para a avaliação da etiologia da hipocalcemia, devem ser dosados magnésio e fósforo. A hipomagnesemia pode induzir resistência ou deficiência de PTH, levando à hipocalcemia. A dosagem de fósforo ajuda na determinação do diagnóstico diferencial.

As principais causas em pronto-socorro de hipocalcemia são hipoparatiroidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal e hipomagnesemia. Na deficiência de vitamina D, teremos PTH aumentado, fósforo baixo e cálcio normal ou baixo. Nos pacientes com hipoparatiroidismo, o cálcio sérico é

baixo, com fósforo alto e PTH indetectável. As concentrações de 25-hidroxivitamina D e de 1,25-hidroxivitamina D são usualmente normais. O hipoparatiroidismo ocorre quando há destruição das glândulas paratireoides (autoimunes, cirúrgica); assim, o desenvolvimento da glândula paratireoide anormal altera a produção ou a ação do PTH, um dos principais hormônios que regulam o cálcio no soro (junto à vitamina D), por meio de efeitos diretos sobre os ossos e rins e efeitos indiretos sobre o TGI. Quando a secreção de PTH é insuficiente, a hipocalcemia se desenvolve. A hipocalcemia causada pelo hipoparatiroidismo pode estar associada a manifestações clínicas, que podem variar desde nenhum sintoma até convulsões. Os pacientes com quadro de pseudo-hipoparatiroidismo (osteodistrofia hereditária de Albright) apresentam-se clinicamente com pescoço curto, face arredondada e metacarpos curtos, além de resistência de órgão-alvo ao PTH. A hipocalcemia na doença renal crônica é também acarretada pela hiperfosfatemia (graças à redução na carga de fosfato filtrada e na excreção fracionada do fósforo). A hipocalcemia, normalmente, não se dá até a DRC em estágio terminal.

No pronto-socorro, após a dosagem sérica de cálcio < 8,5 mg/dL, deve-se pensar em hipoparatiroidismo, deficiência ou metabolismo anormal da vitamina D, insuficiência renal e hipomagnesemia.

5.1.3.4 Tratamento

O tratamento depende da etiologia e da severidade da hipocalcemia.

a) Pacientes com hipocalcemia leve assintomática: com cálcio iônico acima de 3,2 mg/dL ou cálcio total entre 8 e 8,5 mg/dL, são usualmente assintomáticos e podem ser tratados apenas com reposição de cálcio pela dieta ou por meio de formulações por via oral de cálcio. O aumento em 1.000 mg/d na ingesta de cálcio é

usualmente suficiente para controle. A suplementação de cálcio pode ser feita com carbonato de cálcio ou citrato de cálcio. Apesar de o citrato de cálcio apresentar melhor biodisponibilidade, não foi demonstrada sua superioridade em comparação ao carbonato;

b) Hipocalcemia sintomática: os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio ionizado é $< 2,8$ mg/dL ou o cálcio total é < 7 mg/dL. Os pacientes apresentam parestesias e sinais de irritabilidade neuromuscular, muitas vezes com sinal de Trousseau e Chvostek positivos. Nesse caso, a preferência é realizar o tratamento com cálcio intravenoso, repondo 100 a 200 mg de cálcio elementar (equivalente a 1 a 2 g de gluconato de cálcio). Cada mL da solução de gluconato de cálcio a 10% tem 9 mg de cálcio elementar, e cada mL de solução de cloreto de cálcio corresponde a 27 mg de cálcio elementar. A reposição deve ser feita de 10 a 20 minutos, diluída em solução de salina e preferencialmente administrada via acesso central. Reposições rápidas de cálcio associam-se a arritmias e, até mesmo, à parada cardíaca. A reposição inicial emergencial de cálcio deve ser seguida por reposição lenta intravenosa com 0,5 a 1,5 mg/kg/h de cálcio elementar. Posteriormente, essa infusão é progressivamente diminuída com a normalização do cálcio, sendo instituída reposição de cálcio por via oral e tratamento conforme a etiologia da hipocalcemia. A reposição de vitamina D também é recomendada a esses pacientes, e o calcitriol, em dose inicial de 0,25 a 0,5 μ g/d, é a medicação de escolha para indivíduos com hipocalcemia aguda, pois tem início de ação mais rápido. Os pacientes com hipomagnesemia devem tê-la corrigida, pois ela induz a resistência e diminui a secreção do PTH. A reposição de 2g de sulfato de magnésio (2 ampolas a 10% de 10 mL), em 100 mL de salina fisiológica, em 10 minutos, costuma ser suficiente;

c) Hipocalcemia crônica e hipoparatiroidismo: o objetivo do tratamento é restaurar os níveis de cálcio e fósforo para o mais próximo do normal possível, em geral, para níveis de cálcio entre 8 e 8,5 mg/dL.

O fator limitante para restauração da calcemia normal é o aparecimento de hipercalciúria, o que predispõe à formação de

calculose renal. Inicialmente, o paciente é tratado com a reposição por via oral de cálcio, em doses iniciais de 1,5 a 2 g/d de cálcio elementar.

A orientação dietética inclui o uso de alimentos ricos em cálcio e pobres em fosfato. Essas medidas são suficientes para diminuir os níveis de fósforo. Caso a reposição de cálcio seja insuficiente para a correção satisfatória da calcemia e da hiperfosfatemia, é recomendada a reposição de vitamina D na dose inicial de 50.000 U/d ou o equivalente em forma de calcitriol, 0,25 a 1 µg/d. A calciúria deve ser mensurada rotineiramente a esses pacientes, e, em caso de níveis elevados, o uso de pequenas doses de diuréticos tiazídicos pode ser efetivo, pois eles inibem a secreção de cálcio no túbulo contorcido distal e, dessa forma, reduzem a calciúria;

d) Pacientes com IRC: raros pacientes em tal situação apresentam-se com hipocalcemia sintomática.

O principal objetivo é prevenir a doença óssea e não corrigir a calcemia.

O objetivo inicial é usar quelante de fósforo, de preferência pelo uso do carbonato ou acetato de cálcio (o citrato aumenta a absorção de alumínio). A reposição de vitamina D na forma de calcitriol também é necessária na grande maioria dos casos, principalmente se há hiperparatireoidismo grave associado.

O tratamento da hipocalcemia leve assintomática baseia-se na reposição de cálcio pela dieta ou por meio de carbonato ou citrato de cálcio; em casos de hipocalcemia sintomática: gluconato de cálcio de 1 a 2 g, em 10 a 20 minutos, em SF a 0,9%; após, reposição intravenosa: de 0,5 a 1,5 mg/kg/h de cálcio elementar + calcitriol 0,25 a 0,5 µg/d; em caso de hipomagnesemia: sulfato de magnésio 2 g, em SF a 0,9% 100 mL, em 10 minutos, e, na hipocalcemia crônica e no hipoparatireoidismo: reposição oral de cálcio – cálcio elementar 1,5 a 2 g/d + calcitriol 0,25 a 1 µg/d.

A hipocalcemia resistente ao tratamento pode ser secundária à hipomagnesemia e só melhora com a correção dos níveis séricos de magnésio.

5.2 DISTÚRBIOS DO FÓSFORO

5.2.1 Introdução

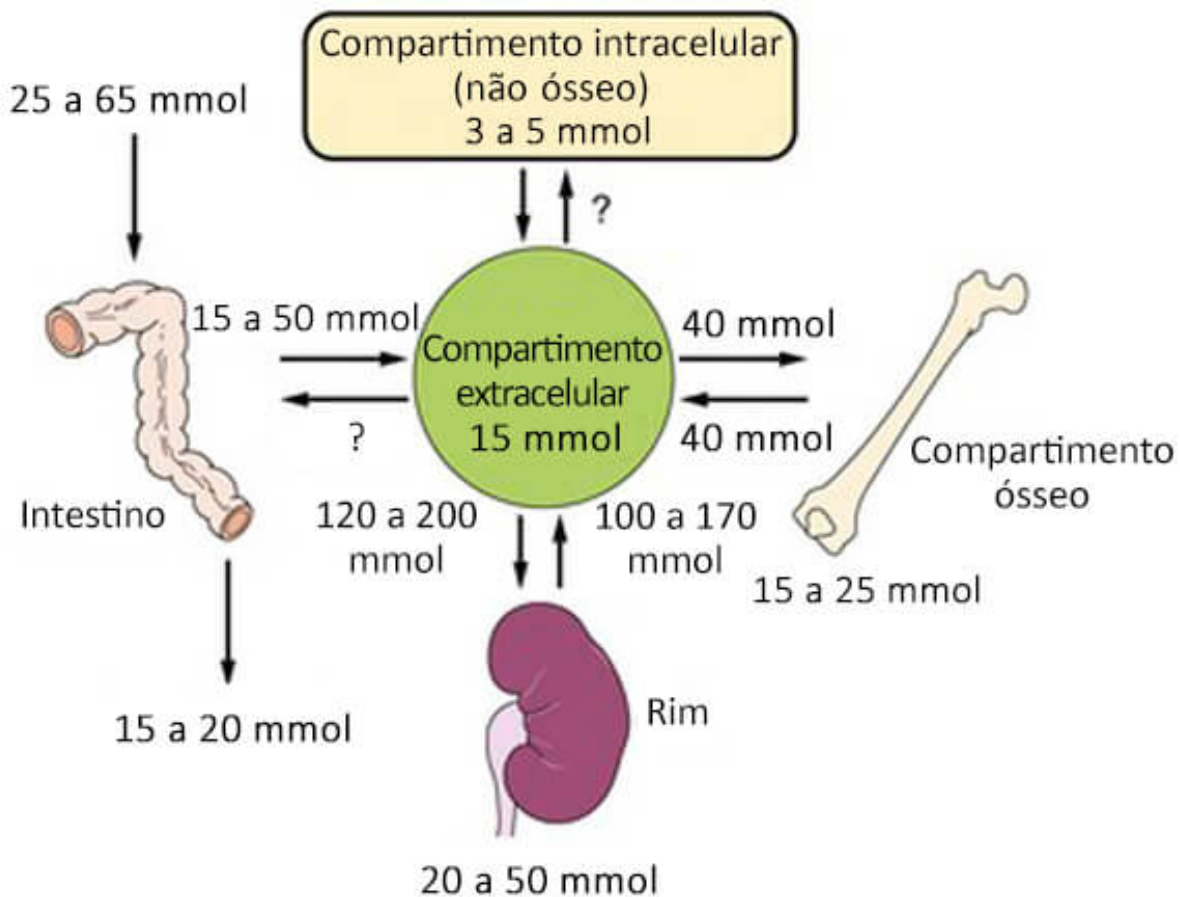
O fósforo desempenha papel crucial na estrutura, na sinalização e no metabolismo celulares. O fosfato circula na corrente sanguínea de 2 formas: uma fração orgânica, composta principalmente de fosfolípidos, e uma fração inorgânica. Dessas frações, a inorgânica representa cerca de 1 terço do fósforo plasmático total, o qual é medido em laboratório clínico. A maioria (75%) do fósforo inorgânico é livre em solução e existe como fosfato bivalente ou monovalente. Tal como acontece com o cálcio, a grande maioria do fosfato no corpo reside nos ossos, nos dentes e nas células internas, e menos de 1% circula no soro.

A concentração sérica de fósforo é mantida em uma faixa estreita sob a direção dos reguladores hormonais FGF23, PTH e calcitriol. O fosfato é o principal ânion intracelular.

A fonte de fósforo para o ser humano é a alimentação, ou seja, ele é suprido pela via digestiva, e sua concentração sérica é regulada pela excreção renal. A dieta típica ocidental inclui de 800 a 1.500 mg de fósforo por dia. Pequenas elevações séricas de fosfato levam à diminuição na reabsorção tubular proximal de fosfato no rim – esse mecanismo é extremamente eficiente para regulá-lo, uma vez que, mesmo em grandes ingestas, os níveis séricos são controlados. Um jovem adulto requer, aproximadamente, 0,5 mmol/kg de fosfato diariamente. Essas necessidades são muito maiores na criança durante o crescimento. O fosfato é encontrado em produtos lácteos, carne, ovos e cereais e amplamente utilizado como aditivo

alimentar. Os ossos o trocam permanentemente com o meio circundante.

Figura 5.8 - Homeostase de fosfato em adultos jovens saudáveis. São mostrados os fluxos diários de fósforo entre fluido extracelular (FEC), intestino, rim e osso. No estado de equilíbrio, a absorção intestinal e a excreção renal são iguais. A maior parte do fósforo está no osso



Fonte: adaptado de Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism.

O fosfato entra nas células por transporte ativo por meio de uma variedade de cotransportadores de fosfato de sódio (NaPi). No intestino delgado, é absorvido por meio do cotransportador Na-Pi de tipo 2b (NPT2b), cujo principal regulador hormonal é o calcitriol, que aumenta a absorção de fosfato no intestino. Em contraste, o agente de redução de lipídios, a niacina, inibe a atividade de NPT2b, diminuindo a absorção de fosfato. O PTH tem efeitos diretos e indiretos sobre a homeostase do fósforo: diretamente, atua aumentando a remodelação óssea e reduzindo a reabsorção do Pi no

túbulo proximal, elevando, também, a excreção urinária de fósforo; indiretamente, atua no intestino por meio da estimulação da alfa-1-hidroxilase, que resulta no aumento da produção do calcitriol.

Em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), o tratamento com niacina reduz o fosfato sérico em aproximadamente 0,4 mg/dL. No túbulo proximal do rim, a maior parte da carga de fosfato filtrada é reabsorvida pelos transportadores de Na-Pi de tipos 2a e 2c (NPT2a e NPT2c). O FGF-23 é um hormônio fosfatúrico que orchestra a homeostase de Pi devido ao seu controle sobre o calcitriol, as concentrações de PTH e a capacidade renal de reabsorver o Pi filtrado. Os hormônios fosfatúricos, como FGF-23 e PTH, são os principais fatores que reduzem o NPT2a, aumentando a excreção de fosfato na urina.

Agora reconhecido como um hormônio central na homeostase do fosfato, o FGF-23 é sintetizado por osteócitos, mas com propriedades de ligação inerentes fracas, exigindo um cofator, klotho, para uma ligação ideal e função dentro do rim. A interrupção dos genes klotho ou FGF-23 em modelos animais leva a fenótipo hiperfosfatêmico semelhante. Além de promover a excreção de fosfato, o FGF-23 suprime potentemente o calcitriol. Outros hormônios que influenciam o transporte de fosfato no rim são o hormônio de crescimento, fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), insulina etc.

Relembrando: o calcitriol, que estimula o cotransportador NPT2b, é o principal determinante hormonal da absorção intestinal de fosfato. Os cátions, como cálcio, magnésio ou alumínio, ligam-se ao fosfato no trato gastrintestinal, limitando a sua absorção. Tanto em animais como em seres humanos, a ingestão de fósforo em quantidade elevada resulta na rápida excreção de fosfato na urina, sem alterações detectáveis nos níveis séricos de fosfato.

Os rins desempenham o papel principal no controle da homeostase de fosfato extracelular. O fosfato é minimamente ligado às proteínas, livremente filtrado no glomérulo e reabsorvido, principalmente, no túbulo proximal. Para manter a homeostase no

estado estacionário, a quantidade diária de fosfato excretado na urina deve ser igual à absorvida no intestino. Normalmente, os rins excretam de 5 a 20% da carga de fosfato filtrada para manter o equilíbrio de fosfato. Em portadores de insuficiência renal crônica, no entanto, menos néfrons funcionantes exigem a excreção de maior proporção da carga de fosfato filtrada por néfron para manter a homeostase do fosfato. Por essa razão, a excreção fracionada de fosfato pode exceder 50% nos estágios tardios da DRC.

O PTH, o calcitriol, o FGF-23 e a ingestão dietética de fósforo regulam a concentração de Pi por meio de efeitos sobre o osso, o intestino e o rim.

5.2.2 Hiperfosfatemia

5.2.2.1 Definição

A hiperfosfatemia é definida como concentração sérica de fósforo > 5,5 mEq/L. A excreção renal é tão eficiente em indivíduos saudáveis que o equilíbrio pode ser mantido com apenas o aumento mínimo na concentração de fosfato sérico, mesmo que a ingestão de fósforo seja aumentada em até 4.000 mg/dia (130 mmol/dia). A ingestão acima disso causa apenas pequenas elevações nas concentrações séricas de fosfato, desde que a ingestão seja distribuída ao longo do dia. Se, no entanto, uma carga aguda de fosfato é administrada ao longo de várias horas, ocorre hiperfosfatemia transitória.

A abordagem diagnóstica da hiperfosfatemia envolve a elucidação de porquê a entrada de fosfato no líquido extracelular excede o grau em que pode ser excretado ou por que o limiar renal para a excreção de fosfato é aumentado acima do normal. São 4 as circunstâncias gerais nas quais isso ocorre:

- a) Carga aguda de fosfato;

- b) Deslocamento extracelular agudo de fosfato;
- c) Doença renal aguda ou crônica;
- d) Aumento primário na reabsorção de fosfato tubular.

5.2.2.2 Etiologia

Quadro 5.8 - Causas de hiperfosfatemia

Elevação aguda de fosfato
Endógenas
Lise celular (síndrome de lise tumoral, rabdomiólise)
Exógenas
Medicamentos contendo fosfato (laxantes, fosfenitoína)
Captação intestinal (toxicidade da vitamina D)
Mudança celular
Cetoacidose
Diminuição da depuração renal
Taxa de filtração glomerular reduzida
Lesão renal aguda
DRC

Aumento da reabsorção tubular

Hipoparatiroidismo ou pseudo-hipoparatiroidismo

Acromegalia

Bisfosfonatos

Toxicidade para a vitamina D (também aumenta a absorção intestinal)

Calcinose tumoral familiar

Pseudo-hiperfosfatemia

Endógenos

Hiperglicemia (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström)

Hiperlipidemia

Hemólise

Hiperbilirrubinemia

Exógenos

Medicamentos (anfotericina B, heparina, ativador de plasminogênio tecidual)

Figura 5.9 - Causas de hiperfosfatemia

Redistribuição interna

Aumento da secreção de insulina, particularmente durante a realimentação

Alcalose respiratória aguda

Síndrome “da fome óssea”

Diminuição da absorção intestinal

Ingesta inadequada

Inibição da absorção de fosfato (por exemplo, antiácidos, aglutinantes de fosfatos, niacina)

Esteatorreia e diarreia crônica

Deficiência ou resistência de vitamina D

Aumento da excreção urinária

Hiperparatireoidismo primário e secundário

Deficiência ou resistência de vitamina D

Raquitismo hipofosfatêmico hereditário

Osteomalácia oncogênica

Síndrome de Fanconi

Outros: acetazolamida, tenofovir, ferro intravenoso, agentes quimioterapêuticos

Remoção por terapias de substituição renal

Fonte: elaborado pelos autores.

a) Aumento agudo do fosfato

Uma carga de fosfato suficiente para sobrecarregar a capacidade renal para excreção pode ser derivada de fontes endógenas ou exógenas. Uma vez que o fosfato é o principal ânion intracelular, qualquer causa de degradação tecidual pode levar à liberação de fosfato intracelular no fluido extracelular. A hiperfosfatemia subsequente pode, então, induzir hipocalcemia, potencialmente sintomática devido à precipitação de cálcio-fosfato nos tecidos. Exemplos de degradação de tecido marcada incluem Síndrome de Lise Tumoral (SLT), necrose muscular (rabdomiólise), ingestão de grande quantidade de laxantes contendo fósforo e, raramente, hemólise marcada ou transfusão de sangue armazenado.

A SLT acontece em pacientes com tumores de grande turnover celular, de forma espontânea, sobretudo no início do tratamento quimioterápico/citorredutor. Destacam-se os linfomas (em particular os linfomas de Burkitt e os linfomas não Hodgkin) e certas leucemias. Normalmente, as SLTs caracterizam-se por achados adicionais de hipercalemia, hiperuricemia e hipocalcemia, com evolução para insuficiência renal aguda, arritmias e convulsões. Na rabdomiólise, a grande liberação de mioglobina e CPK na circulação, ambas nefrotóxicas, pode agravar ainda mais a hiperfosfatemia.

b) Deslocamento extracelular agudo de fosfato

Deslocações celulares maciças de fosfato para fora das células são causas raras de hiperfosfatemia, mas foram documentadas com acidose láctica e cetoacidose diabética (ou hiperglicemia grave sozinha). Além de promover mudança de fosfato para fora das células, a acidose metabólica diminui a glicólise e, portanto, a utilização de fosfatos celulares, resultando no aumento do fosfato sérico. Fatores associados que pioram esse mecanismo são a hipóxia tecidual e a deficiência de insulina.

Por razões pouco claras, outras formas de acidose são menos propensas à associação à hiperfosfatemia. No caso da acidose láctica, a hipóxia tecidual concomitante e a morte celular, provavelmente, contribuirão para diminuição do consumo e aumento da liberação de fosfato das células. No caso da cetoacidose diabética, a redução da absorção de fosfato celular devido à deficiência de insulina contribui para a hiperfosfatemia. No entanto, tais pacientes são geralmente esgotados por fosfatos, resultantes da fosfatúria associada à diurese osmótica induzida por hiperglicemia. A deficiência de fosfato nesses indivíduos normalmente é desmascarada (levando à hipofosfatemia) pela administração de insulina.

c) Insuficiência renal aguda ou crônica

A DRC é a principal causa na grande maioria dos casos.

A hiperfosfatemia é um fator de risco para a mortalidade de pacientes com DRC, bem como dos transplantados renais. A quantidade de fosfato filtrado no rim diariamente varia de 4 a 8 g/dia. Dessa quantidade, de 5 a 20% são excretados, e o restante é reabsorvido no túbulo proximal. A diminuição da função renal é a causa, em mais de 90% dos casos, de hiperfosfatemia. Quando há diminuição do ritmo de filtração glomerular, principalmente em situações crônicas – mas também de forma aguda –, ocorre hiperfosfatemia, advinda da diminuição da filtração e da excreção de fosfato.

Em um primeiro momento, o organismo mantém o balanço de fosfato à custa da diminuição da reabsorção proximal. Como há menos fosfato sendo filtrado, maior quantidade chega a ser excretada por não ser reabsorvida no túbulo proximal. Entretanto, quando o ritmo de filtração glomerular cai abaixo de 20 a 25 mL/min, há supressão na reabsorção de fosfato, ou seja, o único mecanismo compensatório entra em falência, levando à hiperfosfatemia.

d) Aumento da reabsorção tubular de fosfato

Além de redução na taxa de filtração glomerular, a excreção de fosfato pode ser diminuída pelo aumento da sua reabsorção proximal. Normalmente, ocorre em pacientes com certas condições clínicas, algumas endocrinológicas; a primeira a ser citada é o hipoparatiroidismo. Tanto a deficiência de secreção de PTH quanto a resistência renal a ele (pseudo-hipoparatiroidismo) resultam no aumento da reabsorção tubular de fosfato. Esses pacientes têm hipocalcemia de forma associada por conta da diminuição da reabsorção óssea. Outra situação em que pode ocorrer hiperfosfatemia é a acromegalia, na qual se presume que haja um estímulo na reabsorção de fosfato causada por hormônios de crescimento ou fator de crescimento insulina-like.

Existe uma variedade de situações, e uma delas é a hiperfosfatemia causada por bisfosfonatos, especificamente o etidronato, que estimula a reabsorção renal. Outra situação é a toxicidade por vitamina D, que aumenta a absorção de cálcio e fosfato, além do aumento sérico de cálcio, que diminui a excreção de fosfato, tanto por inibir a secreção de PTH quanto por diminuir a função renal devido à vasoconstrição renal direta.

Uma doença genética a ser citada é a calcinose tumoral familiar. Trata-se de uma rara condição de caráter autossômico recessivo, caracterizada por hiperfosfatemia causada por aumento no transporte de fosfato no túbulo proximal, muitas vezes em associação ao aumento do calcitriol sérico. Esses pacientes acabam por apresentar uma combinação de hiperfosfatemia com níveis normais de cálcio, resultando em um alto produto cálcio versus fósforo, o que leva ao maior depósito de fosfato de cálcio na pele e no subcutâneo.

e) Pseudo-hiperfosfatemia

A pseudo-hiperfosfatemia pode ser causada por interferentes na análise laboratorial. As causas mais importantes são

hiperglobulinemia, hiperlipidemia, hemólise e hiperbilirrubinemia. Algumas drogas associadas são anfotericina B lipossomal, rt-PA e heparina. A causa mais comum é a hiperglobulinemia, que ocorre em casos de mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e gamopatia monoclonal.

5.2.2.3 Quadro clínico

Os sinais e sintomas de hiperfosfatemia são decorrentes, principalmente, da hipocalcemia.

A explicação mais comum para hipocalcemia é que, quando o produto cálcio-fósforo excede determinado nível, o cálcio se deposita em tecidos moles e a concentração sérica de cálcio cai. A principal implicação clínica da hiperfosfatemia é a deposição de fosfato e cálcio em tecidos moles. Suspeita-se que a hiperfosfatemia crônica desempenha papel causal na patogênese da calcificação vascular, particularmente na insuficiência renal crônica. Em casos extremos, a hiperfosfatemia induz depósitos de fosfato de cálcio em tecidos moles ou calcificação vascular extensa nas artérias da pele (calcifilaxia ou arteriopatía urêmica calcífica). A hiperfosfatemia também bloqueia a conversão de 25-hidroxivitamina D em calcitriol, levando à hipocalcemia concomitante e à estimulação do PTH.

O fósforo organiza um processo de biomineralização anormal nas células musculares lisas vasculares da parede dos vasos sanguíneos, promovendo calcificação vascular e aumentando a mortalidade cardiovascular.

A hiperfosfatemia ocasionada pela DRC pode levar a intenso prurido cutâneo por impregnação do íon na pele.

Os principais sintomas de hiperfosfatemia estão relacionados à hipocalcemia, como tetania e calcificações ectópicas, principalmente vasculares. Nos pacientes renais crônicos, está associada a prurido cutâneo intenso.

5.2.2.4 Achados laboratoriais

A investigação laboratorial para hiperfosfatemia inclui a dosagem de fósforo, função renal (ureia, creatinina), cálcios total e iônico e PTH. E a presença de paraproteína, secundária ao mieloma múltiplo, pode causar falso aumento da concentração sérica de fósforo.

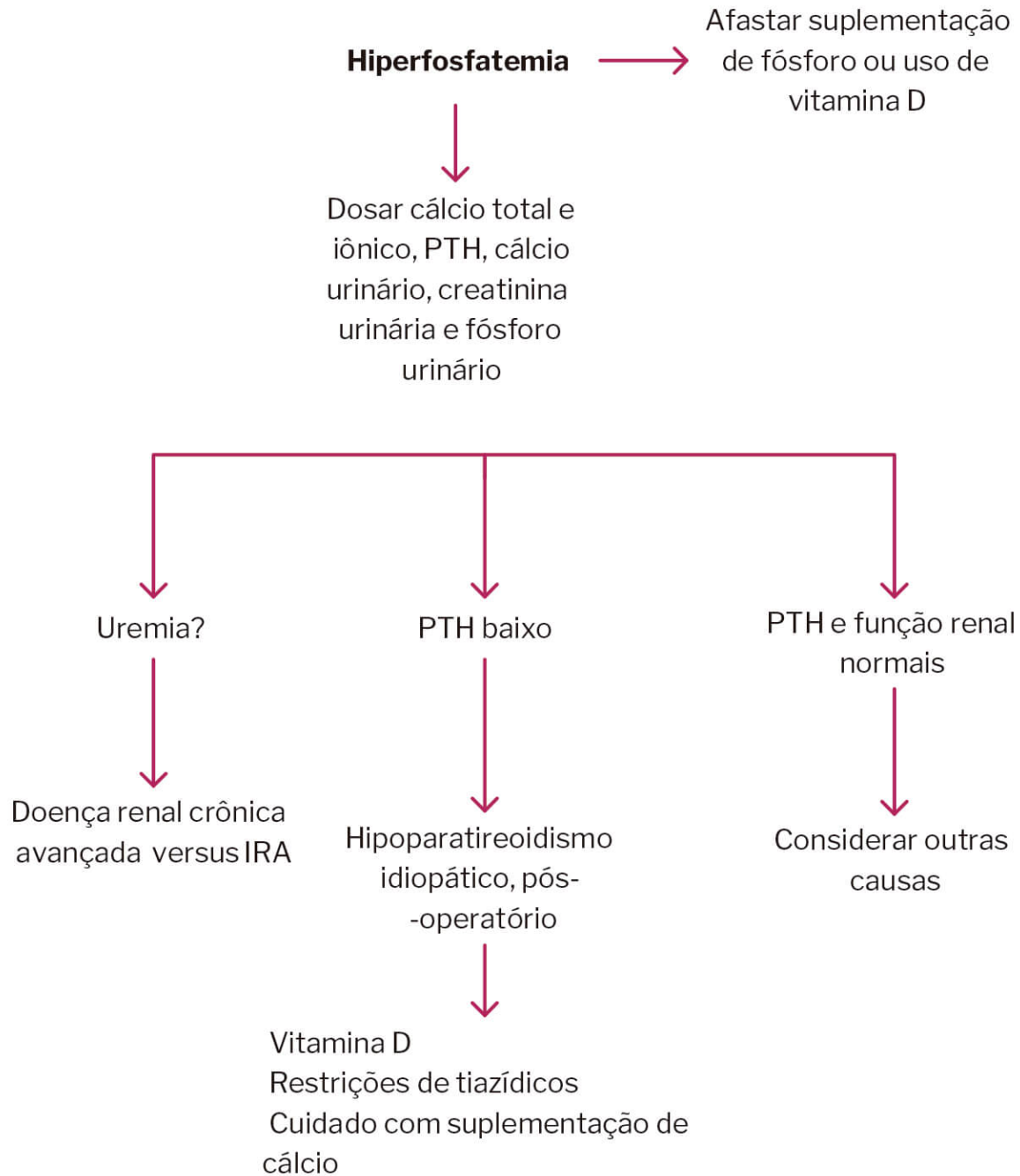
5.2.2.5 Tratamento

A abordagem da terapia difere na hiperfosfatemia aguda e na crônica. A hiperfosfatemia aguda e grave com hipocalcemia sintomática pode ser fatal.

A hiperfosfatemia geralmente se resolve de 6 a 12 horas, caso a função renal esteja intacta. A excreção de fosfato pode ser aumentada por infusão salina, embora isso possa reduzir ainda mais a concentração sérica de cálcio por diluição. A hemodiálise é frequentemente indicada àqueles com hipocalcemia sintomática, em particular se a função renal está prejudicada.

Já o tratamento da hiperfosfatemia crônica consiste em diminuir a absorção de fosfato intestinal por meio de dieta com baixo teor de fosfato e uso de quelantes de fósforo. Em pacientes em diálise crônica, a restrição dietética de fosfato e o uso de quelantes de fosfato fazem reduzir a sua concentração sérica. Alternativas para os quelantes incluem acetato de cálcio, carbonato de cálcio, sevelâmer, carbonato de lantânio e sais contendo magnésio, que devem ser administrados várias vezes ao dia, junto às refeições, a fim de formar um complexo com o fosfato no trato gastrointestinal e limitar a sua absorção.

Figura 5.10 - Abordagem terapêutica na hiperfosfatemia



Legenda: Injúria Renal Aguda (IRA); paratormônio (PTH).

Fonte: elaborado pelos autores.

5.2.3 Hipofosfatemia

5.2.3.1 Definição

A diminuição dos níveis plasmáticos de fosfato pode refletir a sua deficiência, o que é teoricamente observado durante a diminuição prolongada de sua ingestão. No entanto, vários mecanismos de defesa contraem diminuição do fosfato plasmático resultante da baixa ingestão.

A prevalência relatada de hipofosfatemia varia amplamente, a depender da população de pacientes pesquisada e da concentração de fósforo sérico usada para definir hipofosfatemia. Até 5% dos hospitalizados podem apresentar baixas concentrações de fosfato no soro (menos de 2,5 mg/dL), embora tenham sido relatadas prevalências de mais de 30 a 50% em pacientes alcoólicos e aqueles com sepse grave ou trauma. A hipofosfatemia profunda (menos de 1 mg/dL), que pode levar a distúrbios e sintomas fisiológicos, é muito menos comum.

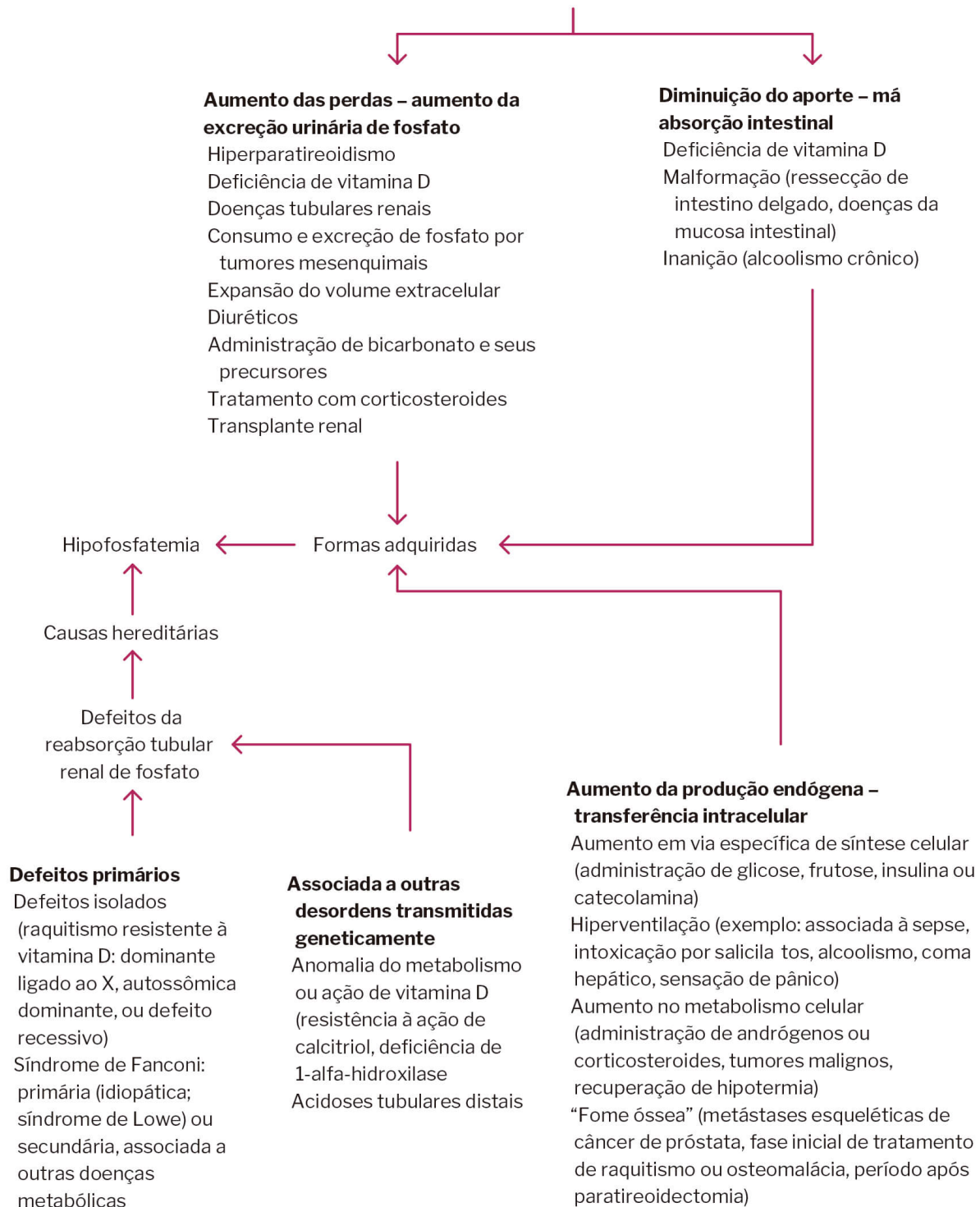
5.2.3.2 Causas de hipofosfatemia

Existem 4 mecanismos principais pelos quais a hipofosfatemia pode ocorrer:

- a) Redistribuição de fosfato do fluido extracelular em células;
- b) Diminuição da absorção intestinal de fosfato;
- c) Aumento da excreção urinária de fosfato;
- d) Remoção por terapias de substituição renal.

Figura 5.11 - Causas de hipofosfatemia

Causas de hipofosfatemia



Fonte: elaborado pelos autores.

a) Redistribuição interna

A estimulação da glicólise faz aumentar a formação de compostos de carboidratos fosforilados no fígado e no músculo esquelético. A fonte desse fosfato é o fosfato inorgânico no fluido extracelular; como resultado, as concentrações de fosfato sérico (e a excreção urinária de fosfato) caem rapidamente. Isso acontece em várias situações, como a realimentação em pacientes com jejum prolongado, pois ocorre aumento da secreção de insulina; na alcalose respiratória aguda, pois o aumento resultante no pH intracelular estimula a atividade da fosfofrutoquinase, que, por sua vez, estimula a glicólise; e na síndrome “da fome óssea”, que ocorre em submetidos à paratireoidectomia (para hiperparatireoidismo primário ou secundário) ou, raramente, à tireoidectomia (para hipertireoidismo).

b) Diminuição da absorção intestinal de fosfato

Os adultos normais estão em equilíbrio de fosfato, cuja ingestão dietética normalmente varia de 800 a 1.500 mg/dia, sendo, em geral, bem superior às perdas gastrintestinais, de forma que as variações na ingestão têm pouco efeito sobre a homeostase do fosfato. Há pouca regulação da absorção intestinal (embora o calcitriol, o metabólito mais ativo da vitamina D, tenha algum efeito estimulador). Aproximadamente 80% do fósforo dietético é absorvido no intestino delgado, e 150 a 200 mg/dia são secretados no cólon. As principais situações que levam à diminuição da absorção intestinal são ingestão inadequada, diarreia crônica, alguns medicamentos como antiácidos, particularmente aqueles que se baseiam em alumínio e magnésio, e a niacina.

c) Aumento da excreção urinária de fosfato

O aumento da excreção urinária de fosfato acontece como resultado de hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D e várias síndromes raras que causam desperdício de fosfato renal isolado. A síndrome de Fanconi é um comprometimento generalizado na função tubular proximal que causa perda urinária de fosfato, bem como outros compostos; em adultos, muitas vezes, se deve a mieloma múltiplo. Em crianças, a cistinose, a doença de Wilson e a

intolerância hereditária à frutose são as causas mais comuns da síndrome. Outros fatores que podem aumentar a excreção urinária de fosfato incluem diurese osmótica, diuréticos de atuação proximal, expansão aguda de volume, administração intravenosa de ferro e vários agentes quimioterapêuticos.

d) Remoção por terapias de substituição renal

A hipofosfatemia é observada em muitos pacientes que recebem terapia de reposição renal contínua, em grande parte pela remoção de fosfato com o desperdício de efluentes. Isso é particularmente problemático quando se utilizam prescrições de substituição renal agressivas que contenham altas taxas de fluxo de fluido de dialisato ou de substituição.

#IMPORTANTE

A hipofosfatemia é bastante comum em etilistas e pacientes em estado crítico.

Quadro 5.9 - Principais causas de hipofosfatemia

Redistribuição interna

Aumento da secreção de insulina, particularmente durante a realimentação

Alcalose respiratória aguda

Síndrome “da fome óssea”

Diminuição da absorção intestinal

Ingesta inadequada

Inibição da absorção de fosfato (por exemplo, antiácidos, aglutinantes de fosfatos, niacina)

Esteatorreia e diarreia crônica

Deficiência ou resistência de vitamina D

Aumento da excreção urinária

Hiperparatireoidismo primário e secundário

Deficiência ou resistência de vitamina D

Raquitismo hipofosfatêmico hereditário

Osteomalácia oncogênica

Síndrome de Fanconi

Outros: acetazolamida, tenofovir, ferro intravenoso, agentes quimioterapêuticos

Remoção por terapias de substituição renal

5.2.3.3 Quadro clínico

As manifestações da hipofosfatemia dependem da gravidade e da cronicidade da depleção de fosfato. A maioria dos pacientes sintomáticos tem uma concentração plasmática de fosfato abaixo de 1 mg/dL (0,32 mmol/L).

Os efeitos da hipofosfatemia podem ser categorizados naquelas que resultam de alterações no metabolismo mineral e nas devidas à depleção de adenosina trifosfato (ATP). A diminuição dos níveis intracelulares de ATP pode causar encefalopatia metabólica, contração miocárdica prejudicada, insuficiência respiratória por fraqueza do diafragma, miopatia proximal, disfagia e íleo.

A diminuição de fósforo pode ocasionar diminuição da reabsorção tubular distal de cálcio e magnésio e provocar aumento da reabsorção óssea, resultando em hipercalcúria. Esse aumento é induzido pela depleção de fosfato na síntese de calcitriol (1,25-diidroxitamina D). A hipofosfatemia prolongada pode levar a raquitismo e osteomalácia.

Os efeitos hematológicos de diminuição induzida pela hipofosfatemia nos níveis de ATP intracelular incluem maior predisposição à hemólise, diminuição na fagocitose e na quimiotaxia dos granulócitos, retração do coágulo e trombocitopenia defeituosa.

5.2.3.4 Achados laboratoriais

O primeiro passo na avaliação dos pacientes hipofosfatêmicos é examinar a excreção renal de fosfato em uma fração de excreção, o que diferencia aqueles com perda renal de fosfato daqueles com diminuição da ingestão e deslocamentos intracelulares de fósforo.

A excreção de fosfato deve ser medida por meio de uma coleta de urina de 24 horas ou pelo cálculo da fração de excreção de fosfato filtrado (FEPi), com base em uma amostra aleatória de urina, pela seguinte fórmula:

Fórmula 5.2 - Fração de excreção de fosfato filtrado

$$\frac{P_{i \text{ urinário}} \times Cr \text{ sérica}}{P_{i \text{ sérico}} \times Cr \text{ urinária}} \times 100$$

Em pacientes com hipofosfatemia, uma excreção de fosfato de urina de 24 horas < 100 mg ou FEPi < 5% indica excreção adequada de fosfato renal, o que sugere que a hipofosfatemia é causada por redistribuição interna (por exemplo, síndrome de realimentação, alcalose respiratória aguda) ou diminuição da absorção intestinal (como terapia antiácida crônica e esteatorreia).

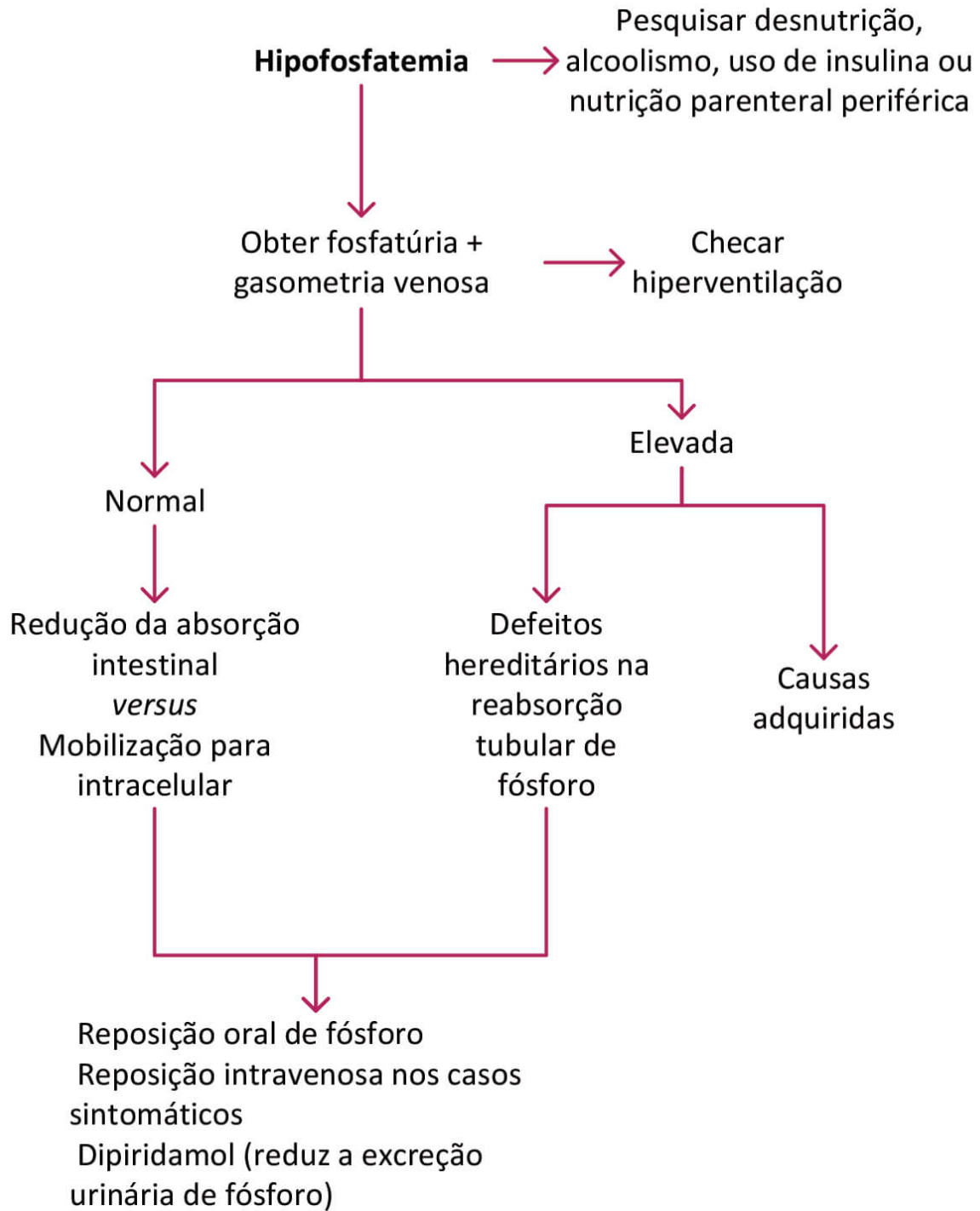
Uma excreção de fosfato de urina de 24 horas maior ou igual a 100 mg ou uma FEPi superior ou igual a 5% indica perda de fosfato renal, sugerindo que a hipofosfatemia é causada por hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D ou uma variedade de outras condições. Nesses casos, deve-se examinar a concentração sérica de cálcio, PTH e níveis de 25-hidroxivitamina D.

5.2.3.5 Tratamento

Em pacientes com hipofosfatemia e fosfato sérico inferior a 2 mg/dL, a literatura é controversa, porém alguns autores sugerem a reposição de fósforo, mesmo se o paciente for assintomático:

- a) Em pacientes assintomáticos com fosfato sérico < 2 mg/dL, reposição com fosfato oral;
- b) O tratamento de sintomáticos varia com a gravidade da hipofosfatemia. Caso o fosfato sérico seja inferior a 1 mg/dL, devemos realizar a reposição com fósforo intravenoso.

Figura 5.12 - Abordagem terapêutica na hipofosfatemia



Fonte: elaborado pelos autores.

Como se **manifestam** os **distúrbios** do **metabolismo** mineral?

O cálcio é um cátion predominantemente extracelular (8,5 a 10,5 mg/dL) no organismo, com 2 funções principais: conferir integridade fisiológica ao esqueleto e, no extracelular, atuar na transmissão neurológica, na contração muscular e na coagulação. Sua regulação envolve hormônios como paratormônio, vitamina D e calcitonina. A hipercalcemia ocorre quando o cálcio sérico é superior a 10,5 mg/dL, em geral por aumento da reabsorção óssea, como no hiperparatireoidismo ou na malignidade (juntos, 90% dos casos). A hipocalcemia ocorre quando o cálcio total < 8,5 mg/dL, oriunda de alterações, como agenesia, destruição e doença autoimune da paratireoide, hiperparatireoidismo secundário, deficiência de vitamina D, raquitismo e osteomalácia, hipomagnesemia, pancreatite aguda e lise tumoral maciça. Já o fósforo desempenha papel crucial na estrutura, na sinalização e no metabolismo celulares. A maior parte do fosfato no corpo está nos ossos, dentes e células internas, e menos de 1% circula no soro. A concentração sérica é mantida em uma faixa estreita sob a direção dos reguladores hormonais FGF23, PTH e calcitriol. Os rins desempenham o papel principal no controle da homeostase de fosfato extracelular. A hiperfosfatemia, caracterizada por fósforo > 5,5 mg/dL, deve-se à carga aguda de fósforo, ao deslocamento extracelular agudo de fosfato, à doença renal aguda ou crônica ou ao aumento primário na reabsorção de fosfato tubular. A hipofosfatemia, fósforo < 2,5 mg/dL, pode ocorrer por redistribuição de fosfato do fluido extracelular em células, diminuição da absorção intestinal,

aumento da excreção urinária e remoção por terapias de substituição renal, além de ser bastante comum em etilistas e pacientes em estado crítico.

LESÃO RENAL AGUDA - CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



O que é **lesão renal aguda**?

6.1 DEFINIÇÃO

A Injúria Renal Aguda (IRA), ou lesão renal aguda, é uma síndrome caracterizada pela queda abrupta da função renal (de horas ou dias) e, pelo menos em parte, reversível ao Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), ocasionando retenção de escórias do metabolismo nitrogenado, como ureia e creatinina, além de desregulação do volume extracelular e dos eletrólitos. A IRA pode ocorrer tanto em pacientes com função renal prévia normal (IRA clássica) quanto naqueles com doença renal prévia (insuficiência renal crônica agudizada). O termo Lesão Renal Aguda tem a intenção de destacar o potencial reversível da lesão. Clinicamente, também se divide a IRA em oligúrica (diurese < 500 mL/d) e não oligúrica (diurese > 500 mL/d).

As principais funções dos rins são excreção, manutenção do equilíbrio acidobásico e hidroeletrolítico e função endócrina (produção de eritropoetina e calcitriol). Dessas 3, as 2 primeiras são essencialmente afetadas na IRA. Logo, os sintomas da IRA são, em sua maior parte, decorrentes da perda dessas 2 funções.

A perda da função renal é detectada mais facilmente por meio da medida da creatinina sérica, que é usada para estimar o RFG. No entanto, 4 problemas estão relacionados ao uso da creatinina para a quantificação da IRA:

- a) A creatinina sérica não reflete de forma acurada o RFG em pacientes que não estejam em estado de equilíbrio, ou seja, em todos

os indivíduos com IRA. Nesses casos, a creatinina sérica pode estar baixa, apesar de uma queda importante do RFG, porque pode não ter havido tempo suficiente para o acúmulo de creatinina;

b) Após a diálise ser iniciada, não se pode estimar o RFG pelos níveis de creatinina, pois ela é removida durante a diálise;

c) Vários estudos epidemiológicos e ensaios clínicos usaram diferentes pontos de corte dos valores de creatinina para definição de IRA;

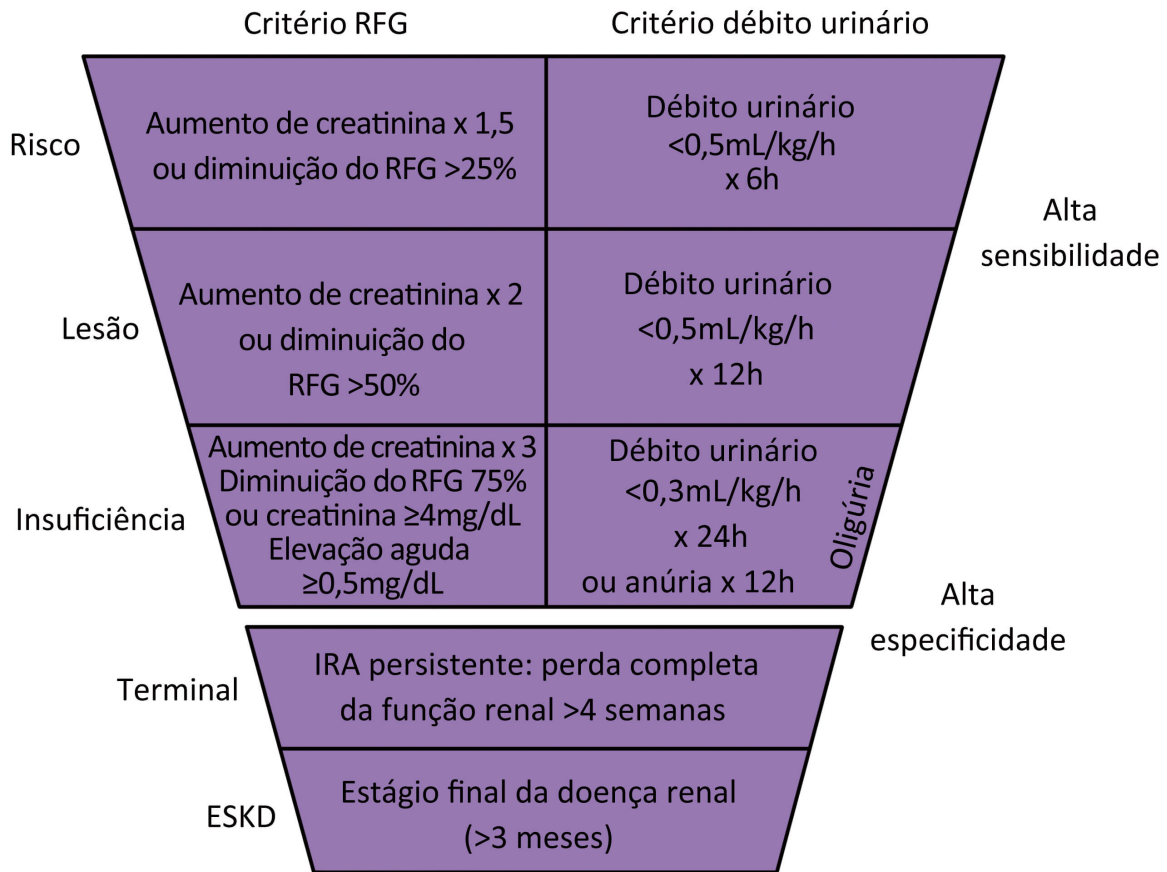
d) A creatinina é usada para estimar o RFG, e a maior causa da IRA é o acometimento tubular e vascular (e não glomerular).

Com o intuito de padronizar os critérios para o diagnóstico, a Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) criou o critério RIFLE, em 2001, o qual consiste em 3 graus de lesão renal (risco, injúria e falência), baseados tanto na elevação da creatinina sérica quanto no débito urinário, e em 2 medidas de resultados: perda (*loss*) e doença renal crônica terminal (*end-stage renal disease*). A definição de cada um dos estágios do RIFLE está descrita a seguir.

Quadro 6.1 - Definição dos estágios do RIFLE

Risco	Aumento em 1,5 vez na creatinina sérica, diminuição de 25% no RFG ou diurese < 0,5 mL/kg/h por 6 horas
Injúria (lesão)	Aumento em 2 vezes da creatinina sérica, redução do RFG em 50% ou diurese < 0,5 mL/kg/h por 12 horas
Falência (insuficiência)	Aumento em 3 vezes dos níveis de creatinina sérica, redução em 75% do RFG ou creatinina sérica \geq 4 mg/dL, com aumento agudo \geq 0,5 mg/dL; ou débito urinário < 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
Perda (loss)	Perda completa da função renal (ou seja, necessidade de diálise) por mais de 4 semanas
Doença renal crônica terminal (<i>end-stage renal disease</i>)	Perda completa da função renal (ou seja, necessidade de diálise) por mais de 3 meses

Figura 6.1 - Critério RIFLE para o diagnóstico de injúria renal aguda



Fonte: adaptado da *Insuficiência renal aguda em pacientes críticos*, 2016.

Posteriormente, foi proposta uma modificação do RIFLE, então surgiu um novo critério para definição e classificação da IRA, o critério da AKIN (Acute Kidney Injury Network), realizado em 2007, que a classifica em apenas 3 estágios, semelhantes aos 3 primeiros do RIFLE (risco, injúria e falência). Os 2 últimos critérios do RIFLE – L (perda) e (doença renal crônica terminal) – não foram incluídos no estadiamento da AKIN, e sim definidos como desfechos. Além disso, foi proposto o termo “injúria renal aguda” para representar todo o espectro de IRA. O termo “insuficiência renal aguda” tem sido substituído por “lesão renal aguda”, refletindo o reconhecimento de alterações discretas da creatinina, que não resultam na falência de órgãos, mas são de relevância clínica substancial e estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade. O termo “IRA” está agora reservado a pacientes graves, geralmente implicando a necessidade de terapia de substituição renal. No critério da AKIN, a IRA só deve

ser classificada após a correção do status volêmico do paciente e de possíveis causas obstrutivas da IRA.

Segundo a AKIN, a IRA é definida como aumento abrupto (dentro de 48 horas) da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL, ou aumento na concentração de creatinina superior a 50% em relação à creatinina basal ou oligúria de menos de 0,5 mL/kg/h por mais de 6 horas. Os 3 estágios de lesão renal propostos pela AKIN estão descritos no Quadro 6.2.

Quadro 6.2 - Estágios de lesão renal propostos pela Acute Kidney Injury Network

Estágio 1	Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento de 150 a 200% (1,5 a 2 vezes) em relação à creatinina de base e/ou diurese $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas
Estágio 2	Aumento da creatinina sérica em mais de 200 a 300% (> 2 a 3 vezes) em relação à creatinina de base e/ou diurese $< 0,5$ mL/kg/h por 12 horas
Estágio 3	Aumento da creatinina sérica maior que 300% (> 3 vezes) em relação à creatinina de base, ou creatinina de base ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dL e/ou diurese $< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

Figura 6.2 - Critério Acute Kidney Injury Network para a classificação da injúria renal aguda

1	<p>↑ creatinina $\geq 0,3$mg/dL ou ↑ 150 a 200% (1,5 a 2x) em relação à creatinina de base</p>	<p>Diurese $< 0,5$ mL/kg/h por > 6 horas</p>
2	<p>↑ creatinina > 200 a 300% (> 2 a 3x) em relação à creatinina de base</p>	<p>Diurese $< 0,5$ mL/kg/h por ≥ 12 horas</p>
3	<p>↑ creatinina $> 300\%$ ($> 3x$) em relação à creatinina de base, ou Cr ≥ 4mg/dL (com $\uparrow 0,5$mg/dL)</p>	<p>Diurese $< 0,3$ mL/kg/h por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas</p>

Os critérios clássicos de RIFLE são Risco, Injúria, Falência, Loss (perda) e End-stage (doença renal crônica terminal).

A aplicabilidade clínica desses critérios permanece incerta, apesar de muitos estudos clínicos terem demonstrado boa correlação do RIFLE e do AKIN com desfechos como mortalidade e dependência de diálise. Provavelmente, a grande importância desses critérios é permitir o diagnóstico e o tratamento mais precoces da IRA (ainda no estágio R do RIFLE e 1 do AKIN) e, dessa forma, talvez reduzir a morbimortalidade da patologia. Além disso, a utilização desses critérios permite a padronização de ensaios clínicos, o que facilita a avaliação de resultados terapêuticos e fatores prognósticos. No entanto, tais critérios ainda não são ideais para diagnóstico e estadiamento da IRA e, provavelmente, no futuro serão substituídos por biomarcadores mais sensíveis e específicos de lesão renal aguda.

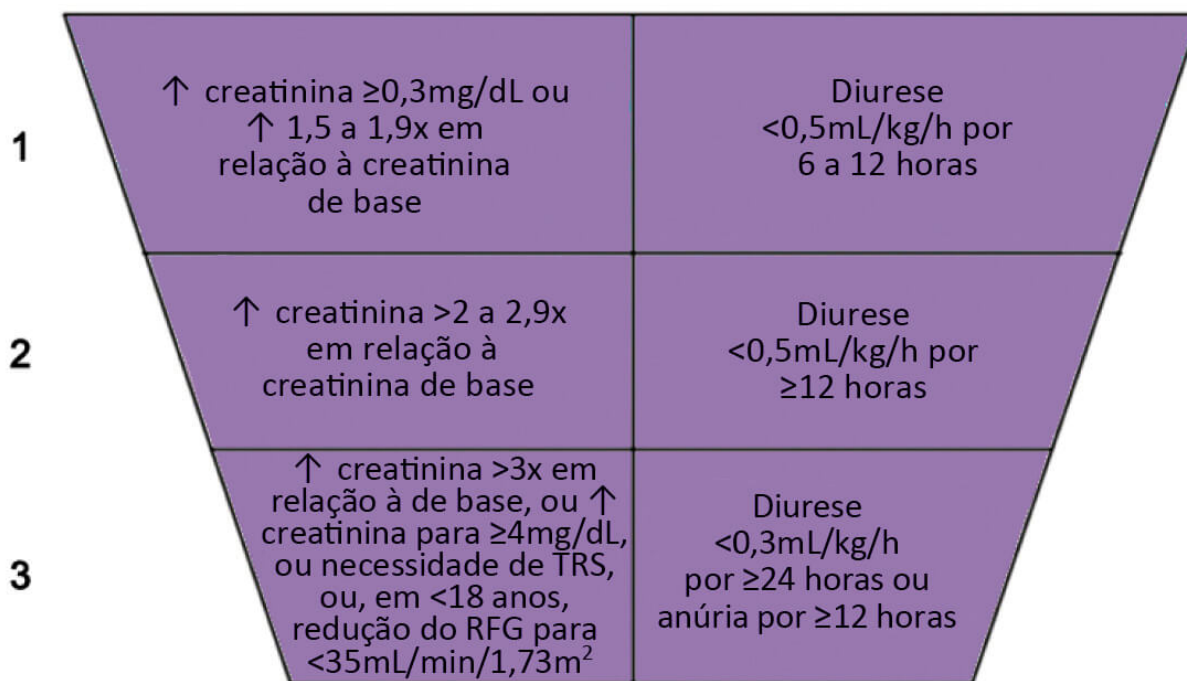
Recentemente, o grupo do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) propôs uma nova definição consensual para a IRA, que mescla o RIFLE e o AKIN, com o intuito de padronizar a definição e a

classificação da IRA. Segundo o KDIGO, a IRA é definida como aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em até 48 horas; ou aumento da creatinina sérica $\geq 1,5$ vez a creatinina basal em até 7 dias; ou débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por 6 horas. Os 3 estágios da IRA propostos pelo KDIGO estão descritos no Quadro 6.3.

Quadro 6.3 - Estágios da injúria renal aguda propostos pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Estágio 1	Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento da creatinina sérica de 1,5 a 1,9 vez em relação à creatinina de base e/ou à diurese $< 0,5$ mL/kg/h por 6 a 12 horas
Estágio 2	Aumento da creatinina sérica de 2 a 2,9 vezes em relação à creatinina de base e/ou diurese $< 0,5$ mL/kg/h por 12 ou mais horas
Estágio 3	Aumento da creatinina sérica maior que 3 vezes em relação à creatinina de base, aumento da creatinina sérica para ≥ 4 mg/dL, necessidade de terapia de substituição renal, em pacientes com menos de 18 anos, redução do RFG para menos de 35 mL/min/1,73 m ² e/ou diurese $< 0,3$ mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

Figura 6.3 - Critério Kidney Disease: Improving Global Outcomes para o estadiamento da injúria renal aguda



Quadro 6.4 - Comparações entre as classificações

	Critérios de creatinina no soro			Critérios de diurese
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
Definições	Aumento da creatinina sérica de > 50% a desenvolver ao longo de 7 dias	Aumento da creatinina sérica de 0,3 mg/dL ou > 50% a desenvolver ao longo de < 48 horas	Aumento da creatinina no soro de 0,3 mg/dL, a desenvolver ao longo de 48 horas ou > 50% em desenvolviment o durante 7 dias	Produção de urina < 0,5 mg/kg/h por tempo ≥ 6 horas

	Critérios de creatinina no soro			Critérios de diurese	
	RIFLE	AKIN	KDIGO		
	RIFLE – <i>risk</i> /AKIN estágio 1/KDIGO estágio 1	Aumento da creatinina sérica > 50%	Aumento da creatinina no soro de 0,3 mg/dL ou > 50%	Aumento da creatinina no soro de 0,3 mg/dL ou > 50%	Produção de urina < 0,5 mg/kg/h por tempo ≥ 6 horas
	RIFLE – <i>injury</i> /AKIN estágio 2/KDIGO estágio 2	Aumento da creatinina sérica > 100%	Aumento da creatinina sérica > 100%	Aumento da creatinina sérica > 100%	Produção de urina < 0,5 mg/kg/h por tempo ≥ 12 horas
Classificação	RIFLE – <i>failure</i> /AKIN estágio 3/KDIGO estágio 3	Aumento da creatinina sérica > 200% ou creatinina de base ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de 0,5 mg/dL	Aumento da creatinina sérica > 200% ou creatinina de base ≥ 4 mg/dL com aumento agudo de 0,5 mg/dL	Aumento da creatinina sérica > 200% ou Cr ≥ 4 mg/dL	Produção de urina < 0,3 mg/kg/h por tempo ≥ 24 horas ou anúria por tempo ≥ 12 horas
	RIFLE – <i>loss</i>	Necessidade de terapia de substituição renal por mais de 4 semanas	-	-	-
	RIFLE – <i>end-stage renal disease</i>	Necessidade de terapia de substituição renal por mais de 3 meses	-	-	-

Em indivíduos com IRA, algumas características são possíveis, não obrigatoriamente todas:

- a) Oligúria (< 500 mL/24 horas): ocorre em cerca de 50% dos pacientes;
- b) Perda de capacidade de diluir e concentrar a urina;
- c) Perda de capacidade de regular o equilíbrio acidobásico;
- d) Dificuldade de manter o balanço dos níveis de potássio, sódio, magnésio, cálcio e fósforo.

Os critérios KDIGO diferem da classificação RIFLE, pois o KDIGO utiliza apenas alterações na creatinina sérica e produção de urina, não alterações no RFG para estadiamento, com a exceção de crianças menores de 18 anos, para quem uma diminuição aguda no RFG para < 35 mL/min/1,73 m² está incluída nos critérios para o estágio 3 AKIN.

A IRA é definida pelo aumento da creatinina sérica ou pela redução da diurese.

6.2 AVALIAÇÃO DO RISCO

O rim é um órgão bastante resistente, capaz de tolerar exposição a diversos insultos sem sofrer alterações funcionais ou estruturais significativas. Por isso, alterações agudas da função renal frequentemente indicam um desarranjo sistêmico grave e predizem mau prognóstico. O risco de desenvolvimento da IRA pode ser aumentado pela exposição a fatores que a causam ou pela presença de fatores que aumentam a suscetibilidade a ela, os quais incluem desidratação, comorbidades agudas ou crônicas e algumas características demográficas (raça negra, sexo feminino). É a interação entre a suscetibilidade e o tipo e a intensidade de exposição a insultos que determina o risco de IRA. O Quadro 6.5 resume os fatores de exposição e de suscetibilidade ao risco de desenvolvimento.

Quadro 6.5 - Fatores de exposição e suscetibilidade ao risco de desenvolvimento da injúria renal aguda

Exposição

Sepse

Doença crítica

Choque circulatório

Queimadura

Trauma

Cirurgia cardíaca

Cirurgia de grande porte não cardíaca

Drogas nefrotóxicas

Radiocontrastes iodados

Plantas e animais venenosos

Suscetibilidade

Desidratação ou depleção volêmica

Idade avançada

Sexo feminino

Raça negra

Doença renal crônica

Doenças crônicas (coração, pulmão, fígado)

Diabetes mellitus

Neoplasia maligna

Anemia

A IRA complica cerca de 5% das internações hospitalares e 30% das admissões em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Quando casos leves são incluídos, a mortalidade é próxima de 20%; porém, quando os pacientes apresentam quadros clínicos mais graves, como creatinina ≥ 3 mg/dL, oligúria persistente ou necessidade de terapia dialítica, a taxa de mortalidade varia de 40 a 50%, sendo, em UTI, de 50 a 70%.

#IMPORTANTE

Os principais fatores de risco para IRA são sepse, choque circulatório, queimadura, cirurgia de grande porte não cardíaca, radiocontrastes iodados, desidratação, idade avançada, sexo feminino, raça negra e *diabetes mellitus*.

Infelizmente, a mortalidade em decorrência da IRA não tem se modificado nos últimos 50 anos, apesar do grande desenvolvimento tecnológico, provavelmente devido à mudança do perfil epidemiológico dos pacientes com a doença. Hoje há nítido predomínio de idosos, com doenças crônicas associadas e quadros clínicos graves, muitas vezes com insuficiência de múltiplos órgãos. Soma-se a isso o fato de que se implementaram técnicas diagnósticas e terapêuticas cada vez mais agressivas, causando o aumento no uso de medicamentos nefrotóxicos, inexistentes há algumas décadas, como imunossupressores, Anti-Inflamatórios Não Hormonais (AINHs), antibióticos, antifúngicos e antivirais.

Quadro 6.6 - Mortalidade, levando em conta a etiologia da injúria renal aguda

65 a 85%	Relacionada a sepse grave/choque séptico
60%	Após trauma ou relacionada a cirurgia
30%	Relacionada a toxinas
15%	Causas obstétricas

Dos que sobrevivem, cerca de 5% não recuperam a função renal e necessitam de diálise permanentemente. Outros 5% apresentam recuperação parcial e evoluem em meses para insuficiência renal crônica.

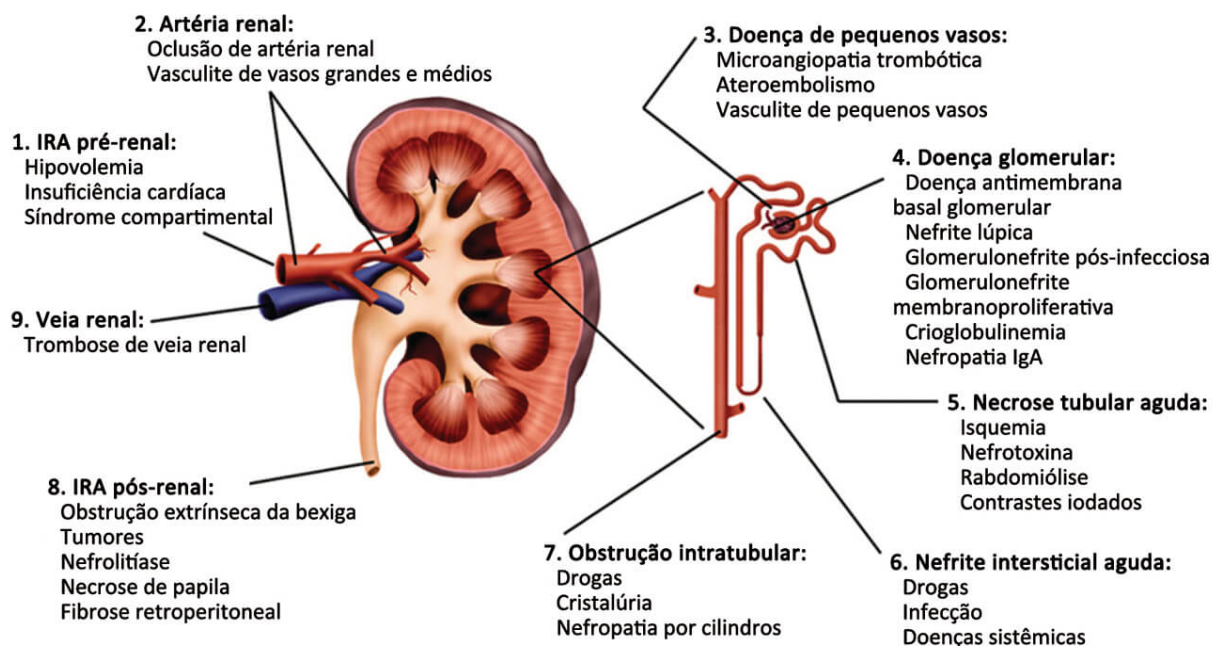
6.3 ETIOLOGIA

A IRA pode ser secundária a causas diversas, e a abordagem diagnóstica deve ser realizada de forma sistêmica, para que não sejam negligenciados fatores múltiplos que estejam contribuindo, de modo concomitante, para a IRA. A classificação tradicional a divide em 3 grandes grupos, de acordo com o mecanismo básico de lesão renal.

Quadro 6.7 - Classificação da injúria renal aguda

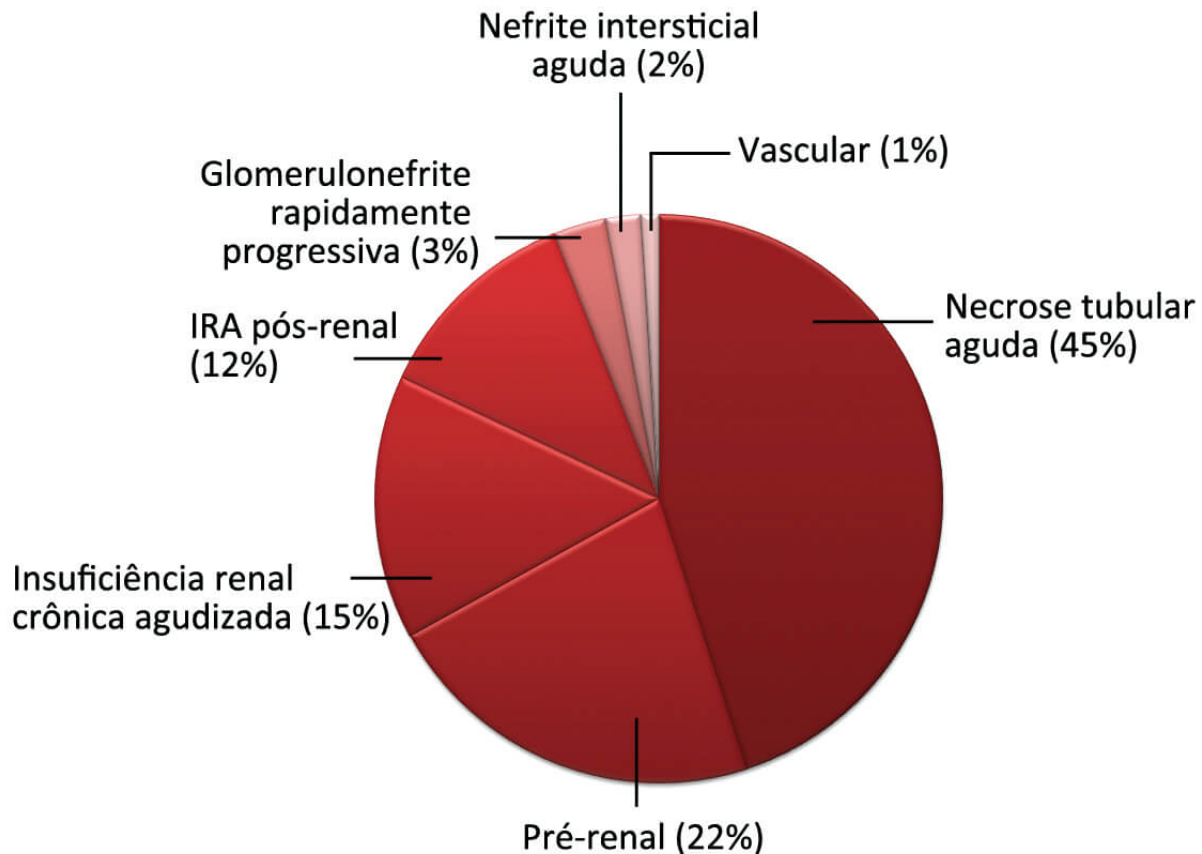
IRA pré-renal	É secundária à hipoperfusão renal. Nela, a integridade do parênquima renal ainda está mantida (ocorre em 55 a 60% dos casos). Pode ser secundária à hipovolemia ou à redução do volume circulante efetivo ;é a causa mais comum de IRA intra-hospitalar
IRA renal ou intrínseca	Pode ter origem isquêmica ou nefrotóxica, e há dano tissular renal (ocorre em 35 a 40%). Deve ser considerada de acordo com os diferentes compartimentos renais afetados – vascular, glomerular, tubular e intersticial (Figura 6.4). A oclusão de um grande vaso renal, arterial ou venoso também pode ser considerada no diagnóstico diferencial. De forma semelhante, a doença de pequenos vasos renais também pode ser causa de IRA renal (por exemplo, vasculite, microangiopatia trombótica, hipertensão maligna, eclâmpsia, esclerodermia). Adicionalmente, todas as causas de glomerulonefrite (GN) aguda, bem como de nefrite intersticial aguda e de obstrução intratubular, podem resultar em IRA. No ambiente intra-hospitalar, a Necrose Tubular Aguda (NTA) corresponde à principal causa de IRA renal (Figura 6.5)
IRA pós-renal	Há obstrução aguda do trato urinário (ocorre em < 5%). É geralmente diagnosticada pela presença de hidronefrose na ultrassonografia de rins e vias urinárias ou na tomografia

Figura 6.4 - A injúria renal aguda pode ser classificada como pré-renal, renal e pós-renal; as causas renais são subdivididas de acordo com a região anatômica renal afetada (vascular, glomerular, tubular e intersticial)



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Figura 6.5 - Causas de injúria renal aguda no ambiente intra-hospitalar



Fonte: elaborado pelos autores.

Devido às múltiplas possíveis causas da IRA, a avaliação etiológica deve incluir história clínica e exame físico cuidadosos, além de exames laboratoriais e de imagem. O fluxograma a seguir resume a investigação etiológica da IRA, de forma prática e objetiva (Figura 6.6).

Figura 6.6 - Investigação etiológica da injúria renal aguda

Fonte: elaborado pelos autores.

6.3.1 IRA pré-renal

A IRA pré-renal, consequência da hipoperfusão renal, é o tipo mais comum de IRA e corresponde a cerca de 55 a 60% dos casos. A principal característica dessa forma é ser reversível, caso o fluxo sanguíneo renal seja restaurado. O quadro de hipoperfusão renal pode levar à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que leva à vasoconstrição da arteríola eferente e à vasodilatação da

aferente, com redução consequente do filtrado glomerular. As causas mais comuns de IRA pré-renal incluem hipovolemia, estados de choque, insuficiência cardíaca e cirrose hepática (Quadro 6.8).

A IRA pré-renal é o tipo mais comum, causada comumente por hipovolemia, estados de choque, insuficiência cardíaca e cirrose hepática.

Quadro 6.8 - Causas de injúria renal aguda pré-renal

Redução do volume intravascular

Perdas renais: diurese osmótica, diabetes insipidus, insuficiência adrenal

Perdas gastrintestinais: vômitos, aspiração nasogástrica, diarreia

Perdas insensíveis superiores à ingestão de líquidos: idosos, hipertermia, queimados

Hemorragias: traumáticas, cirúrgicas, gastrintestinais, pós-parto

Redução do débito cardíaco

Infarto agudo do miocárdio, arritmias, hipertensão arterial maligna, tamponamento cardíaco, miocardiopatias, disfunções valvares, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, ventilação assistida com pressão positiva

Redução do volume arterial efetivo e/ou redução do fluxo plasmático renal

Insuficiência cardíaca congestiva

Hipoalbuminemia: insuficiência hepática, síndrome nefrótica, desnutrição

Perdas para o terceiro espaço: peritonites, pancreatites, queimados, síndrome do esmagamento

Vasodilatação sistêmica: sepse, síndrome hepatorenal

Secundário a agentes externos: inibidores do sistema renina-angiotensina

Convém lembrar que a IRA pré-renal ocorre por redução do volume intravascular, redução do débito cardíaco, redução do volume arterial efetivo e/ou redução do fluxo plasmático renal.

6.3.1.1 Fisiopatologia

Normalmente, os rins filtram, por dia, uma enorme quantidade de plasma, equivalente a mais de 30 vezes o volume plasmático (aproximadamente 120 L). Para que essa tarefa seja cumprida, é necessário que 25% do débito cardíaco sejam destinados aos rins, que representam apenas 5% da massa corpórea. Apesar das enormes proporções dessa perfusão e filtração, os rins conseguem, por um delicado trabalho de ajuste fino de excreção de sódio e água, manter rigorosamente constante o volume extracelular. Normalmente, esse ajuste envolve uma parcela tão pequena da carga filtrada de sódio (< 1%) que o túbulo coletor é perfeitamente capaz de realizar essa tarefa, sem necessidade de intervenção de outros segmentos do néfron. Em outras palavras, a fração de excreção de sódio ($FENa\% = \text{carga excretada/carga filtrada} \times 100$) é muito baixa, inferior a 1% em condições normais. Em condições de depleção de volume extracelular, muda a lógica do funcionamento renal. A prioridade passa a ser a conservação de sódio a qualquer custo. Todos os segmentos do néfron são envolvidos nesse esforço. A $FENa$ cai a quase zero.

$FENa\% = \text{carga excretada/carga filtrada} \times 100$, com resultado inferior a 1% em condições normais.

Os vasos renais possuem um mecanismo de autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular. Quando há redução da pressão arterial, ocorre a dilatação das arteríolas aferentes renais, o

que reduz a resistência vascular renal, com consequente manutenção da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e do fluxo sanguíneo renal. Esse mecanismo é capaz de manter a perfusão sanguínea renal até uma pressão arterial sistólica de 80 mmHg. Quando essa pressão cai abaixo desse limite, o mecanismo de autorregulação renal não é mais capaz de manter o fluxo sanguíneo renal e a perfusão cai, predispondo à isquemia e à IRA pré-renal. Se a isquemia for mantida, a lesão renal poderá se agravar e resultar em NTA. Em algumas situações, como na idade avançada e na doença renal crônica, esse mecanismo de autorregulação é anormal, de forma que reduções mais sutis na pressão arterial já possam resultar em isquemia renal.

O mecanismo de vasodilatação das arteríolas aferentes renais depende do estímulo direto de barorreceptores de estiramento da musculatura lisa dessas artérias (reflexo miogênico) e da liberação intrarrenal de vasodilatadores endógenos que agem predominantemente na arteríola aferente, como prostaglandina E₂, óxido nítrico e sistema caliceína-cinina. As prostaglandinas renais são, principalmente, vasodilatadores. Sob condições basais, não têm papel significativo na regulação da perfusão renal. No entanto, no cenário de hipotensão e redução da perfusão renal e de vasoconstrição estimulada pela angiotensina II, norepinefrina, vasopressina ou endotelina, a síntese de prostaglandina é aumentada para manter a perfusão renal e minimizar a isquemia. A TFG pode ainda ser regulada, de forma independente do fluxo sanguíneo renal, por ação da angiotensina II, um potente vasoconstritor da arteríola eferente, que, por meio desse efeito, promove aumento da pressão de filtração glomerular, contribuindo para a manutenção da TFG. Por isso, o uso de medicamentos, como os AINHs, que inibem a formação de prostaglandinas, os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) e os Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II (ARAs II), prejudica a autorregulação do fluxo sanguíneo renal e a TFG, bem como predispõe à lesão renal aguda.

Os AINHs, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os antagonistas dos receptores de angiotensina II são drogas que predispõem a lesão renal, por prejudicarem a autorregulação de fluxo renal (via PGE2, NO etc.).

A redução do volume circulante efetivo é um forte estímulo não só para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema adrenérgico, mas também para liberação do ADH (hormônio antidiurético ou vasopressina). A angiotensina II, as catecolaminas e a vasopressina agem promovendo a vasoconstrição periférica, de modo a desviar o fluxo sanguíneo para os órgãos “nobres” (coração, pulmão, cérebro, fígado e rim). Quando o estímulo é intenso, a vasoconstrição acomete também os vasos renais, contribuindo para a isquemia renal.

Com o objetivo da manutenção hidrossalina, a angiotensina II aumenta a reabsorção de sódio e água pelo néfron proximal; a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e água no néfron distal; a vasopressina aumenta a reabsorção de água livre no mesmo néfron. Conseqüentemente, a urina na IRA pré-renal é hiperconcentrada, pobre em sódio e em quantidade reduzida (oligúria).

Alguns achados dessa fase da IRA estão descritos a seguir:

- a) Fluxo urinário reduzido a menos de 500 mL/d;
- b) Concentração urinária de sódio muito baixa (< 20 mEq/L);
- c) FENa muito baixa (< 1%);
- d) Osmolalidade urinária elevada (> 500 mOsm/kg).

A identificação rápida e a correção imediata do distúrbio pré-renal frequentemente melhoram rapidamente a função renal. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental, levando um papel potencial para novos marcadores no caso da lesão renal aguda.

Convém guardar a informação de que a IRA pré-renal apresenta oligúria (< 400 mL/d), concentração urinária de sódio baixa (< 20 mEq/L), FENa muito baixa (< 1%) e osmolalidade urinária elevada (> 500 mOsm/kg).

6.3.2 IRA renal ou intrínseca

Na IRA renal, ou intrínseca, que ocorre em 35 a 40%, há dano tissular renal. Conforme descrito, a IRA renal deve ser considerada de acordo com os diferentes compartimentos renais afetados – vascular, glomerular, tubular e intersticial (Figura 6.4). A NTA corresponde à principal causa de IRA renal no ambiente intra-hospitalar (Figura 6.5), por isso será estudada com mais detalhes neste capítulo.

A doença renal intrínseca que mais comumente acarreta IRA é a Necrose Tubular Aguda (NTA).

6.3.2.1 Fisiopatologia

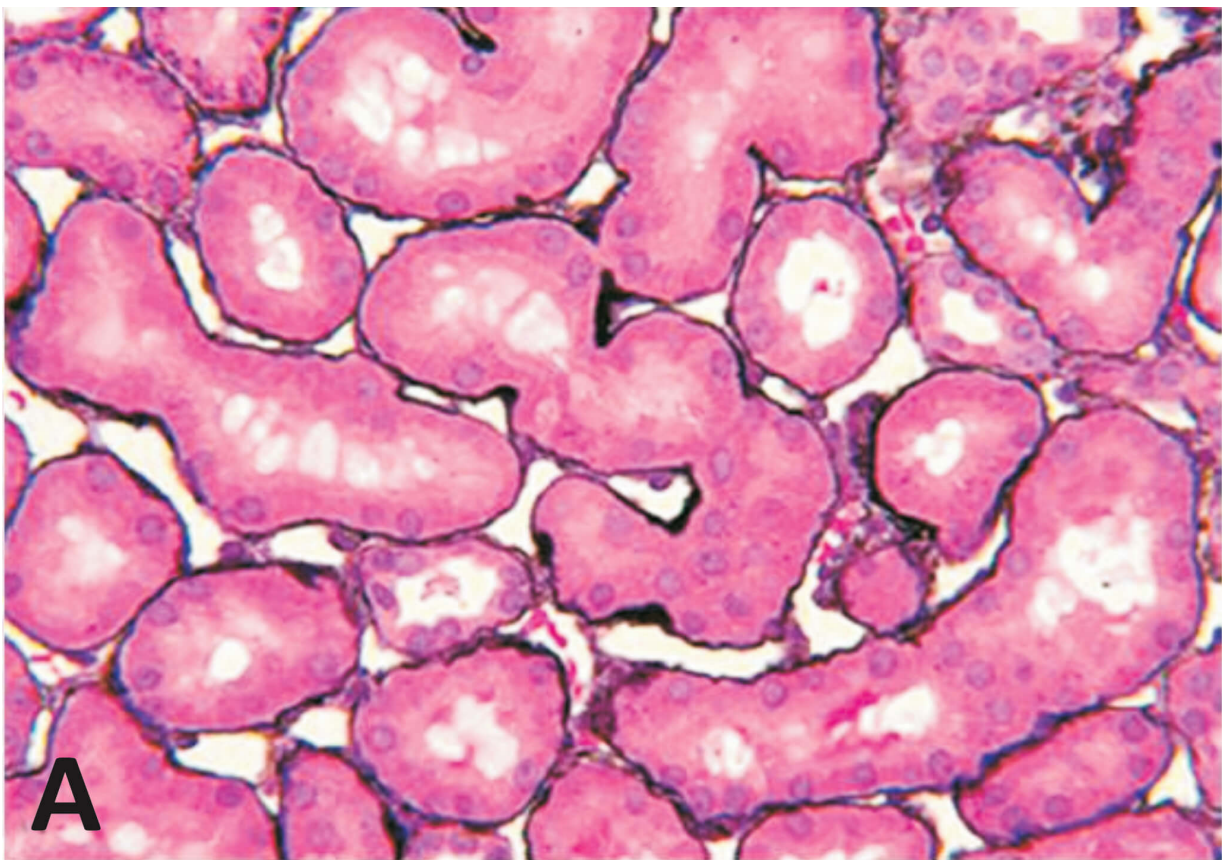
Há condições clínicas em que há maior risco de desenvolvimento da NTA e que incluem pós-operatório de cirurgia vascular e cirurgia cardíaca, queimaduras extensas, pancreatite, sepse e doença hepática crônica. A maioria dos casos de NTA adquirida no hospital se deve à lesão isquêmica ou nefrotóxica. Em UTI, 2 terços dos casos são decorrentes de uma combinação entre redução da perfusão renal, sepse e agentes nefrotóxicos. A febre pode exacerbar a NTA por aumentar o metabolismo basal tubular renal.

Riscos para o desenvolvimento de NTA incluem pós-operatório de cirurgia vascular e cirurgia cardíaca, queimaduras extensas, pancreatite, sepse e doença hepática crônica.

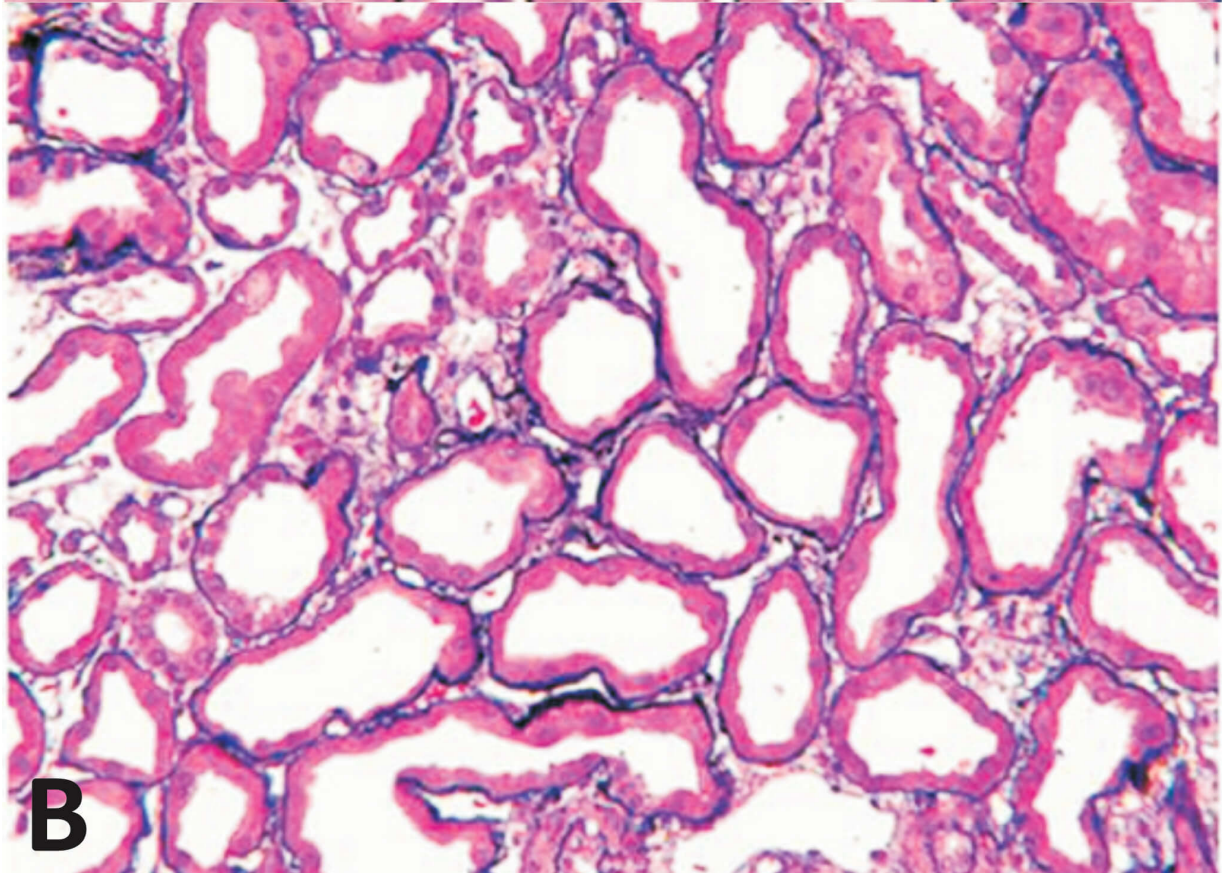
O curso típico da NTA não complicada é a recuperação da IRA em 2 a 3 semanas. No entanto, quando há agentes lesivos superpostos, esse padrão de recuperação frequentemente é alterado, resultando em maior duração da IRA.

A histologia típica da NTA, na biópsia renal, inclui vacuolização e perda da borda “em escova” das células tubulares proximais. O destacamento das células tubulares afetadas para o lúmen tubular leva à formação de cilindros granulados que podem causar obstrução tubular, manifestada por dilatação tubular (Figura 6.7).

Figura 6.7 - Patologia renal na necrose tubular aguda



A



B

Legenda: (A) túbulos renais corticais normais; (B) histologia – achatamento do epitélio tubular, áreas de desnudamento da membrana tubular e presença de debris intratubulares.

A recuperação da NTA requer a restauração do número de células tubulares e a cobertura das áreas desnudas da membrana basal tubular. De acordo com as evidências atuais, a restauração do epitélio tubular provavelmente é decorrente da diferenciação e da proliferação das células tubulares sobreviventes ao processo de lesão tubular. Após a proliferação das células tubulares, as células desdiferenciadas migram para as áreas desnudas da membrana basal do epitélio tubular, prendem-se à membrana basal e se diferenciam em células epiteliais tubulares maduras.

A maioria dos casos de NTA sucede um período de IRA pré-renal, no qual a isquemia/hipoperfusão renal não foi corrigida, enquanto a lesão tubular ainda era reversível. Todavia, alguns casos de IRA renal não sucedem uma fase de IRA pré-renal; isso ocorre porque a instalação da hipoperfusão renal foi tão rápida e grave que não houve tempo para a fase pré-renal, ou porque o fator etiológico é outro que não hipoperfusão – como no caso das peçonhas, que ocasionam efeito tóxico direto sobre os rins (Quadro 6.9).

Enquanto na IRA pré-renal há aumento desproporcional de ureia (devido à intensa absorção proximal de ureia) em relação à creatinina, na IRA renal se observa que essa desproporção desaparece. São achados urinários da IRA renal:

- a) Concentração de sódio urinário muito alta (> 40 mEq/L), chegando a aproximar-se dos níveis normalmente encontrados no plasma;
- b) Osmolalidade urinária muito próxima à do plasma (< 250 mOsm/kg);
- c) FENa $> 1\%$.

Na IRA renal, a concentração urinária de sódio é muito alta (> 40 mEq/L), e a osmolalidade urinária é próxima da do plasma (< 250 mOsm/kg), com FENa $> 1\%$, ou seja, o néfron foi lesado e não consegue concentrar a urina corretamente. Esses resultados indicam que os néfrons deixaram de desempenhar adequadamente suas funções: não estão ávidos por sódio e não conseguem concentrar a urina. Uma vez instalada, a IRA renal não pode mais ser revertida

rapidamente, mesmo que seja corrigido o distúrbio que a ocasionou. A recuperação do RFG e do fluxo urinário só ocorre após um período, que pode ser de dias ou semanas, quando o tecido renal se recupera espontaneamente.

Na IRA renal não oligúrica, a retenção de ureia e creatinina e a composição da urina são semelhantes às encontradas na IRA renal oligúrica, sendo a única diferença o fluxo urinário.

Nem todos os casos de IRA são decorrentes de hipoperfusão renal. Vários compostos químicos podem causar queda abrupta do RFG, promovendo diretamente a vasoconstrição renal (efeito observado com contrastes radiológicos e ciclosporina), com consequente redução do fluxo sanguíneo renal. Outros compostos promovem lesão tubular por agressão tóxica direta, causando destruição celular semelhante à provocada por isquemia prolongada. É importante notar que, independentemente do mecanismo de ação, o rim é particularmente sensível a agentes tóxicos, especialmente os de ação direta.

Há algumas razões básicas para essa vulnerabilidade:

- a) O rim recebe 25% do débito cardíaco, ficando exposto rápida e diretamente a qualquer agente tóxico circulante;
- b) O rim concentra o filtrado glomerular, aumentando o potencial tóxico de qualquer agente.

Quadro 6.9 - Causas de injúria renal aguda renal ou intrínseca

Necrose tubular aguda

Isquemia secundária a hipoperfusão renal

Toxinas e medicamentos: aminoglicosídeos, antifúngicos (anfotericina), imunossupressores (ciclosporina, metotrexato), antivirais (aciclovir), quimioterápicos (cisplatina), venenos (paraquat, peçonhas), contrastes radiológicos, endotoxinas bacterianas, solventes orgânicos (etilenoglicol)

Toxinas endógenas: rabdomiólise, hemólise (reação transfusional, malária, deficiência de G6PD, anemias microangiopáticas), hiperuricemia (síndrome de lise tumoral), cadeias leves (mieloma)

Nefrite intersticial aguda

Medicamentos: penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, sulfonamidas, diuréticos, AINHs

Doenças autoimunes: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), síndrome de Sjögren, uveíte-nefrite intersticial, doença mista do tecido conjuntivo

Infecções: pielonefrites

Infiltrações: linfomas, leucemias, sarcoidose, rejeição celular aguda pós-transplantes

Doenças vasculares

Inflamatórias (vasculites): GN necrosante pauci-imune, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, doença do soro

Microangiopáticas: Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), síndrome HELLP, hipertensão arterial maligna, esclerodermia, doença aterotrombótica (embolização de colesterol)

Macrovasculares: estenose de artérias renais, aneurismas, displasias

Glomerulopatias

Pós-infecciosas: GN difusa aguda pós-estreptocócica, endocardite, vírus, abscessos sistêmicos, *shunts*

GNs membranoproliferativas

GNs rapidamente progressivas: idiopática, LES, Wegener, poliarterite nodosa, Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, SHU, esclerodermia

Figura 6.8 - Agentes nefrotóxicos comuns que levam à injúria renal aguda

Fonte: elaborado pelos autores.

A IRA renal apresenta diversas causas, conforme a região atingida: tubular (isquemia, anfotericina, AINHs, contrastes radiológicos, rabdomiólise); intersticial (penicilinas, sulfonamidas, AINHs, lúpus eritematoso sistêmico, Sjögren, pielonefrite, sarcoidose); vascular (vasculites, microangiopatias, estenose artéria renal); glomerular (difusa pós-estreptocócica, membranoproliferativa etc.).

A IRA causada por medicações como metotrexato, aciclovir, sulfadiazina, indinavir, catárticos contendo fosfato de cálcio e triantereno ocorre por precipitação de cristais que obstruem o lúmen tubular. A nefropatia por cristais induzida por medicamentos é tipicamente observada no contexto de uma doença renal crônica subjacente ou depleção de volume, ou, ainda, após a administração de altas doses dessas medicações. Seu tratamento inicia-se com a suspensão imediata da droga e correção de depleção de volume para evitar mais deposição tubular.

6.3.3 IRA pós-renal

Em todos os casos de IRA, deve-se cogitar a possibilidade de IRA pós-renal ou obstrutiva. Feito o pronto diagnóstico, a desobstrução apropriada das vias urinárias pode resultar em melhora ou recuperação completa da função renal.

A obstrução extrarrenal das vias urinárias em qualquer nível (pelve renal, ureteres, bexiga ou uretra) pode levar à IRA pós-renal. Ela pode ser parcial ou total, unilateral ou bilateral, que provoca anúria. A uropatia obstrutiva é comum em idosos com doenças prostáticas ou em pacientes com tumores pélvicos avançados.

6.3.3.1 Fisiopatologia

Para ocorrer IRA pós-renal, é necessário haver obstrução entre o meato uretral externo e o trígono vesical, ou obstrução ureteral bilateral, ou então obstrução ureteral unilateral em portador de rim

único funcionante (ou com algum grau prévio de insuficiência renal).

As causas mais frequentes de IRA pós-renal são (Quadro 6.10): doença prostática (hiperplasia benigna, câncer ou infecções), bexiga neurogênica ou terapia com drogas anticolinérgicas. Com menos frequência, há obstruções por coágulos, cálculos e invasão ureteral por neoplasias.

#IMPORTANTE

São as causas mais frequentes de IRA pós-renal: doença prostática (hiperplasia benigna, câncer ou infecções), bexiga neurogênica, terapia com drogas anticolinérgicas, cálculos e invasão ureteral por neoplasias.

A obstrução acarreta elevação da pressão hidrostática da via urinária, que se transmite aos túbulos e espaço de Bowman, levando, em última análise, à anulação da pressão efetiva de ultrafiltração e à cessação do processo de filtração glomerular. Após 1 ou 2 dias de obstrução, outros mecanismos, como a produção local de vasoconstritores, entram em ação, contribuindo para manter baixo o RFG.

É importante corrigir a obstrução o mais rápido possível, para impedir que lesões definitivas se estabeleçam no parênquima renal. Em pacientes com obstrução completa até uma semana, a recuperação pós-desobstrução costuma ser total. No entanto, conforme o tempo de obstrução aumenta, diminui a possibilidade de recuperação dos néfrons, por isso se estima que, após 12 semanas de obstrução, será possível estabelecer um quadro irreversível.

#IMPORTANTE

O tratamento consiste em procedimento desobstrutivo adequado, tornando IRA pós-renal reversível quando feito em horas até poucos dias.

Quadro 6.10 - Causas de injúria renal aguda pós-renal

Ureteral e pélvica	Obstrução intrínseca: coágulos, cálculos
	Infecções: fúngicas e bacterianas
	Obstruções extrínsecas: hiperplasia prostática benigna, câncer de próstata, tumores ginecológicos ou metastáticos, fibrose retroperitoneal, ligadura inadvertida de ureteres
Bexiga	Obstrutivas: cálculos, coágulos, hipertrofia ou neoplasia prostática, carcinoma de bexiga
	Neuropatias: bexiga neurogênica
Uretra	Estreitamentos, cicatrizes, fimose

Figura 6.9 - Etiologias da injúria renal aguda

Legenda: glomerulonefrite (GN); Necrose Tubular Aguda (NTA); Nefrite Intersticial Aguda (NIA); Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT); Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU); síndrome hepatorenal (SHR); Ventrículo Esquerdo (VE).

Fonte: elaborado pelos autores.

6.4 ACHADOS CLÍNICOS

A IRA é frequentemente assintomática, diagnosticada normalmente em exames de rotina de admissão hospitalar. Dependendo da gravidade, da etiologia, da rapidez da sua instalação e do estado catabólico individual, os pacientes podem apresentar-se mais ou menos sintomáticos.

Embora o dado clínico mais evidente a levantar suspeita de IRA seja a redução do fluxo urinário, ele é pouco sensível, já que não se observa

redução drástica dele antes de o RFG estar muito baixo. Além disso, aproximadamente 50% dos casos de IRA observados atualmente são de forma não oligúrica (> 400 mL de diurese/24 horas). A instalação súbita de anúria, definida como diurese inferior a 100 mL/24 horas, é incomum e sugere a ocorrência de obstrução pós-renal total, trombose arterial bilateral, trombose venosa bilateral ou necrose cortical.

#IMPORTANTE

A IRA não oligúrica ocorre frequentemente em associação a drogas nefrotóxicas, agentes anestésicos e sepse.

Como manifestações clínicas, os pacientes podem apresentar desde mal-estar inespecífico até quadro urêmico (náuseas, vômitos, sangramento gastrointestinal, tamponamento pericárdico, dispneia, hipertensão, alterações neurológicas e do nível de consciência). Os pacientes podem ter sinais e sintomas decorrentes da doença de base (exemplos: pneumonia com choque séptico, insuficiência cardíaca grave etc.) ou da perda de função renal.

Os sintomas dependem da gravidade da insuficiência renal, de sua velocidade de instalação, bem como de sua etiologia.

A condição que acarreta a lesão renal frequentemente produz sintomas graves não relacionados aos rins. Por exemplo, febre alta, choque, insuficiência cardíaca e insuficiência hepática são possíveis antes da insuficiência renal e podem ser mais graves que qualquer um dos sintomas da insuficiência renal. Algumas das condições que causam IRA também afetam outras partes do corpo, como a granulomatose de Wegener, a qual lesa os vasos sanguíneos renais e pode lesar vasos sanguíneos pulmonares, acarretando tosse com expectoração sanguinolenta como principal sintoma. As erupções cutâneas são típicas de algumas causas de IRA, como a poliarterite, o LES e algumas drogas tóxicas.

A hidronefrose, que pode causar IRA, decorre da obstrução do fluxo urinário. O refluxo da urina para o interior do rim faz com que a área coletora de urina (pelve renal) distenda, causando uma dor tipo cólica de intensidade variável (de leve a lancinante), normalmente localizada no flanco. Os achados do exame físico serão relacionados a seguir.

6.4.1 Cardiovascular

Hipervolemia, que pode manifestar-se por hipertensão leve, congestão pulmonar incipiente com estertoração pulmonar em bases, derrame pleural, ascite e, finalmente, edema agudo pulmonar e insuficiência respiratória aguda; arritmias (secundárias a hipermagnesemia, hipercalemia, acidose); desidratação; hipotensão; choque e parada cardiorrespiratória (além dos distúrbios metabólicos, pode ocorrer tamponamento pericárdico).

6.4.2 Respiratório

Taquipneia e respiração profunda (acidótica ou de Kussmaul).

6.4.3 Neurológico

Geralmente, são relacionados à própria uremia: confusão, sonolência, convulsões e coma. Raramente podem ocorrer sintomas relacionados com hipocalcemia, como parestesias periorais, câibras, confusão, sinal de Chvostek (contração da musculatura facial após estímulo do nervo facial sobre a mandíbula), sinal de Trousseau (contratura da mão após a oclusão da circulação arterial por 3 minutos) e tetania espontânea (contrações musculares dolorosas, convulsões, laringoespasma).

6.4.4 Gastrintestinal

Vômitos intensos, hemorragia digestiva, soluços, dor à palpação de abdome, massas palpáveis.

6.4.5 Débito urinário

O volume urinário pode variar entre 2 extremos: de anúria à poliúria. Pacientes com obstrução urinária bilateral ou obstrução arterial bilateral apresentam anúria, e portadores de IRA relacionada a drogas podem apresentar poliúria (por exemplo, lítio, aminoglicosídeos) ou oligúria (por exemplo, anti-inflamatórios). Pode haver também alternância entre anúria e diurese, que deve apontar para obstrução urinária de caráter intermitente. Quando ocorre anúria de instalação abrupta em gestante ou puérpera, é sugerido o diagnóstico de necrose cortical aguda, que pode ser uma complicação causada por descolamento prematuro de placenta, aborto retido, síndrome HELLP e sepse grave, sendo um quadro extremamente grave e, muitas vezes, irreversível.

Nunca se deve esquecer de procurar uma bexiga palpável (“bexigoma”), sinal bastante sugestivo de obstrução urinária.

Além dos achados já descritos, é importante avaliar a necessidade de toque retal (especialmente em homens) e de exame ginecológico nas mulheres. Adicionalmente, deve-se pesquisar a presença de lesões cutâneas que indiquem doenças específicas (autoimunes, endocardite, gota) ou *rash* maculopapular que sugere nefrite intersticial por hipersensibilidade a drogas.

O quadro clínico da IRA envolve mal-estar inespecífico, uremia (náusea, vômitos, sangramento gastrointestinal, dispneia, hipertensão, confusão, sonolência, convulsões e coma), sintomas cardiovasculares (congestão pulmonar, derrame pleural, ascite e insuficiência respiratória aguda) e arritmias (secundárias a hipermagnesemia, hipercalemia e acidose).

6.5 DIAGNÓSTICO

O médico suspeita de IRA quando o débito urinário diminui. A dosagem da concentração de creatinina e ureia no sangue (produtos da degradação metabólica presentes no sangue que são

normalmente eliminados pelos rins) ajuda a ratificar o diagnóstico, principalmente quando seguem os valores citados no início do capítulo. Ou seja, aumento progressivo da concentração sérica de creatinina e/ou redução do volume urinário indica IRA.

A história clínica é de grande importância, tanto para pacientes internados como para ambulatoriais: indícios de doença sistêmica crônica prévia (diabetes, lúpus, hipertensão arterial) que os tornem suscetíveis a qualquer evento agudo. Devem-se investigar todas as medicações em uso crônico ou recente (AINHs, IECAs, diuréticos, antibióticos), história de traumatismo recente, procedimentos cirúrgicos e antecedentes de uropatia obstrutiva (em homens idosos).

Além disso, é importante avaliar o risco de intoxicação acidental ou intencional por metais pesados ou solventes orgânicos; obter informações a respeito de depleção hídrica (diurese excessiva, débito de sonda vesical, drenos, diarreia, hipertermia), redução da ingestão hídrica, cirurgia recente; verificar o anestésico utilizado e as intercorrências clínicas que se seguiram, como infecções, hipotensão, balanço hídrico negativo; se o doente realizou algum procedimento radiológico com uso de contraste ou com manipulação intravenosa que antecedeu o desenvolvimento da IRA; procurar definir se é um quadro agudo realmente ou se já existiam sintomas de doença renal prévia; questionar os sintomas por órgãos e aparelhos: presença ou ausência de sintomas pulmonares, cardiovasculares, gastrintestinais e neurológicos.

Durante o exame físico, devem-se avaliar os rins para determinar se ocorreu aumento no tamanho ou se estão dolorosos à palpação. A estenose (estreitamento) da artéria principal que irriga um rim pode produzir ruído como de corrente (sopro), o qual pode ser auscultado com o auxílio de estetoscópio colocado no abdome do paciente.

Quando é detectado aumento da bexiga (bexigoma) ao exame físico, deve-se passar uma sonda vesical para verificar se ela contém excesso de urina. Sobretudo nos homens idosos, o fluxo urinário pode ser obstruído na saída da bexiga (na abertura da bexiga para a

uretra), devido ao aumento prostático benigno ou maligno. Consequentemente, a bexiga dilata e a urina reflui, lesando os rins. Na suspeita de obstrução, o médico deve realizar exame proctológico ou ginecológico para verificar se alguma massa em uma dessas regiões pode estar causando a obstrução.

Os exames laboratoriais ajudam a indicar, com maior precisão, a causa e o grau da insuficiência renal. Inicialmente, a urina é minuciosamente examinada. Quando a insuficiência renal é causada por um suprimento sanguíneo inadequado ou por uma obstrução urinária, a urina geralmente parece normal. No entanto, quando a causa da IRA é um problema intrarrenal, podem ocorrer alterações específicas a essa causa. Por exemplo, a presença de proteinúria maciça ($> 3 \text{ g}/24 \text{ horas}$), hematúria dismórfica e cilindros hemáticos sugere o diagnóstico de glomerulopatias primárias ou secundárias como causa da IRA.

O diagnóstico de nefrite intersticial aguda é sugerido pela presença de piúria, eosinofilúria e cilindros piocitários na urinálise. Já a presença de cilindros granulosos pigmentados no sedimento urinário é bastante sugestiva de NTA. Múltiplos cristais pleomórficos de ácido úrico estão presentes na síndrome de lise tumoral, e cristais de oxalato, na intoxicação por etilenoglicol. Sedimento urinário fortemente positivo para hemoglobina e pobre em hemácias sugere mioglobinúria ou hemoglobinúria.

Comumente, os exames de sangue revelam concentrações anormalmente elevadas de ureia e creatinina e desequilíbrios metabólicos, como acidose metabólica, hipercalemia e hiponatremia.

Os exames de diagnóstico por imagem (por exemplo, a ultrassonografia – USG – e a Tomografia Computadorizada – TC) de rins são úteis. Angiografias das artérias ou das veias renais podem ser realizadas quando a causa suspeita é a obstrução de vasos sanguíneos. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode ser feita quando o uso de contraste iodado (substância radiopaca) é muito perigoso, pelo risco de piorar a insuficiência renal. No entanto, a

RNM com gadolínio deve ser evitada no caso de insuficiência renal avançada (RFG < 30 mL/min/1,73 m²) devido ao risco de fibrose sistêmica nefrogênica. Quando esses estudos não revelam a causa da insuficiência renal, pode ser necessário biópsia.

O diagnóstico da IRA é feito com base na história clínica positiva, associada à queda do débito urinário, ao aumento de ureia e à creatinina. A causa-base deve ser investigada.

6.6 EXAMES COMPLEMENTARES

6.6.1 Ureia e creatinina séricas

A ureia e a creatinina séricas estão aumentadas na IRA.

A elevação diária em indivíduos com IRA não oligúrica e sem hipercatabolismo vai de 20 a 40 mg/dL e de 0,5 a 1 mg/dL, respectivamente. Não obstante, um paciente oligúrico e hipercatabólico apresenta elevação de ureia e creatinina de 40 a 100 mg/dL e de 2 a 3 mg/dL, respectivamente, não sendo surpresa que esse paciente apresente maior número de complicações metabólicas e pior prognóstico.

Além da IRA, a ureia sérica pode aumentar em decorrência de sangramentos gastrintestinais, dietas ricas em proteínas, estados hipercatabólicos, febre, traumas, infecções ou medicamentos (corticosteroides) que aumentem o turnover proteico, ocasionando elevação da produção hepática de ureia, com aumento da ureia sérica. Contrariamente, portadores de desnutrição ou hepatopatia podem ter dosagem de ureia mais baixa.

Convém lembrar que a ureia se altera em sangramentos gastrintestinais, dietas ricas em proteínas, febre, traumas, infecções ou medicamentos (corticosteroides).

A dosagem da creatinina também não é um parâmetro fidedigno do RFG e costuma elevar-se nos casos de intenso catabolismo, como na rabdomiólise, ou pode reduzir-se após reposição agressiva de volume (diluição).

A creatinina, além de filtrada, é secretada pelas células do túbulo proximal, sendo a secreção relativamente mais expressiva, conforme ocorre a redução do RFG. Sendo assim, a avaliação do clearance de creatinina nessa fase pode superestimar o verdadeiro RFG. Entretanto, algumas substâncias podem diminuir a secreção tubular da creatinina, como a cimetidina ou a trimetoprima, ocasionando aumento da concentração sérica de creatinina sem ter ocorrido a redução do RFG.

A técnica de dosagem da creatinina utilizada pode sofrer a interferência de substâncias cromógenas presentes no plasma, falsamente elevando o seu valor em até 20%, como se observa quando o paciente está em uso de diversas cefalosporinas. Porém, icterícos apresentam níveis falsamente baixos de creatinina. Assim, deve-se levar em conta o seu valor relativo, já que isso costuma ser mais importante do que o valor absoluto, desde que se usem a mesma calibração e o mesmo laboratório.

É importante lembrar que a creatinina sérica é função da creatina muscular, do volume de distribuição e de sua taxa de excreção.

A relação entre a ureia e a creatinina séricas pode ajudar a diferenciar entre as IRAs pré-renal e renal. Relação maior do que 40 sugere IRA pré-renal, devido ao aumento da reabsorção da ureia que ocorre com a reabsorção de sódio; valores menores do que 20 são sugestivos, por sua vez, de IRA renal. No entanto, há muitos interferentes nessa relação, pois a relação ureia/creatinina pode se elevar também em

estados hipercatabólicos, como em infecções, após cirurgias, em pacientes em uso de corticoide (principalmente se em dose elevada) ou em sangramentos do trato digestivo. Entretanto, alguns fatores reduzem a relação ureia/creatinina e mascara estados de hipovolemia, como diminuição na produção da ureia (jejum prolongado, hepatopatia avançada), aumento na produção de creatinina (rabdomiólise), diminuição na eliminação da creatinina (cimetidina, trimetoprima) e presença de agentes que interfiram na dosagem de creatinina (cetona, metildopa, ácido ascórbico).

6.6.2 Excreção urinária de sódio

A medida da concentração de sódio urinário fornece informações sobre a integridade do processo de reabsorção tubular. É amplamente usada em pacientes com suspeita de depleção de volume, portanto é o teste preferido para distinguir doença pré-renal da NTA como a causa da IRA.

Normalmente, o sódio urinário (Nau) segue em paralelo à carga de ingestão de sódio. Nau diminuído não só indica que a função de reabsorção tubular está intacta, como também demonstra a presença de estímulos para a conservação de sódio (supressão da liberação do fator natriurético atrial e ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona).

É muito importante, em portadores de IRA, avaliar periodicamente a fração de excreção de sódio (FENa). O Nau pode variar conforme o volume produzido de urina, por isso o cálculo da FENa é mais acurado.

Calcula-se a FENa pelo quociente entre a carga excretada e a carga filtrada de sódio, estabelecendo-se a relação entre o clearance de sódio e o da creatinina, demonstrada na seguinte fórmula:

Fórmula 6.1 - Quociente FENa

$$FeNa = \frac{(Na)_{urina}}{(Na)_{sangue}} / \frac{(Cr)_{urina}}{(Cr)_{urina}} \times (100)$$

Na IRA pré-renal, a FENa é muito baixa, geralmente inferior a 1% (frequentemente < 0,01%). Na IRA renal, a reabsorção de sódio é deficiente devido à injúria à célula tubular, sendo a FENa habitualmente superior a 1% (Quadro 6.11).

Uma FENa baixa não é exclusividade de IRA pré-renal; é descrita também em patologias nas quais a filtração glomerular está reduzida, mas a função tubular, preservada, como GNs agudas, vasculites, obstruções do trato urinário, nefropatia pós-contraste iodado, mioglobinúria/hemoglobinúria e rim nos casos de sepse. Entretanto, em pacientes com doença renal crônica, o acréscimo de IRA pré-renal pode não resultar em FENa baixa, já que seus túbulos podem ser incapazes de reabsorver adequadamente sódio e água. Assim, a hipovolemia nesses pacientes deve ser reconhecida clinicamente, com base na história e no exame clínico, ou após verificar-se que judiciousa reposição volêmica resultou em melhora da função renal.

A administração de manitol, de diuréticos de alça ou de soluções salinas precedendo em horas a coleta de urina para o cálculo da FENa dificulta a interpretação do resultado, já que o *Na_u* tende a ser maior e a urina menos concentrada, simulando os valores encontrados na lesão renal intrínseca.

Há FENa baixa em IRA pré-renal, glomerulonefrites agudas, vasculites, obstruções, nefropatia pós-contraste iodado e mioglobinúria.

Pacientes com IRA pré-renal secundária a vômitos ou sucção de sonda nasogástrica também podem ter uma FENa aumentada, devido à bicarbonatúria.

A fração de excreção de ureia (FEU) pode evitar alguns erros na interpretação da FENa e mostrou-se tão sensível e específica quanto ela. Uma FEU < 35% indica IRA pré-renal. A FEU tem, ainda, a vantagem de não sofrer interferência pelo uso de diuréticos.

Quadro 6.11 - Diferenças entre injúria renal aguda pré-renal e renal

Exames	Pré-renal	Renal
FENa (%)	< 1	> 1
NaU (mEq/L)	< 20	> 40
Osmolalidade da urina (mOsm/kg)	> 500	< 250
Relação sérica ureia/creatinina	> 40	< 20
Relação creatinina urinária/plasmática	> 40	< 20
Relação ureia urinária/plasmática	> 8	< 3
Densidade urinária	> 1.020	< 1.015
FEU	< 35%	> 50%
Cilindros	Hialinos	Granulosos pigmentares
Índice de insuficiência renal(%) ¹	< 1	> 1

¹ Alguns autores julgam esse índice mais sensível para a diferenciação da IRA renal da pré-renal. O cálculo é feito com a fórmula: sódio urinário/creatinina urinária/creatinina plasmática.

A relação entre a creatinina urinária e a creatinina plasmática é outro índice diferenciador da etiologia da insuficiência renal. Como a água é reabsorvida em grande quantidade em pacientes com IRA pré-renal, a relação entre a creatinina urinária e a plasmática maior que 40 sugere doença pré-renal; valores menores que 20 indicam o diagnóstico de IRA renal.

O índice de insuficiência renal oferece mensurações comparáveis às da FENa, mas, pela variação dela ser pequena, o uso do índice, calculado pela relação Na urinário/creatinina urinária/creatinina sérica, tem potencial de diferenciação melhor entre a IRA pré-renal e a NTA, com valores menores que 1% indicando lesão pré-renal. Novos marcadores têm sido desenvolvidos, como a neutrófilo-gelatinase-lipocalinase, que, em estudos experimentais, demonstrou-se um sensível marcador de lesão renal.

6.6.3 Análise qualitativa e quantitativa da urina

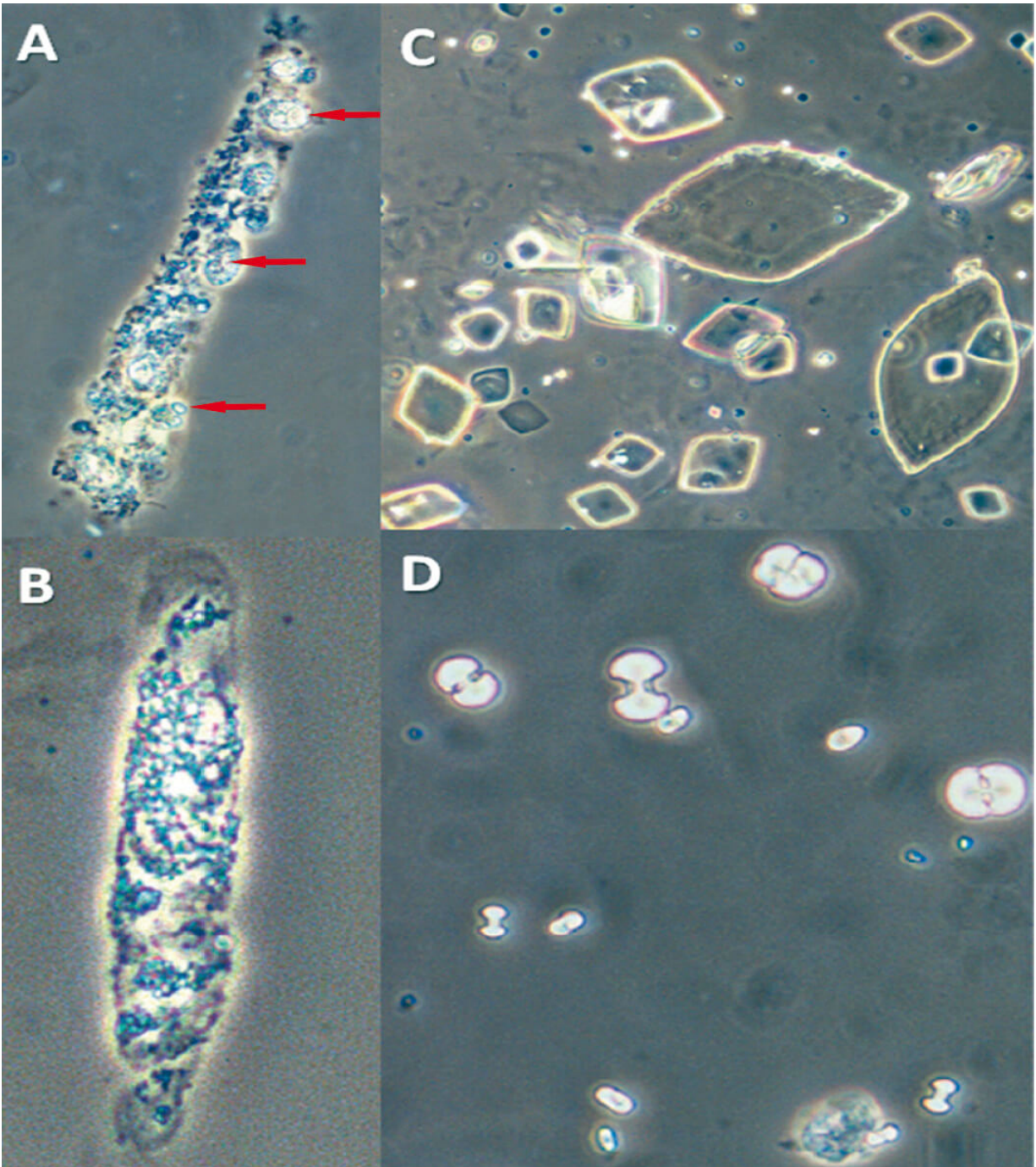
A análise da urina pode ser feita com as fitas reativas (*dipstick*) ou por análise microscópica. As fitas reagentes podem mostrar:

1. **Sangue:** a reação é positiva quando há hemácias, hemoglobina livre ou mioglobina. Pode ser falso negativo quando há ingestão prévia de vitamina C, em urinas muito diluídas ou concentradas;
2. **Proteínas:** podem ser positivas em proteinúrias glomerulares (albumina), proteinúrias tubulares (proteínas de baixo peso molecular, como beta-2-microglobulina, proteína transportadora do retinol, lisozima) e proteinúrias de causas variadas (proteinúria de Bence Jones, encontrada nos mielomas e em outras doenças proliferativas malignas; hemoglobinúria e mioglobinúria).

Quadro 6.12 - Análise microscópica da urina habitual

Leucócitos	Seu número elevado no sedimento pode indicar infecção, inflamação renal ou no trajeto da urina, não podendo diferenciar pielonefrite bacteriana aguda de nefrite intersticial ocasionada por analgésicos, entre outras. A contagem diferencial também é importante. Por exemplo, o predomínio de eosinófilos pode indicar nefrite intersticial aguda, GNs rapidamente progressivas, prostatites agudas e doença renal ocasionada por embolização de colesterol
Hemácias	Confirmam se a positividade da fita reativa é uma verdadeira hematúria (aumento do número de hemácias) ou se é devido a pigmentos (hemoglobina ou mioglobina). A presença de hemácias dismórficas no sedimento urinário, principalmente na forma de acantócitos (formato de anel), pode indicar hematúria de origem glomerular
Cilindros	Encontrados na urina, têm em sua composição básica uma mucoproteína denominada proteína de Tamm-Horsfall, produzida pelas células epiteliais tubulares. Os cilindros podem ser de vários tipos. Os hialinos são formados apenas por proteínas de Tamm-Horsfall, visíveis em casos de desidratação, exercício físico intenso ou em associação a proteinúria glomerular. Os hemáticos são formados por glóbulos vermelhos, indicando origem glomerular, como no caso das GNs e das vasculites. Cilindros leucocitários (Figura 6.10 – A) contêm leucócitos, como no caso das inflamações parenquimatosas. Cilindros granulosos (Figura 6.10 – B) são formados por células epiteliais tubulares, restos celulares associados a debris, característicos de portadores de NTA. Cilindros lipoides são observados quando ocorre lipidúria, como no caso das síndromes nefróticas
Cristais	A microscopia de luz polarizada pode mostrar cristais de ácido úrico (Figura 6.10 – C), dado importante no diagnóstico de IRA por lise tumoral pós-quimioterapia. Já cristais de oxalato de cálcio (Figura 6.10 – D) podem sugerir intoxicação por etilenoglicol

Figura 6.10 - Sedimento urinário em diferentes causas de injúria renal aguda



Legenda: (A) cilindro leucocitário – os leucócitos presentes no cilindro estão identificados pelas setas vermelhas; (B) cilindro granuloso, frequente na necrose tubular aguda; (C) cristais de ácido úrico; (D) cristais de oxalato de cálcio.

Quadro 6.13 - Principais alterações urinárias na injúria renal aguda e suas possíveis etiologias

Urina I	Causas possíveis
Normal	Causas pré e pós-renais
Hematúria, dismorfismo eritrocitário, cilindros hemáticos, proteinúria	Glomerulopatias, vasculites, microangiopatia trombótica
Leucocitúria	Nefropatia obstrutiva, pielonefrite, nefrite intersticial
Eosinofilúria	Nefrite intersticial alérgica, ateroembolismo
Cilindros granulosos pigmentados, células tubulares	NTA, mioglobínúria, hemoglobinúria
Cristalúria	Drogas, ácido úrico

#IMPORTANTE

Eosinofilia no sangue periférico, em associação a sedimento urinário contendo hematúria e leucocitúria, pode sugerir nefrite intersticial aguda.

Figura 6.11 - Sedimento urinário na injúria renal aguda

Legenda: Epitélio Tubular Renal (ETR).

Fonte: elaborado pelos autores.

6.6.4 Bioquímica sérica

A hipercalemia é comum e potencialmente fatal.

O potássio sérico eleva-se em torno de 0,5 mEq/L/d em oligúricos, resultado da perda de capacidade de sua excreção e do balanço positivo do potássio proveniente de dieta, drogas e potássio liberado devido à injúria celular. Hipercalemia grave sugere destruição celular maciça, observada em quadros de rabdomiólise, hemólise ou lise tumoral. As manifestações eletrocardiográficas variam com a

intensidade e a velocidade de instalação da hipercalemia e incluem apiculamento de onda T (T “em tenda”), prolongamento do intervalo PR, alargamento do complexo QRS, achatamento e desaparecimento da onda P e, finalmente, o surgimento de ondas sinusoidais.

Ocasionalmente, a IRA pode evoluir para hipocalcemia, refletindo lesão específica das células da porção fina ascendente da alça de Henle. O clássico exemplo da IRA acompanhada por hipocalcemia é a IRA da leptospirose; no entanto, também pode ocorrer na IRA com hipocalcemia por aminoglicosídeo e pelo uso de anfotericina B. A anfotericina B é uma causa relativamente frequente de IRA. A hidratação com solução salina fisiológica antes da infusão da anfotericina B diminui a incidência de IRA associada ao uso dessa medicação. A anfotericina B sob a forma de emulsão lipídica é menos nefrotóxica do que as formulações não lipídicas e recomendada para pacientes com alto risco de nefrotoxicidade.

A acidose metabólica com aumento do ânion-*gap* é frequentemente encontrada por causa da geração de 50 a 100 mmol/d de ácidos fixos não voláteis (sulfúrico e fosfórico), que não podem ser excretados devido à falência renal. A acidose metabólica é grave (queda > 2 mEq/L de HCO₃ por dia) no caso de superposição de eventos geradores de H⁺, como na cetoacidose ou na acidose láctica secundária à hipoperfusão tecidual ou à sepse.

O ácido úrico é eliminado do sangue por filtração glomerular e secreção tubular proximal. Hiperuricemia leve (de 12 a 15 mg/dL) é frequente na IRA. Níveis mais elevados sugerem aumento da produção de ácido úrico, que pode estar envolvido na etiologia da IRA por depósito tubular, como pode ocorrer nas síndromes pós-lise tumoral maciça por efeito de quimioterapia.

Hiperfosfatemia (6 a 8 mg/dL) também é frequente na IRA, e hiperfosfatemias graves (até 20 mg/dL) são observadas em hipercatabólicos ou quando a IRA se associa a quadros de intensa destruição celular, como rabdomiólise, hemólise ou lise tumoral. Depósitos metastáticos de fosfato de cálcio podem levar à

hipocalcemia, particularmente quando o produto cálcio-fósforo (mg/dL) excede 60.

Hipocalcemia é comum e, na maioria das vezes, assintomática, mas pode ser grave com prolongamento do intervalo QT (podendo causar arritmias) e espasmos musculares (inclusive laringoespasma). A presença de hipercalemia pode sugerir mieloma múltiplo.

Hipermagnesemia leve é vista em IRAs oligúricas e reflete a perda da capacidade de excretar o magnésio ingerido ou proveniente de medicações. Hipomagnesemia, por sua vez, ocasionalmente complica IRAs não oligúricas associadas a cisplatina ou anfotericina B. O aumento dramático da creatinofosfoquinase (CPK) pode indicar rabdomiólise.

A hipercalemia é a principal causa metabólica de óbito na IRA.

6.6.5 Hematológicos

A anemia desenvolve-se rapidamente na IRA por causas multifatoriais: inibição da eritropoese, presença de hemólise, sangramentos, hemodiluição e redução da meia-vida média dos glóbulos vermelhos. Pode ocorrer prolongamento do tempo de sangramento secundário à leve plaquetopenia, disfunção plaquetária ou anormalidade dos fatores de coagulação, como disfunção do fator VIII. Hemograma e análise da coagulação podem revelar evidências de consumo de plaquetas, dano à membrana celular das hemácias ou ambos, indicando a presença de púrpura trombocitopênica ou SHU, ou coagulação intravascular disseminada. Eosinofilia é possível nas nefrites intersticiais.

6.6.6 Outros exames séricos

Podem ser solicitados na suspeita de doenças sistêmicas e glomerulares: provas de atividade inflamatória, pesquisa de

marcadores imunológicos (FAN, anti-DNA, antimembrana basal glomerular, fator reumatoide e ANCA), avaliação da atividade do sistema do complemento, sorologias (hepatites, HIV) e procura de focos infecciosos (endocardite, abscessos).

Quadro 6.14 - Principais alterações nos exames laboratoriais e suas possíveis etiologias na injúria renal aguda

Alterações no exame laboratorial	Possíveis causas
Aumento de CPK e mioglobinúria	Rabdomiólise
Aumento do ácido úrico	Litíase por hiperuricemia, neoplasia, síndrome de lise tumoral
Aumento do cálcio	Neoplasia
Pico monoclonal em eletroforese de proteína	Mieloma múltiplo
HIV positivo	Nefropatia do HIV
ASLO (antiestreptolisina O) positivo	GN pós-estreptocócica
Evidências de hemólise (esquizócitos em sangue periférico, aumento de DHL, aumento de bilirrubina indireta, diminuição de haptoglobina), trombocitopenia	SHU, PTT

Alterações no exame laboratorial	Possíveis causas
Eosinofília	Nefrite intersticial alérgica, ateroembolismo por cristais de colesterol, prostatite, infecções urinárias e GNRP
FAN e anti-dsDNA positivos	LES
Complemento baixo	LES, endocardite, GN pós-infecciosa
Anticorpo antimembrana basal positivo	Síndrome de Goodpasture
ANCA positivo	Granulomatose de Wegener
Hemoculturas positivas, alterações valvares em ecocardiograma transesofágico ou transtorácico	Endocardite
PSA aumentado	Câncer de próstata

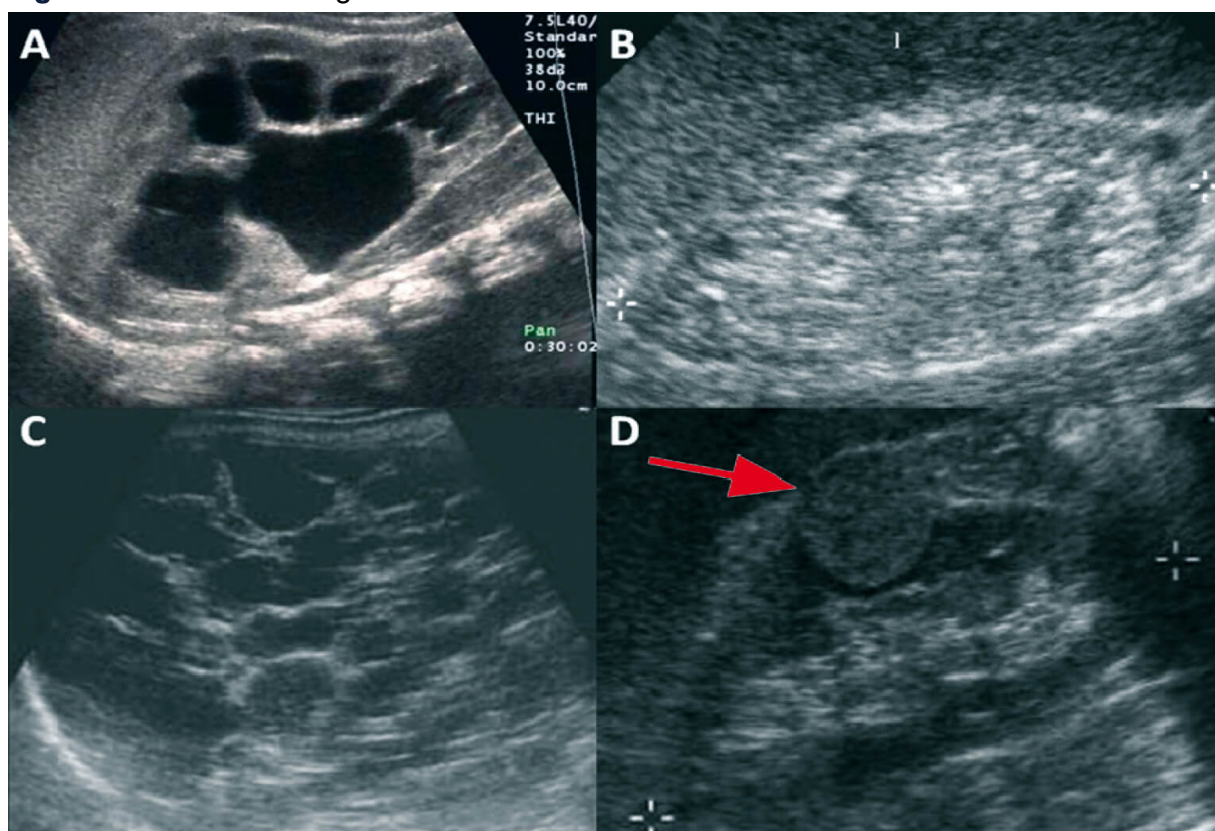
6.7 EXAMES DE IMAGEM

Podem ser úteis na avaliação de obstrução do trato urinário, cálculos, massas renais, patologias com características radiológicas específicas (necrose cortical bilateral ou pielonefrite aguda), patência de artérias e veias renais com análise de fluxo, presença de refluxo vesicoureteral ou bexiga neurogênica. A USG é o exame inicial de escolha e pode mostrar:

- a) Obstrução do trato urinário, com consequente hidronefrose (Figura 6.12 – A): a USG deve ser realizada em todo indivíduo com IRA de origem indeterminada, já que a obstrução do trato urinário é uma causa de IRA possivelmente reversível. Lembrar que pode ocorrer um período variável de dias até que se verifique a dilatação pielocalicial;

- b) Alterações parenquimatosas: analisar a ecogenicidade do parênquima renal, a espessura do córtex e a relação córtex/medula, importantes na avaliação de presença de nefropatia crônica prévia (Figura 6.12 – B);
- c) Presença de cistos (doença renal policística – Figura 6.12 – C) ou massas (Figura 6.12 – D);
- d) Possibilidade de fornecer pistas para a etiologia da IRA: rins aumentados podem sugerir mieloma, amiloidose, diabetes.

Figura 6.12 - Ultrassonografia



Legenda: (A) aspecto ultrassonográfico do rim com hidronefrose moderada; (B) rim com nefropatia parenquimatosa crônica; (C) rim com doença renal policística; (D) massa renal heterogênea (seta) sugestiva de carcinoma de células renais.

A TC deve ser feita a princípio sem contraste e pode mostrar dados não visualizados pela USG, como no caso de cálculos e obstruções. Se houver suspeita de lesões vasculares, como trombose de artéria renal, deverá ser realizada a angiotomografia com contraste iodado, para possibilitar a visualização dessas lesões. No entanto, com o contraste iodado, há risco de nefropatia por contraste, que pode agravar a IRA desses pacientes. Para minimizar esse risco, deve ser

realizada profilaxia para nefropatia por contraste, principalmente com hidratação venosa.

A angiorressonância pode ser de grande auxílio no caso de lesões vasculares, evitando o contraste iodado, que seria necessário para a realização de TC. Também pode ser útil no caso de gestantes com IRA. No entanto, se houver insuficiência renal importante com clearance de creatinina < 30 mL/min, deve-se evitar a angiorressonância devido ao risco de fibrose sistêmica nefrogênica pelo uso do gadolínio.

A cintilografia pode ser útil para avaliar tanto a função renal (por meio dos marcadores de filtração e excreção – EDTA e DTPA, respectivamente) quanto o fluxo renal. Pode ser, também, de grande valor quando utilizada em casos específicos, como na investigação da nefrite intersticial aguda, em que a cintilografia com gálio mostra captação quase patognomônica da lesão.

Exames de imagem são utilizados, em geral, na busca de causas-base para IRA. A ultrassonografia consegue avaliar alterações parenquimatosas, auxiliando na diferenciação de IRA ou doença renal crônica.

Quadro 6.15 - Resumos dos exames de imagem e seus achados

Exames	Achados	Diagnósticos
USG	Obstrução do trato urinário	Hidronefrose
	Alterações parenquimatosas	Insuficiência renal crônica
	Cistos renais	Doença renal policística ou massas
	Aumento do tamanho renal	Mieloma múltiplo
		Diabetes
	Amiloidose	
TC	Obstruções	Cálculos, massas
Angiotomografia	Lesões vasculares	Trombose da artéria renal (risco de nefropatia por contraste)
Angiorressonância	Lesões vasculares	Opção mais segura (não utilização de contraste iodado), indicada para pacientes com <i>clearance</i> de Cr > 30 mL/min
Cintilografia	Fluxo renal	Nefrite intersticial aguda

6.8 ACHADOS DE DOENÇAS ESPECÍFICAS

6.8.1 Síndrome hepatorenal

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma causa importante de IRA em pacientes com insuficiência hepática avançada devido à cirrose hepática, hepatite alcoólica grave, tumores metastáticos ou hepatite fulminante. O mecanismo fisiopatológico é a hipoperfusão renal (decorrente da vasodilatação esplâncnica e da redução da resistência

vascular sistêmica que ocorrem na insuficiência hepática avançada) associada ao aumento da resistência vascular renal (resultante da ativação do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático induzida pela hipotensão).

A redução da resistência vascular periférica e a dilatação esplâncnica na insuficiência hepática provavelmente também estão relacionadas ao acúmulo de óxido nítrico que ocorre nesses casos.

Por ser decorrente da hipoperfusão renal, o comprometimento da função renal na SHR é semelhante ao que ocorre na IRA pré-renal, porém sem resposta ao volume. Dessa forma, a insuficiência renal na síndrome está associada à redução do RFG e da excreção de sódio (frequentemente < 10 mEq/d) e à redução da pressão arterial (apesar da intensa vasoconstrição renal). A osmolalidade urinária é habitualmente maior que a plasmática. Como não há lesão renal intrínseca, o sedimento urinário não apresenta características específicas.

Na síndrome hepatorenal, há hipoperfusão renal (vasodilatação esplâncnica e redução da resistência vascular sistêmica) e aumento da resistência vascular renal (ativação dos sistemas renina-angiotensina e simpático induzidos pela hipotensão).

Os pacientes afetados geralmente têm hipertensão portal por cirrose, hepatite alcoólica grave ou (menos frequentemente) tumores metastáticos, mas também insuficiência hepática fulminante por qualquer causa.

O diagnóstico da SHR é de exclusão, descartando-se outras causas potenciais de lesão renal aguda ou subaguda, como GN, doença pré-renal e NTA, e está associado ao mau prognóstico. Os critérios diagnósticos, segundo o International Club of Ascites (2007), estão resumidos a seguir.

Quadro 6.16 - Critérios para identificação de síndrome hepatorenal, segundo o International Club of Ascites (2007)

Cirrose com ascite

Creatinina plasmática > 1,5 mg/dL, refletindo queda do RFG

Ausência de melhora da função renal (queda da creatinina plasmática até níveis $\leq 1,5$ mg/dL) após suspensão de diuréticos (por, pelo menos, 2 dias) e expansão volêmica com albumina intravenosa (1 g/kg/d até um máximo de 100 g/d)

Ausência de choque

Ausência de tratamento recente ou atual com drogas nefrotóxicas

Ausência de doença parenquimatosa renal, como seria sugerido pela presença de proteinúria > 500 mg/d, micro-hematúria (> 50 eritrócitos por campo no sedimento urinário) e/ou USG renal anormal

Existem outros aspectos que não fazem parte dos critérios diagnósticos, mas dão suporte ao diagnóstico da síndrome: diurese < 500 mL/24 horas; Na^+ < 10mEq/L; osmolalidade urinária maior que a plasmática; sódio sérico < 130 mEq/L.

A SHR pode se instalar de forma fulminante e causar azotemia em alguns dias (tipo 1), com aumento da creatinina plasmática acima de 2,5 mg/dL em menos de 15 dias, ou se manifestar como uma forma mais branda de IRA (tipo 2), ao longo de semanas a meses, com eliminação urinária de sódio < 10 mEq/d e ascite resistente a diuréticos. As causas precipitadoras comuns são a deterioração da função hepática, sepse, peritonite bacteriana espontânea, uso de antibióticos nefrotóxicos ou AINH, uso de diuréticos, diarreia ou sangramento gastrointestinal. A paracentese de grande volume tem o potencial de iniciar e exacerbar a disfunção hepatorenal. A infusão de albumina durante a paracentese de grande volume pode prevenir a disfunção circulatória e aumentar a perfusão renal. Estabelecido o diagnóstico de SHR, não há nenhum tratamento específico. O prognóstico é ruim, exceto se a insuficiência hepática pode ser resolvida com transplante hepático. A mortalidade pode ultrapassar 80%. A diálise pode ser necessária, mas, por si só, não reduz a mortalidade.

O tratamento medicamentoso pode ser realizado com infusão de albumina associada à terlipressina, um análogo da vasopressina, que age contraindo a vasculatura esplâncnica e, dessa forma, aumenta o volume circulante efetivo para os rins. A octreotida, conhecida por causar vasoconstrição esplâncnica seletiva, pode ser benéfica para a terapia prolongada e para o uso subcutâneo durante o período em que os pacientes aguardam o transplante hepático. A terapia com midodrina, octreotida e albumina, seguida de um Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS), mostrou-se benéfica em alguns casos de SHR de tipo 1, caracterizada pelo comprometimento renal rápido e progressivo (duplicação dos níveis séricos de creatinina para mais de 2,5 mg/dL em menos de 2 semanas, comumente associada a oligúria ou anúria) e tipicamente precipitada por uma peritonite bacteriana espontânea.

Pacientes com SHR que evoluem para insuficiência renal algumas vezes são tratados com diálise. A hemodiálise é frequentemente difícil de ser realizada por causa da instabilidade hemodinâmica, e os resultados são desanimadores em pacientes que não são listados para transplante de fígado. Em um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2018, a mortalidade aos 6 meses foi de 84% (sobrevida mediana de 21 dias) entre pacientes não listados para transplante que desenvolveram SHR e iniciaram diálise; apenas 4% apresentaram recuperação da função renal suficiente para parar a diálise. Em pacientes com cirrose e SHR, a diálise é como uma ponte para o transplante de fígado.

O TIPS, por aliviar a hipertensão portal, pode contribuir para melhorar a função renal em alguns casos, no entanto é contraindicado na presença de encefalopatia hepática porque pode agravá-la.

Quadro 6.17 - Principais características clínicas da síndrome hepatorenal tipos 1 e 2

Tipo 1	Piora aguda e rápida da função renal (creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dL em menos de 2 semanas)
	Ocorrência em paralelo com a falência de outros órgãos ou sistemas (por exemplo, coagulopatia, encefalopatia hepática)
	Na cirrose, uma forma de falência hepática aguda sobre crônica
	Frequentemente segue um evento precipitante, principalmente infecção bacteriana
	Rapidamente fatal sem tratamento: média de sobrevivência de 2 a 3 semanas
Tipo 2	Piora da função renal estável moderada (média de creatinina sérica de 2 mg/dL)
	Causa principalmente de ascite refratária
	Sobrevivência média sem tratamento: 6 meses

O transplante hepático é a única medida que corrige a alteração microcirculatória dos pacientes com síndrome hepatorenal.

6.8.2 Nefropatia aguda por ácido úrico (síndrome de lise tumoral)

A nefropatia aguda por ácido úrico é caracterizada por IRA oligúrica ou anúrica decorrente da precipitação de ácido úrico nos túbulos renais. É uma emergência oncológica causada pela lise maciça de células tumorais e pela liberação de grandes quantidades de

potássio, fosfato e ácido úrico para a circulação sistêmica. A deposição de ácido úrico e/ou cristais de fosfato de cálcio nos túbulos renais pode resultar em lesão renal aguda. Ocorre geralmente 3 dias antes ou 7 dias após a instituição da quimioterapia, habitualmente com 2 ou mais das seguintes anormalidades: hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, semelhante à rabiólise.

Em geral, esse tipo de IRA decorre da superprodução e da superexcreção de ácido úrico em portadores de linfomas de alto grau (particularmente o subtipo Burkitt) e leucemia linfoblástica aguda, embora também possa ocorrer espontaneamente. Hoje, com o desenvolvimento de uma terapia direcionada eficaz, a síndrome de lise tumoral está sendo relatada em cânceres que raramente eram associados a essa complicação (por exemplo, câncer de cólon; leucemia linfocítica crônica tratada com fludarabina, rituximabe, lenalidomida ou venetoclax; leucemia mieloide crônica). Deve-se suspeitar da nefropatia aguda por ácido úrico quando ocorre IRA associada ao aumento sérico de ácido úrico e a uma das situações clínicas descritas. A urinálise pode mostrar desde inúmeros cristais de ácido úrico até ser relativamente normal, devido à ausência de produção de urina pelos néfrons obstruídos. Para o diagnóstico formal dessa síndrome, foram criados, em 2004, os critérios de Cairo-Bishop, que utilizam as alterações laboratoriais descritas no Quadro 6.18.

Quadro 6.18 - Critérios de Cairo-Bishop para síndrome de lise tumoral

Elementos	Valores	Alteração da linha de base
Ácido úrico	≥ 476 micromol/L (8 mg/dL)	Aumento de 25%
Potássio	≥ 6 mmol/L (ou 6 mEq/L)	Aumento de 25%
Fósforo	$\geq 2,1$ mmol/L (6,5 mg/dL) para crianças; ou $\geq 1,45$ mmol/L (4,5 mg/dL) para adultos	Aumento de 25%
Cálcio	$\leq 1,75$ mmol/L (7 mg/dL)	25% de redução

Nota: deve haver 2 ou mais alterações laboratoriais 3 dias antes ou 7 dias após a terapia citotóxica (quimioterapia) para estar dentro dos critérios mencionados.

A prevenção é o melhor tratamento para a nefropatia aguda por ácido úrico, que geralmente é decorrente da síndrome de lise tumoral. O tratamento convencional inclui hidratação intravenosa agressiva, terapia diurética, alcalinização urinária (apenas quando houver acidose metabólica) e inibição da produção de urato via administração de altas doses de alopurinol, ou por outros agentes hipouricêmicos, como rasburicase e febuxostate. A prevenção da IRA decorrente da síndrome de lise tumoral envolve o estabelecimento de um débito urinário superior a 3 a 5 L/24 horas e a instituição de um tratamento com alopurinol, antes de iniciar a terapia citotóxica. Estabelecer um alto débito urinário resulta na produção de uma pressão intratubular elevada e, desse modo, ajuda a prevenir a obstrução intratubular. O alopurinol, que bloqueia a síntese de ácido úrico por inibir a xantina oxidase, deve ser administrado em doses de 300 a 600 mg/d. A terapia deve ser iniciada com antecedência de 3 dias em relação ao início da quimioterapia. Uma forma recombinante de urato oxidase, a rasburicase, consiste em uma enzima proteolítica não humana que converte o ácido úrico em alantoína, uma substância atóxica e altamente solúvel, que, dessa forma, não se deposita no sistema tubular.

Foi demonstrado que a rasburicase diminui os níveis séricos de ácido úrico com a diurese associada, de modo mais efetivo e significativamente mais rápido do que o alopurinol. Por isso, o uso dessa enzima deve ser considerado na prevenção da hiperuricemia e da IRA. O desenvolvimento de oligúria com hiperuricemia pode ser uma indicação para a diálise. O tratamento desses pacientes com diálise ainda no início da condição, antes da manifestação de um comprometimento severo ou de uremia, ajuda a minimizar lesões adicionais.

O tratamento da nefropatia aguda por ácido úrico inclui hidratação intravenosa agressiva, terapia diurética, alcalinização urinária e alopurinol 300 a 600 mg/d, sempre se iniciando 3 dias antes da terapia quimioterápica.

Figura 6.13 - Tratamento da síndrome de lise tumoral

Fonte: elaborado pelos autores.

6.8.3 Nefropatia por contraste

O contraste iodado é responsável por cerca de 10% das insuficiências renais adquiridas em hospital. Seu uso deve ser evitado, e, quando imprescindível, inicia-se a proteção renal com antecedência, principalmente em pacientes de risco. O aparecimento da lesão renal ocorre minutos após a exposição ao meio de contraste. No entanto, o aumento da creatinina sérica normalmente é observado de 24 a 48 horas depois da exposição. O contraste utilizado para exames radiológicos inicialmente leva à vasodilatação em território renal e cursa com vasoconstrição intensa e persistente, provavelmente secundária à diminuição de prostaglandinas vasodilatadoras, aumento de endotelina, adenosina e cálcio intracelular. A redução no fluxo sanguíneo renal chega a 30%. Injúria tubular por efeitos citotóxicos diretos ou devido à geração de radicais superóxidos também pode ter um papel, mas o grau de lesão tubular encontrado nesses pacientes é bem menor do que o usualmente visto naqueles com NTA adquirida por outras etiologias. A IRA induzida por contraste é usualmente reversível, porém pode ser responsável por

inúmeros eventos adversos durante seu período de instalação. Os fatores de risco para nefropatia por contraste incluem:

- a) Doença renal crônica prévia (creatinina > 1,5 mg/dL ou *clearance* de creatinina < 60 mL/min);
- b) Idade avançada;
- c) Nefropatia diabética com insuficiência renal;
- d) Insuficiência cardíaca avançada (hipoperfusão renal);
- e) Desidratação;
- f) Cateterismo coronariano;
- g) Alta dose de contraste;
- h) Contraste iônico e hiperosmolar;
- i) Uso concomitante de drogas nefrotóxicas, como AINHs e aminoglicosídeos.

O sedimento urinário desses pacientes, em geral, não apresenta grandes alterações. A fração de excreção de sódio é usualmente baixa – varia de 0,3 a 0,7% –, o que a diferencia da NTA por isquemia ou medicamentos, que normalmente tem fração de excreção de sódio > 1%. A IRA é não oligúrica na maioria dos casos. Frequentemente a recuperação da função renal se inicia em 3 a 5 dias; no entanto, alguns pacientes têm pico de creatinina > 5 mg/dL, ocasionalmente necessitando de hemodiálise. Em indivíduos com injúria renal crônica, principalmente diabéticos, a insuficiência renal pode persistir indefinidamente.

Uma vez instalada, não há tratamento específico para a IRA induzida por contraste, logo o melhor tratamento é a prevenção.

Quadro 6.19 - Medidas preventivas atuais para os pacientes de risco

Sempre que possível, preferir USG, ressonância magnética sem contraste ou TC sem agentes de radiocontraste

Não usar agentes de alta osmolaridade

Preferir o uso iodixanol ou agentes de baixa osmolaridade não iônicos, como iopamidol ou ioversol, em vez de ioexol

Se extremamente necessário, utilizar doses mais baixas de contraste e evitar novos exames com intervalos menores que 72 horas

Evitar desidratação e AINHS

Se não houver contraindicações para a expansão do volume, aplicar fluidos intravenosos isotônicos e continuar por várias horas após a administração de contraste. Também pode ser utilizado bicarbonato isotônico ou NaCl isotônico

Não usar manitol ou outros diuréticos profilaticamente

A hidratação venosa é benéfica para prevenção em pacientes de risco. Entre pacientes ambulatoriais, recomendam-se 3 mL/kg em 1 hora antes do procedimento e 1 a 1,5 mL/kg/h durante 4 a 6 horas após o procedimento, com administração de ao menos 6 mL/kg pós-procedimento, independentemente do tipo de líquido. Nos internados, recomenda-se a administração de 1 mL/kg/h por 6 a 12 horas pré-procedimento, intraprocedimento e por 6 a 12 horas após. O uso de N-acetilcisteína (1.200 mg VO, a cada 12 horas), 24 horas antes e 24 horas depois do procedimento, não foi comprovadamente benéfico na prevenção de nefropatia por contraste. A hidratação oral é muito inferior à hidratação venosa e não deve ser usada de maneira isolada.

Em outro estudo publicado no *Journal of the American Medical Association* (JAMA), o bicarbonato de sódio foi usado como solução de hidratação isotônica, diluído em solução de dextrose a 5% em 1 L de

solução (SG a 5% 850 mL + bicarbonato de sódio a 8,4% 150 mL), infundido a 3 mL/kg, 1 hora antes do procedimento, e 1 mL/kg/h durante e por 6 horas após, com resultados superiores aos da infusão convencional de salina. Portanto, é uma opção válida para a prevenção da IRA por contraste, principalmente nos pacientes com pouca tolerância a volume.

No entanto, estudos mais recentes mostram resultados variáveis. Houve os que confirmaram o benefício do bicarbonato, os que não apresentaram diferença nos resultados quando comparados aos da salina e aqueles que mostraram até aumento da incidência de nefropatia por contraste com o uso do bicarbonato. O uso de fenoldopam, um agonista seletivo do receptor de dopamina D1, que promove vasodilatação arteriolar sistêmica e renal, tem sido defendido para ajudar na prevenção à nefropatia induzida por contraste. Todavia, em um estudo randomizado, controlado e multicêntrico, envolvendo pacientes com doença renal crônica, esse agente não foi efetivo para prevenir a deterioração adicional da função renal após a administração do corante de contraste.

O uso da menor dose possível de contraste iodado e a preferência por contrastes hipo ou isosmolares em vez dos hiperosmolares também são importantes para a prevenção da nefropatia por contraste. Também é indicado evitar uma segunda dose de contraste no intervalo de 72 horas ou até que a creatinina sérica retorne ao basal. Recomenda-se suspender previamente o uso dos IECAs, diuréticos e anti-inflamatórios. É importante lembrar que não há indicação de diuréticos ou mesmo do manitol que, quando adicionados à solução salina em estudo clínico, apresentaram resultados inferiores aos do uso da salina isoladamente.

O tratamento da nefropatia por contraste envolve SF a 0,9% IV 1 mL/kg/h, 12 horas antes e 12 horas depois do procedimento.

O contraste usado na RNM, o gadolínio, não causa nefrotoxicidade, porém não deve ser utilizado em pacientes com TGF < 30mL/min, visto que existe o risco de provocar fibrose nefrogênica sistêmica, que é uma entidade rara e consiste em um processo fibrótico grave que afeta a derme, o tecido subcutâneo, as fâscias musculares e os órgãos como coração e pulmões, levando ao enrijecimento da pele e às disfunções orgânicas graves. Foi descrita pela primeira vez em 1997 e comprovada em 95% dos casos reportados de exposição em pacientes com disfunção renal avançada. Sua incidência varia de 0,2 a 4% em diferentes estudos.

6.8.4 Ateroembolismo por cristais de colesterol

Placas ateroscleróticas da aorta são manifestações de aterosclerose sistêmica. Elas estão associadas a fatores de risco gerais para doença aterosclerótica, incluindo idade, hipertensão arterial e hipercolesterolemia. As placas ateroscleróticas da aorta são uma importante fonte de êmbolos e eventos embólicos e podem ocorrer espontaneamente ou ser induzidas por meio de intervenções, incluindo cateterismo cardíaco, arteriografia, intervenções vasculares, balão intra-aórtico e cirurgia cardíaca ou vascular.

A incidência é maior nos fumantes do sexo masculino, e a idade média é superior a 60 anos. A IRA está presente em 25 a 50% dos casos de ateroembolismo por cristais de colesterol. A disfunção renal é frequente de uma a duas semanas após procedimento vascular invasivo, mas é possível espontaneamente. O uso de agentes anticoagulantes, como a varfarina, ainda que raramente precipita o desenvolvimento da doença. Quando é espontânea, o diagnóstico pode ser difícil de ser estabelecido sem biópsia, a menos que outras manifestações da embolização por colesterol estejam presentes.

O diagnóstico deve ser altamente suspeito em um paciente com doença aterosclerótica conhecida e uma história clássica: o desenvolvimento de insuficiência renal, dor abdominal ou diarreia, achados típicos de pele (incluindo *livedo reticularis*, pequenas áreas de cianose ou gangrena nos dedos, muitas vezes referida como

síndrome do dedo azul), ou a presença de placas de Hollenhorst na retina após arteriografia, cateterismo cardíaco, cirurgia vascular ou trauma no abdome (Figura 6.14).

A biópsia cutânea, muscular ou renal é o único meio definitivo para o diagnóstico. A característica histológica do ateroembolismo por cristais de colesterol é a presença de “fissuras” de colesterol dentro de arteríolas, uma vez que esses cristais são dissolvidos durante a fixação de tecidos. As biópsias de pele e dos músculos dos membros inferiores, principalmente em locais afetados (áreas de *livedo reticularis*), podem conter as mesmas alterações vasculares.

Figura 6.14 - Sinais compatíveis com ateroembolismo por cristais de colesterol



Legenda: (A) áreas de isquemia e cianose nas postas dos dedos do pé; (B) placas de Hollenhorst retinianas; (C) *livedo reticularis*.

Duas anormalidades comuns nos exames complementares durante a fase aguda são a eosinofilia e a hipocomplementenemia, as quais podem ser reflexos da ativação imunológica da superfície exposta do ateroêmbolo.

A eosinofilia também pode estar presente no sedimento urinário.

O ateroembolismo por cristais de colesterol pode apresentar sinais como livedo reticularis, placas de Hollenhorst retinianas, pequenas áreas de cianose ou gangrena nos dedos, além de eosinofilia e hipocomplementenemia.

Quando a IRA ocorre após angiografia ou outros procedimentos vasculares invasivos contrastados, o principal diagnóstico diferencial é a nefropatia por contraste.

A menos que haja sinais de ateroembolismo por esses cristais, as 2 patologias só podem ser distinguidas pela evolução. Na nefropatia por contraste, tipicamente começa a haver recuperação de 3 a 5 dias após o exame; no ateroembolismo por cristais de colesterol, a recuperação é incompleta ou inexistente.

Não há tratamento específico. O manejo inclui medidas de suporte com cuidados locais da isquemia digital e analgesia, além de evitar, se possível, outros procedimentos angiográficos. Os pacientes com alto risco de desenvolver essa patologia devem fazer uso de Aspirina[®], estatina, além de realizar um bom controle dos níveis tensionais, cessação do tabagismo e, nos pacientes com diabetes, um bom controle glicêmico. O tratamento cirúrgico ou endovascular é indicado se a fonte embólica for identificada, anatomicamente adequada, e o paciente for um candidato apropriado à cirurgia, porém o prognóstico geralmente é ruim.

6.8.5 Rabdomiólise

A rabdomiólise é uma síndrome caracterizada por necrose muscular e pela liberação de componentes musculares intracelulares na circulação. Os níveis de CPK são tipicamente elevados e podem estar associados a dor muscular e mioglobinúria. A gravidade da doença

varia de elevações discretas e assintomáticas de CPK até elevação enzimática extrema, desequilíbrios eletrolíticos e lesão renal aguda, com risco de vida. As principais causas de rabdomiólise podem ser divididas em:

- 1. Compressão traumática ou muscular:** por exemplo, síndrome de esmagamento ou imobilização prolongada, coma, imobilização, cirurgia vascular ou ortopédica;
- 2. Causas não traumáticas:** esforço não traumático (por exemplo, indivíduos não treinados submetidos a grandes esforços), hipertermia ou miopatias metabólicas, drogas ou toxinas, infecções ou distúrbios eletrolíticos.

A IRA é uma complicação comum da rabdomiólise. Cilindros de pigmento heme e mioglobínúria são habitualmente observados no sedimento urinário dos pacientes com IRA por rabdomiólise. Os níveis de CPK são, geralmente, pelo menos 5 vezes o limite superior do normal, mas variam de cerca de 1.500 a mais de 10.000 U/mL. Hipovolemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia e acidose metabólica podem ser observadas. A hipercalemia pode resultar em disritmias cardíacas. As complicações posteriores incluem IRA, hipercalemia, síndrome compartimental e, mais raramente, coagulação intravascular disseminada. A IRA secundária à rabdomiólise pode ser decorrente de 3 mecanismos diversos:

- a) Efeito tóxico direto da mioglobina, que, por meio de sua porção heme, levaria a disfunção e NTA;
- b) Isquemia renal devido ao desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores com efeito final de vasoconstrição renal (mecanismo potencializador da lesão renal);
- c) Obstrução tubular por cilindros formados pelo pigmento de mioglobina.

A coagulação intravascular disseminada pode aparecer entre os pacientes, com o potencial de aumentar as complicações renais. Medidas profiláticas devem ser tomadas nos mais suscetíveis para evitar a IRA na rabdomiólise: evitar hemólise, isquemia, dano tecidual/muscular, desidratação e acidose.

Na rabdomiólise, o regime adequado de administração de fluidos é controverso, haja vista a ausência de estudos prospectivos nessa população, porém o esquema terapêutico sugerido por alguns autores consiste em solução salina isotônica associada à solução de bicarbonato de sódio, de modo que cerca de 50% da quantidade de sódio seja administrada na forma de bicarbonato de sódio, o que ajuda a corrigir a acidose e prevenir a precipitação de mioglobina nos túbulos, além de reduzir o risco de hipercalemia.

Após a perfusão renal ser restaurada com hidratação venosa, as medidas de prevenção da IRA podem incluir diurese forçada com manitol/alcalinização da urina, na tentativa de reduzir a toxicidade renal da mioglobina. Deve-se evitar o uso de outros diuréticos, o que não melhora o prognóstico da insuficiência renal e piora a evolução em alguns casos.

O tratamento da rabdomiólise consiste em solução salina isotônica associada à solução de bicarbonato de sódio, além de diurese forçada com manitol/alcalinização da urina, na tentativa de reduzir a toxicidade renal da mioglobina.

O uso de bicarbonato é uma das medidas para o combate da rabdomiólise, porém só pode ocorrer quando não há hipocalcemia associada, pelo risco potencial de precipitação de cristais de fosfato de cálcio que pode induzir ou agravar as manifestações da hipocalcemia.

6.8.6 Intoxicação por vitamina D

A intoxicação por vitamina D geralmente ocorre após o uso inadequado de preparações de vitamina D. Pode ocorrer em dietas da moda, em que se consomem grandes doses de suplementos ou em pacientes que fazem terapia de reposição de vitamina D para má absorção, osteodistrofia renal, osteoporose ou psoríase. A

intoxicação por vitamina D foi documentada em adultos que consomem mais de 60.000 UI por dia. A exposição prolongada da pele à luz solar não produz quantidades tóxicas de vitamina D₃ (colecalfiferol) devido à fotoconversão da pré-vitamina D₃ em vitamina D₃ com metabólitos inativos.

Os sintomas de intoxicação aguda devem-se à hipercalcemia severa e incluem confusão, poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos e fraqueza muscular. A intoxicação crônica pode causar nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor.

6.8.7 Necrose cortical renal

A necrose cortical renal era usualmente uma causa importante de IRA associada a emergências obstétricas catastróficas, como descolamento placentário com hemorragia maciça ou embolia de líquido amniótico. A necrose cortical renal hoje é considerada bastante rara em países desenvolvidos e responsável por apenas 1 a 2% de todos os casos de IRA. A isquemia renal grave (que leva ao dano endotelial e à deposição secundária de fibrina) também causa necrose cortical renal.

Pacientes com necrose cortical apresentam início abrupto de oligúria ou anúria acompanhada de hematúria bruta, dor em flanco e hipotensão. O diagnóstico geralmente é estabelecido por USG ou TC, que demonstra áreas hipoecoicas ou hipodensas no córtex renal. Os principais achados de outras doenças específicas que podem cursar com IRA estão resumidos no Quadro 6.20.

Quadro 6.20 - Achados das principais causas de injúria renal aguda

Condições	Achados clínicos	Análise laboratorial e da urina	Outros dados
IRA pré-renal	Desidratação, hipotensão, taquicardia, uso de AINhs, IECAs, ARAs II, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose com ascite	Cilindros hialinos no sedimento urinário FENa < 1% NaU < 20 mEq/L Osmu > 500 Relação sérica Ur/Cr > 40	Avaliação hemodinâmica Melhora da IRA após reposição de volume
Ateroembolismo	História de manipulação de aorta ou de uso de anticoagulantes orais Nódulos subcutâneos e <i>livedo reticularis</i> Placas retinianas, hipertensão arterial sistêmica, idade > 50 anos Vasculopatia	Sedimento urinário frequentemente normal Possível eosinofília Eosinofilia Hipocomplementenemia Aumento de CPK	Biópsia de pele, músculo ou rim mostrando "fissuras biconvexas"
Trombose da artéria renal	Fibrilação atrial Infarto agudo do miocárdio recente Endocardite Dor abdominal e em flancos	Proteinúria discreta Hematúria ocasional Elevação de DHL	Angiorressonância ou arteriografia de vasos renais mostrando infarto renal
Trombose da veia renal	Síndrome nefrótica Embolia pulmonar Dor em flancos	Proteinúria Hematúria	Venograma, RNM, Doppler

Condições	Achados clínicos	Análise laboratorial e da urina	Outros dados
GNs e vasculites	<p>Infecção recente, endocardite</p> <p>Infecções crônicas</p> <p>Sinusite, artralgias</p> <p>Hemorragia alveolar</p> <p>Lesões de pele, edema</p>	<p>Hematúria dismórfica</p> <p>Leucocitúria</p> <p>Proteinúria variável</p> <p>Cilindros hemáticos</p> <p>Complemento baixo (GN pós-infecciosa, LES etc.)</p> <p>ANCA (vasculite), ASLO (GN pós-estreptocócica), FAN, anti-DNA (LES)</p> <p>Anti-MBG, crioglobulinas</p> <p>Hemoculturas (GN pós-infecciosa)</p>	Biópsia renal diagnóstica
PTT ou SHU	<p>Infecção do trato gastrointestinal recente, palidez, equimoses, febre, alterações neurológicas, uso de anticoncepcionais</p>	<p>Possível urina I normal</p> <p>Hematúria; raramente cilindros hemáticos</p> <p>Proteinúria</p> <p>Anemia hemolítica microangiopática, esquizócitos, aumento de DHL, diminuição de haptoglobina, plaquetopenia</p>	Biópsia renal diagnóstica
Hipertensão maligna	<p>Hipertensão arterial sistêmica grave, insuficiência cardíaca congestiva</p> <p>Alterações do sistema nervoso central, papiledema, retinopatia</p>	Hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria	Hipertrofia do ventrículo esquerdo, melhora da IRA com controle pressórico
NTA isquêmica	<p>Hemorragia, choque</p> <p>Cirurgia</p>	<p>Cilindros granulosos, debris no sedimento urinário</p> <p>NaU > 40 mEq/L</p> <p>FENa > 1%</p> <p>Osmu < 250</p> <p>Relação sérica Ur/Cr < 20</p>	<p>Diagnóstico clínico + laboratorial</p> <p>Geralmente, autolimitada, com recuperação com fase poliúrica</p>

Condições	Achados clínicos	Análise laboratorial e da urina	Outros dados
NTA tóxico-exógena	<p>Contraste iodado, antibióticos, quimioterápicos, AINHS</p> <p>Doença renal prévia, sepse, desidratação associada</p>	<p>Cilindros granulosos, debris no sedimento urinário</p> <p>NaU > 40 mEq/L</p> <p>FENa > 1%</p> <p>Osmu < 250</p> <p>Relação sérica Ur/Cr < 20</p>	<p>Diagnóstico clínico + laboratorial</p> <p>Resposta à retirada do agente agressor</p>
NTA tóxico-endógena	<p>Rabdomiólise, convulsões, coma, excesso de etanol, trauma, esmagamento</p> <p>Hemólise intravascular, transfusão</p>	<p>Sangue positivo na fita, mas sem hematúria à microscopia</p> <p>Hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia</p> <p>Aumento de CPK e mioglobina (rabdomiólise)</p> <p>Na hemólise: hemoglobinemia, exames laboratoriais de hemólise</p>	<p>Diagnóstico clínico + laboratorial</p> <p>Após a perfusão renal ser restaurada com hidratação venosa, possíveis medidas de prevenção da IRA, incluindo diurese forçada com manitol/alcalinização da urina</p>
Síndrome de lise tumoral	<p>Início de quimioterapia</p> <p>Grande carga tumoral (linfomas, leucemia)</p>	<p>Cristais de urato</p> <p>Hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia</p>	<p>Prevenção como melhor tratamento, que consiste no cuidado de pacientes de alto risco com hidratação venosa agressiva e alopurinol</p>

Condições	Achados clínicos	Análise laboratorial e da urina	Outros dados
Nefrite intersticial aguda	Uso recente de medicações	Cilindros leucocitários Leucocitúria (podem predominar eosinófilos) Proteinúria (ocasionalmente nefrótica) Hematúria (raramente há cilindros hemáticos) Eosinofilia, <i>rash</i> , artralgias	Biópsia de pele com vasculite leucocitoclástica Resposta à retirada do agente agressor
Pielonefrite bilateral	Febre, <i>rash</i> e artralgias Febre, toxemia, dor	Bacteriúria, leucocitúria, hematúria e proteinúria Urocultura, hemocultura positivas Leucocitose	USG renal que pode sugerir diagnóstico
IRA pós-renal (obstrução de vias urinárias)	Dor abdominal ou em flancos Dor lombar Bexiga palpável (bexigoma)	Urina frequentemente normal Possível hematúria (cálculos, sangramento com coágulo, câncer, doença prostática)	Exame de imagem com hidronefrose USG de rins e vias urinárias como o exame de imagem inicial Tratamento com desobstrução do trato urinário

6.9 BIÓPSIA RENAL

A biópsia renal precoce (1 a 5 dias) é indicada quando a suspeita da causa da IRA é de doença sistêmica (vasculite), GN aguda (nefrite lúpica), nefrite intersticial aguda, necrose cortical bilateral ou na ausência de diagnóstico clínico provável. A biópsia fornece bases para justificar terapêutica mais agressiva (corticoides, imunossupressores, plasmaférese), bem como indicação prognóstica pela avaliação histológica de componentes inflamatórios e fibróticos.

Nos casos habituais da NTA, aguardam-se de 4 a 5 semanas para a recuperação da IRA antes de proceder à biópsia. Se a deficiência da função renal se estende por esse período, indica-se a biópsia renal para determinar se um diagnóstico menos favorável, como necrose cortical, não é a causa da persistência da IRA.

O que é **lesão** renal **aguda**?

Portanto não podemos esquecer que a Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome caracterizada pela queda abrupta da função renal (de horas ou dias) e, pelo menos em parte, reversível do ritmo de filtração glomerular. Os principais fatores de risco são sepse, choque circulatório, queimadura, cirurgia de grande porte não cardíaca, radiocontrastes iodados, desidratação, idade avançada, sexo feminino, raça negra e diabetes mellitus. A IRA pré-renal é o tipo mais comum, causada comumente por hipovolemia, estados de choque, insuficiência cardíaca e cirrose hepática; apresenta oligúria (< 500 mL/d), concentração urinária de sódio baixa (< 20 mEq/L), FENa muito baixa ($< 1\%$) e osmolalidade urinária elevada (> 500 mOsm/kg). Já a IRA renal apresenta diversas causas, conforme a região atingida: tubular (isquemia, anfotericina, Anti-Inflamatórios Não Hormonais – AINHs –, contrastes radiológicos, rabdomiólise); intersticial (penicilinas, sulfonamidas, AINHs, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, pielonefrite, sarcoidose); vascular (vasculites, microangiopatias, estenose artéria renal); glomerular (difusa pós-estreptocócica, membranoproliferativa etc.).

INJÚRIA RENAL AGUDA – MANEJO CLÍNICO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



Como **tratar** a **lesão** renal **aguda**?

7.1 INTRODUÇÃO

O tratamento de pacientes com Injúria Renal Aguda (IRA) é essencialmente de suporte. A terapia de substituição renal é indicada àqueles com lesão renal grave. O início da diálise em indivíduos com IRA previne as consequências da uremia aguda e pode evitar a morte secundária por complicações da IRA.

As principais complicações da IRA incluem sobrecarga de volume, hipercalemia, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperfosfatemia. Também podem ocorrer hiperuricemia e hipermagnesemia. A avaliação inicial, portanto, deve incluir a avaliação cuidadosa do estado do volume e a mensuração de eletrólitos séricos, principalmente potássio, bicarbonato e fosfato séricos, cálcio e albumina, e ainda ácido úrico sérico, magnésio e hemograma completo.

A diálise é classicamente indicada àqueles com IRA que apresentem complicações graves como hipercalemia, hipervolemia ou acidose metabólica refratárias ao tratamento. Além disso, é indicada caso surjam manifestações clínicas perigosas da uremia, as quais podem aparecer quando o ritmo de filtração glomerular está muito baixo, como mioclonias, encefalopatia, pericardite ou alterações hemodinâmicas.

Apesar de não haver evidência na literatura capaz de provar que o início de diálise precoce seja benéfico para reduzir a morbimortalidade, há alguns estudos retrospectivos, não controlados, que sugerem esse benefício. Na prática clínica, o início precoce da diálise, antes do surgimento de complicações, parece reduzir de forma importante a morbidade e, talvez, até a mortalidade.

Não existe um valor absoluto padrão de ureia e creatinina para indicar diálise, embora, em geral, ela seja considerada quando a ureia está acima de 180 a 200 mg/dL. Na verdade, a indicação vai depender mais da velocidade de instalação da IRA e da presença de comorbidades, como sangramentos secundários à uremia, sobrecarga hídrica, hipercalemia e acidose refratárias, do que de valores absolutos de ureia e creatinina.

Entre 20 e 60% dos pacientes com IRA requerem tratamento dialítico. Como a mortalidade desses indivíduos está diretamente relacionada a infecções e sangramentos, e sendo esses 2 fatores associados à condição de uremia, tem-se sugerido que a diálise seja indicada precocemente, desde que não acrescente riscos que interfiram no prognóstico da IRA e do paciente.

7.2 PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

Reconhecida a existência de IRA, ao mesmo tempo que se iniciam as medidas terapêuticas, deve-se tentar descobrir sua causa e revertê-la. Deve-se sempre pensar, inicialmente, em afastar IRA pré-renal e pós-renal, já que medidas relativamente simples podem melhorar muito o prognóstico nesses casos. Muitas vezes, esse alerta evita que uma IRA pré-renal evolua para Necrose Tubular Aguda (NTA) isquêmica ou que se esqueça de sondar um paciente com “bexigoma”.

Quadro 7.1 - Princípios do tratamento

	Problemas	Tratamentos
Lesão renal que pode ser revertida	IRA isquêmica	Restauração da hemodinâmica e a pressão de perfusão renal
	IRA tóxica	Eliminar as nefrotoxinas
		Considerar medidas específicas como alcalinização e manitol
	IRA pós-renal	Correção imediata da obstrução
Prescrição de medicamentos	Evitar	Aminoglicosídeos, anti-inflamatórios, Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs), contrastes iodados e nefrotoxinas
	Ajuste de doses	Em toda medicação prescrita, verificação da necessidade de correção para a função renal
Prevenção e tratamentos das complicações	Hipervolemia	Restrição de sódio e água (< 1 L/d), diuréticos e diálise
	Hipercalemia	Restrição de potássio, solução polarizante (glicose + insulina), inalação com beta-2-adrenérgico, bicarbonato (muito cuidado com hipervolemia), resinas (Sorcal®), gluconato de cálcio (alteração de ecocardiograma) e diálise

	Problemas	Tratamentos
Prevenção e tratamentos das complicações	Acidose metabólica	Diálise e administração de bicarbonato
	Hiperfosfatemia	Restrição dietética de fósforo (< 800 mg/d), carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio
	Hipocalcemia	Carbonato de cálcio oral (quando há sintomas leves ou se usa bicarbonato) e cálcio intravenoso (sintomas moderados a graves)
	Hiperuricemia	Usualmente assintomática, sem necessidade de terapia, exceto em síndrome de lise tumoral
	Hipermagnesemia	Em geral, sem necessidade de terapia; descontinuação do hidróxido de magnésio
	Nutrição (paciente ainda não dialítico)	Proteínas de alto valor biológico: 0,6 g/kg/d Carboidratos: 100 g/d Considerar nutrição enteral/parenteral em pacientes com IRA prolongada

Nesse primeiro momento, é fundamental coletar amostras de sangue e urina para evitar que a sequência dos procedimentos dificulte o diagnóstico (por exemplo, o cálculo de FENa ou osmolalidade urinária fica prejudicado pelo uso de diuréticos).

O melhor tratamento da IRA é a sua prevenção. Como a IRA tem impacto significativo sobre a morbimortalidade do paciente, é muito importante que o clínico e o intensivista estejam atentos às medidas preventivas, habitualmente simples. Essas medidas baseiam-se na manutenção da volemia, otimização do débito cardíaco e não utilização de drogas nefrotóxicas. As medidas terapêuticas iniciais

devem estar voltadas para correção da volemia, restabelecimento do equilíbrio eletrolítico e controle das manifestações urêmicas. A otimização da hemodinâmica do paciente com avaliação do volume intravascular efetivo é de suma importância na prevenção da IRA em pacientes críticos e, principalmente, sépticos, algumas vezes sendo necessária a monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz.

O melhor tratamento da IRA é a sua prevenção, com medidas como manutenção da volemia, otimização do débito cardíaco e não utilização de drogas nefrotóxicas.

A hipotensão deve ser evitada, uma vez que essa condição promove redução na perfusão renal. Detectada a hipovolemia, o volume intravascular deve ser restituído com solução salina, não havendo indícios de que o uso de coloides ou de outros expansores sintéticos de plasma acrescente qualquer benefício. Caso não se atinja pressão arterial média ideal, deve-se iniciar o uso de drogas vasopressoras, sendo preferencial a noradrenalina.

Entretanto, especialmente em IRA hospitalar, é comum a hipervolemia, sendo necessário tratar a congestão pulmonar. Os pacientes costumam estar hipertensos e podem ser necessários vasodilatadores (nitroprussiato de sódio ou nitroglicerina). A furosemida pode ser intravenosa, em bolus, na dose inicial entre 20 e 100 mg; caso não se obtenha resposta adequada na hora seguinte, a dose pode ser dobrada, e assim por diante. A infusão contínua de furosemida algumas vezes possibilita um efeito diurético maior. No entanto, é preciso ter cautela com sua utilização devido ao risco de surdez permanente do paciente secundário às altas doses do medicamento. Em última instância, caso não se obtenha resposta diurética ou o volume urinário obtido seja insuficiente, devem-se utilizar técnicas dialíticas (hemofiltração, hemodiálise ou diálise peritoneal, a depender das características de cada paciente). Observar que o objetivo da furosemida é tratar a hipervolemia, pois

não há evidências que apontem benefício dessa substância no prognóstico da IRA.

Algumas observações devem ser feitas quando se fala de NTA secundária a pigmentos provenientes de alguns tecidos. Essa NTA, muitas vezes, pode ser evitada, caso sejam tomadas medidas profiláticas básicas, principalmente nos mais suscetíveis: evitar hemólise, isquemia e dano tecidual/muscular, desidratação e acidose. Na rhabdomiólise, o regime de administração de fluidos adequado é controverso, haja vista a ausência de estudos prospectivos nessa população. Porém, o esquema terapêutico sugerido por alguns autores consiste em solução salina isotônica, associada à solução de bicarbonato de sódio, e aproximadamente 50% da quantidade de sódio devem ser administrados na forma de bicarbonato de sódio. Isso ajuda a corrigir a acidose, prevenir a precipitação de mioglobina nos túbulos e reduzir o risco de hipercalemia.

Todas as medicações que o paciente recebe devem ser revisadas, e as doses, ajustadas conforme o *clearance* estimado (habitualmente inferior a 10 mL/min).

O distúrbio eletrolítico mais preocupante é a hipercalemia, tida como a causa metabólica de óbito mais comum em indivíduos com IRA.

A agressividade do tratamento vai depender do grau de hipercalemia, da rapidez com que ela se instituiu e das alterações eletrocardiográficas. O tratamento inclui gluconato de cálcio (quando há alterações eletrocardiográficas), inalação com beta-agonista, uso de soluções polarizantes (glicose e insulina), bicarbonato de sódio, diuréticos, resinas de troca (Sorcal®) e diálise.

A hipocalcemia é comum e, quando assintomática, não requer tratamento imediato, mas tetania incipiente ou franca deve ser

tratada com cálcio intravenoso (10 a 20 mL de gluconato de cálcio em 20 minutos).

A hiperfosfatemia resultante da redução da eliminação do fósforo também é comum, com níveis séricos em torno de 6 a 8 mg/dL. Níveis muito mais altos são vistos em rabdomiólise ou estados catabólicos.

Um produto cálcio-fósforo superior a 70 pode resultar em calcificação metastática tecidual. Usualmente, a hiperfosfatemia pode ser controlada com restrição de fósforo na dieta e carbonato de cálcio oral. Eventualmente, é necessário o uso de hidróxido de alumínio oral. Tanto o cálcio oral quanto o hidróxido de alumínio devem ser oferecidos às refeições.

Na IRA, conforme já citado, acumulam-se produtos ácidos provenientes dos processos metabólicos que precisam ser tamponados por bicarbonato, ocasionando redução do bicarbonato sérico e acidose metabólica com aumento de ânion-gap.

A hiperventilação compensatória, muitas vezes, pode ser confundida com hipervolemia ou insuficiência cardíaca. Usualmente a acidose metabólica isolada, secundária à IRA, não é grave, não sendo necessário tratamento caso o bicarbonato sérico seja superior a 15 mEq/L e/ou o pH inferior a 7,2. A quantia de bicarbonato a ser administrada é calculada pela equação de déficit de bicarbonato, mostrada a seguir.

Fórmula 7.1 - Cálculo do déficit de bicarbonato

$$\text{Déficit de } HCO_3 \text{ (mEq / L)} = 0,6 \times \text{peso (kg)} \times (24 - HCO_3 \text{ medido})$$

A IRA acompanha situações em que o gasto metabólico é aumentado, e o aporte nutricional pode rapidamente tornar-se insuficiente. Embora tenha sido colocado em dúvida o real valor de manter aporte nutricional com base nos valores usualmente utilizados de 35 a 45 kcal/kg/d nos pacientes em NTA, ainda é o que se procura manter na prática, principalmente a partir da segunda ou terceira semana de

evolução. Nos pacientes que não estejam em diálise, o aporte proteico deve ser restrito a 0,6 g/kg/d, enquanto aqueles em diálise devem receber de 1 a 1,5 g/kg/d – esse valor pode ser ainda maior, caso sejam submetidos a técnicas dialíticas que espoliem proteínas (diálise peritoneal). A via de administração preferencial deve ser a gastrointestinal. Caso não seja possível, inicia-se a nutrição parenteral.

Vale ressaltar que o uso de dopamina na chamada dose dopaminérgica (0,5 a 2 µg/kg/min) não acrescenta nenhum benefício à recuperação da IRA, não aumenta o volume urinário nem previne a IRA. Na verdade, a dopamina ocasiona um roubo de fluxo de sangue da região mais sensível a hipóxia, que é a região medular interna, para a região cortical.

7.3 TRATAMENTO DA DOENÇA DE BASE

Quadro 7.2 - Tratamento da doença de base

Correção de distúrbio obstrutivo	A obstrução urinária deve ser revertida em caráter de urgência; quanto mais se postergar a correção, maior será a chance de lesões irreversíveis
Imunossupressão	Doenças autoimunes, como a nefrite lúpica e a granulomatose de Wegener, podem responder a ela (pulso de corticoide com ou sem ciclofosfamida). Formas graves de anemia hemolítica respondem bem a pulso de corticosteroides
Plasmaférese	Algumas formas de doenças sistêmicas respondem a ela (por exemplo, síndrome de Goodpasture)
IECAs	Podem ser cruciais no tratamento da crise renal esclerodérmica
Outros	A nefrite intersticial alérgica pode responder a corticosteroides, desde que iniciados precocemente. A hipertensão maligna pode responder ao controle agressivo da pressão arterial, o que pode limitar a lesão renal e ajudar na reversão da IRA

7.4 PROFILAXIA

Devido à alta morbimortalidade e ao alto custo associado à IRA, sua prevenção deve ser o objetivo principal.

O cuidado com a pressão arterial, a manutenção da volemia efetiva e a imediata correção de hipotensão, com estabilização da Pressão Arterial Média (PAM) individualizada (idosos precisam de PAM maior), ainda são as medidas mais eficazes. São pacientes com maior risco: em pós-operatório, grandes queimados, com traumas múltiplos e síndromes de esmagamento.

Identificar e proteger os pacientes sujeitos a desenvolver IRA com maior frequência é crucial. São eles:

- a) Idosos;
- b) Com insuficiência renal prévia;

- c) Diabéticos;
- d) Hipertensos mal controlados;
- e) Indivíduos que usam medicações: Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs), IECAs, antagonistas dos receptores de angiotensina II;
- f) Portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

No caso de função renal estável, pode-se estimar o *clearance* de creatinina (por meio das fórmulas) e corrigir as doses das medicações. A escolha dos antibióticos e antifúngicos também deve ser cuidadosa, já que, além de isoladamente muitos serem nefrotóxicos, o somatório de seus efeitos pode precipitar a IRA. Isso também vale para os AINEs, que são medicações com alto nível de nefrotoxicidade.

Alopurinol e hiper-hidratação com diurese alcalina são medidas profiláticas indicadas a pacientes de risco para nefropatia por urato (quimioterapia, câncer hematológico), além de ser útil para evitar IRA na rabdomiólise.

Convém lembrar que pacientes em risco de IRA são idosos, insuficientes renais prévios, diabéticos, hipertensos sem controle, indivíduos em uso de AINEs, IECAs ou ARAs II e portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

7.5 COMPLICAÇÕES GRAVES

7.5.1 Hipervolemia

A hipervolemia constitui um grande problema a pacientes oligúricos ou anúricos.

A não excreção de sal e água inevitavelmente leva à sobrecarga de volume, o que pode manifestar-se de forma leve à moderada, com os achados de ganho de peso, crepitações pulmonares bibasais, turgência jugular e edema de membros inferiores. A presença desses achados deve alertar ao médico a possibilidade de evolução do quadro para formas graves de hipervolemia, ocasionando hipertensão arterial e edema agudo pulmonar.

Pacientes que necessitem de múltiplas medicações intravenosas ou de nutrição parenteral são especialmente sujeitos à hipervolemia grave. Restrições hídrica e salina devem ser prescritas a oligoanúricos, com IRA renal instalada.

Os pacientes devem ser pesados diariamente. O valor dos diuréticos é discutível; não existem estudos que mostrem melhora de prognóstico com seu uso, devendo-se recorrer a eles em caso de sinais de hipervolemia. Nessas situações, os diuréticos de alça são os agentes preferidos, pois proporcionam efeito natriurético maior do que os diuréticos tiazídicos. Geralmente se inicia com uma dose de 40 a 80 mg de furosemida intravenosa. Se não houver resposta dentro de 30 minutos a 1 hora, pode-se dobrar a dose. Em pacientes refratários a doses elevadas de diuréticos de alça, a administração concomitante de um diurético tiazídico pode alcançar a diurese eficaz.

Quando o paciente continua a reter volume, surgem sinais de hipervolemia, não há resposta a diuréticos, e ele persiste oligoanúrico; deve-se indicar diálise para retirada de volume.

O uso de diuréticos visa evitar sobrecarga de volume. Podem ser usados de 200 a 400 mg de furosemida em 24 horas; se persistir oligoanúrico, a diálise é recomendada.

7.5.2 Hipercalemia

A hipercalemia é uma complicação frequente em pacientes com IRA. Indivíduos oligúricos têm o potássio sérico aumentado em cerca de 0,5 mEq/L/d, basicamente devido à não excreção renal de potássio. Essa elevação sérica do potássio pode ser mais intensa nas seguintes situações: acidose grave, rabdomiólise, síndrome de lise tumoral e hemólise.

Existe maior risco de hipercalemia em pacientes com acidose grave, rabdomiólise, síndrome de lise tumoral e hemólise.

Os sintomas são sutis, e todos os pacientes com IRA devem ser acompanhados com eletrocardiogramas (ECGs) seriados. No caso da IRA, em geral, o bicarbonato de sódio intravenoso pode levar à hipervolemia grave e ao edema agudo pulmonar, por isso é muito importante ter cautela ao utilizá-lo.

A hipercalemia deve ser tratada com solução polarizante (glicose + insulina), inalação com agonistas adrenérgicos, diuréticos de alça (se houver resposta com diurese) e resinas trocadoras de potássio (Sorcal®). Em caso de alteração do ECG compatível com hipercalemia, deve ser administrado imediatamente gluconato de cálcio, o qual, apesar de não reduzir a concentração sérica de potássio, promove estabilização elétrica de membrana miocárdica e, desse modo, evita o surgimento de arritmias potencialmente fatais.

A hipercalemia refratária às medidas clínicas deve ser prontamente tratada com diálise.

A hipercalemia é a principal causa de óbito na IRA, principalmente pela toxicidade cardíaca.

7.5.3 Acidose metabólica

O metabolismo corpóreo produz cerca de 50 a 100 mmol/d de ácidos não voláteis que precisam ser excretados pelos rins, por isso é esperada acidose metabólica pela não excreção de ácidos produzidos pelo metabolismo proteico, levando muitas vezes ao ânion-gap elevado na IRA. A excreção dos ácidos e a regeneração de bicarbonato são prejudicadas após a queda da taxa de filtração glomerular, resultando em acidose metabólica. Grande parte do ácido, que é normalmente excretado pelo rim, é o produto diário do metabolismo.

Em algumas situações, a produção de ácidos não voláteis é mais intensa e, particularmente, mais grave:

- a) Cetoacidose de jejum ou diabética;
- b) Acidose láctica, por sepse ou hipoperfusão periférica;
- c) Doença hepática coexistente;
- d) Intoxicação por metanol ou etilenoglicol.

Indivíduos com acidose persistente e refratária ao tratamento devem ser tratados com diálise.

Em geral, $\text{pH} > 7,2$ e bicarbonato > 15 mEq/L não requerem tratamento específico. Abaixo disso, deve-se prescrever bicarbonato por via oral, eventualmente com bicarbonato intravenoso. É fundamental ter muito cuidado com o bicarbonato, pois ele pode precipitar hipervolemia grave e hipocalcemia.

Do ponto de vista prático, a maioria dos pacientes que precisa de prescrição de bicarbonato na IRA necessitará de diálise nos próximos dias. Por isso, indivíduos com acidose persistente e refratária ao tratamento devem ser tratados com diálise.

7.5.4 Outras complicações graves

Infecção é uma complicação frequente na IRA, em cerca de 50 a 90% dos pacientes, e a causa de cerca de 75% dos óbitos. Não se sabe até que ponto o ambiente urêmico é responsável pela alta taxa de infecção, mas certamente ele tem um papel. Entretanto, indivíduos com IRA têm suas barreiras mucocutâneas amplamente invadidas (sonda vesical, acesso central, ventilação mecânica), o que contribui para as altas taxas de infecção.

A presença de anemia pode tornar necessária a hemotransfusão, especialmente quando a IRA é grave e de recuperação lenta. A causa da anemia na IRA é multifatorial e inclui eritropoese deficiente, redução da vida média da hemácia, hemólise, hemodiluição e sangramento. Até o momento, não há diretrizes que recomendem a eritropoetina para o tratamento da anemia relacionada à IRA, contudo estudos experimentais demonstram benefícios com ela, não só para a correção da anemia, mas também por seu potencial citoprotetor que parece ser benéfico na recuperação da IRA. In vitro, a eritropoetina estimula a proliferação de células renais, a mitogênese e a angiogênese, além de prevenir a apoptose. Estudos em ratos com IRA demonstraram que a administração de eritropoetina em altas doses (100 U/kg/d) resulta em aumento da concentração de hemoglobina e diminuição da mortalidade, além de potencializar a recuperação renal. Entretanto, ainda há necessidade de estudos clínicos randomizados para avaliar o custo-benefício do tratamento da anemia da IRA em humanos com eritropoetina.

Sangramento gastrointestinal é outra complicação potencialmente grave e se deve a ulcerações nas mucosas gástrica e intestinal. Em algumas séries, a hemorragia digestiva é a segunda causa de óbito de portadores de IRA. Hemorragia digestiva leve ocorre em 10 a 30% dos casos de IRA. Doses regulares de antiácidos podem reduzir a chance de sangramento; alguns autores acreditam que são até mais efetivos do que bloqueadores H₂ ou inibidores da bomba de prótons. Na presença de hemorragia digestiva, o paciente deve prioritariamente ser estabilizado (se necessário, hemotransfusão, reposição de volume, entre outros), medicado com omeprazol intravenoso e, em seguida, avaliado quanto à necessidade de início

de diálise. Alguns autores recomendam prescrever estrogênios ou desmopressina para o tratamento do sangramento.

Outras formas de sangramento são possíveis, especialmente quando há uso de anticoagulantes, e incluem acidente vascular cerebral hemorrágico e sangramentos em local de punção (como hematoma cervical com obstrução de vias aéreas e hemotórax). Além disso, a IRA pode causar disfunção plaquetária qualitativa, o que resulta em diátese hemorrágica. Complicações cardiovasculares, como arritmias, infarto do miocárdio, derrame pericárdico, pericardite, edema agudo pulmonar e embolia pulmonar, podem ocorrer, são graves e chegam a levar o paciente a óbito. Poliúria e suas consequências (desidratação, hipernatremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia) são possíveis na fase de recuperação da IRA, contribuindo para complicações e o retardo da recuperação da função renal.

7.6 DIÁLISE

O tratamento de pacientes com IRA é essencialmente de suporte, e a terapia de substituição renal é indicada àqueles com lesão renal grave. Várias modalidades de terapia de substituição renal estão disponíveis atualmente, incluindo hemodiálise intermitente, terapias de substituição renal contínuas (hemodiálise e diálise peritoneal) e terapias híbridas, como a SLED (*Sustained Low-Efficiency Dialysis*). Apesar de ainda haver muita discussão na literatura, para a IRA ainda não existe consenso sobre o momento ideal para o início da diálise, o melhor método dialítico e a dose (adequação) de diálise. No entanto, apesar da existência de todas essas técnicas, a mortalidade entre os portadores de IRA continua alta, maior do que 50% em pacientes críticos.

O princípio fisiológico básico da diálise peritoneal e da hemodiálise é alterar a concentração de uma solução A após sua exposição a uma solução B por meio de uma membrana semipermeável. Água e solutos de baixo peso molecular podem difundir-se livremente entre as 2 soluções, a depender de suas diferenças de concentração,

enquanto proteínas e solutos maiores ficarão restritos a um ou a outro lado da membrana, gerando um efeito osmótico. Na diálise peritoneal, o transporte de solutos ocorre por meio da membrana peritoneal do próprio indivíduo. Na hemodiálise, a difusão é realizada por intermédio de um filtro, que contém uma membrana semipermeável artificial, pela qual circula o sangue do paciente.

O início da diálise em pacientes com IRA previne as consequências da uremia aguda e pode evitar a morte secundária a complicações da IRA. É possível que o tempo desde a instalação da IRA até o início da diálise, a modalidade de diálise utilizada e a quantidade de diálise ofertada influenciem a morbimortalidade do paciente com IRA. No entanto, poucos estudos avaliaram essas questões e com número reduzido de pacientes, de modo que ainda não há resposta acerca de quando, como e quanto de diálise se deve oferecer ao paciente com IRA.

Quadro 7.3 - Indicações de diálise na injúria renal aguda

Sobrecarga hídrica refratária ao uso de diuréticos

Hipercalemia grave ($K > 6,5$ mEq/L) refratária ou rápido aumento dos níveis de potássio sérico

Acidose metabólica refratária ($pH < 7,1$)

Sinais de uremia, como pericardite, neuropatia ou encefalopatia sem outra causa aparente

Certas intoxicações por álcool e drogas

Apesar de não haver evidência na literatura capaz de provar que o início de diálise precoce (antes que ocorram as indicações anteriores) seja benéfico para reduzir a morbimortalidade dos portadores de IRA, há alguns estudos retrospectivos não controlados

que sugerem tal benefício. Na prática clínica, o início precoce da diálise, antes do surgimento de complicações, parece reduzir de forma importante a morbidade e, talvez, até a mortalidade.

São indicações formais de diálise na IRA: sobrecarga hídrica refratária aos diuréticos; hipercalemia grave refratária ($K > 6,5$ mEq/L) ou rápido aumento dos níveis de potássio sérico; acidose metabólica refratária ($pH < 7,1$); sinais de uremia.

Quadro 7.4 - Terapia de substituição renal

Terapia de substituição renal contínua

Fornecer suporte dialítico contínuo para pacientes críticos com IRA. São os métodos mais facilmente tolerados por serem hemodinamicamente instáveis. Neles são utilizados fluxos mais baixos por tempos mais longos, permitindo que a retirada de líquido seja mais lenta e, conseqüentemente, tenham pouca repercussão hemodinâmica. Essas modalidades incluem hemofiltração venovenosa contínua, hemodiálise venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua

Diálise peritoneal

É bem tolerada em pacientes instáveis e potencialmente eficaz em crianças (por terem menor superfície corpórea e, em geral, peritônio mais saudável). Não deve ser utilizada em pacientes com doença abdominal ou peritoneal, ou múltiplas manipulações abdominais prévias. Não é tão eficaz quanto a hemodiálise para eliminar líquidos e eletrólitos

Hemodiálise intermitente

É indicada a pacientes hemodinamicamente estáveis, pois a retirada abrupta de líquido (3 a 4 horas) pode agravar a hemodinâmica de pacientes instáveis

Terapias híbridas

A SLED é um tipo de diálise intermitente que utiliza maior duração da sessão de hemodiálise (6 a 10 horas) e menores fluxos de sangue e de dialisato do que a hemodiálise intermitente convencional. As vantagens desse método é que podem ser utilizadas as mesmas máquinas da hemodiálise intermitente, o que reduz os custos em relação às terapias contínuas e provoca menos instabilização hemodinâmica que a hemodiálise intermitente clássica

Os dados da literatura não apoiam que nenhum método de terapia de substituição renal seja superior a outro para pacientes com IRA. A escolha vai depender da experiência de cada serviço e de aspectos inerentes a cada paciente. Por exemplo, pacientes hemodinamicamente muito instáveis provavelmente terão melhor tolerância a métodos contínuos, que provocam menos instabilidade, que a métodos intermitentes. Da mesma forma, em pacientes com injúria cerebral aguda e insuficiência hepática fulminante, parece haver melhor preservação da função cerebral com métodos contínuos.

7.7 PRINCÍPIOS DA TERAPIA DIALÍTICA

O papel da diálise é prevenir as complicações associadas à IRA. Durante as últimas décadas, as técnicas dialíticas evoluíram

significativamente, de forma a substituir os rins e prolongar a vida do paciente.

A diálise pode restabelecer o balanço hídrico, corrigir as alterações eletrolíticas e a acidose, remover as chamadas “toxinas urêmicas” e melhorar o equilíbrio nutricional do indivíduo. Existem 2 maneiras, com peculiaridades próprias, de oferecer diálise ao paciente: Diálise Peritoneal (DP) e hemodiálise.

Os métodos dialíticos para o tratamento da IRA são métodos intermitente, contínuo e híbrido.

7.7.1 Diálise peritoneal

7.7.1.1 Por meio de sua própria membrana peritoneal

A diálise peritoneal consiste, inicialmente, na infusão de uma solução estéril hipertônica à custa de glicose (1,5; 2,5 e 4,25%), que tem como álcali o lactato, na cavidade peritoneal, em volume, no adulto, de 1.500 a 2.500 mL. Ao longo de um período de tempo variável (30 minutos a 2 horas), atinge-se um estado de equilíbrio, em que a hipertonicidade da glicose retira para a cavidade peritoneal água e solutos de baixo peso molecular, como ureia e eletrólitos. A seguir, esse volume é drenado, e uma nova troca é efetuada. O procedimento pode ser realizado manualmente ou por meio de máquinas cicladoras, que já fazem o aquecimento do líquido e fornecem o balanço (entrada-saída) automaticamente.

O processo de retirada de líquido chama-se ultrafiltração, com a qual se podem ultrafiltrar até 500 mL/h com solução de glicose a 4,25% e obter um *clearance* de ureia em 24 horas comparável ao obtido com 4 horas de hemodiálise. A DP com cateter rígido, atualmente praticada quase exclusivamente em países subdesenvolvidos, ainda é muito usada no Brasil, principalmente em locais que não dispõem de procedimentos hemodialíticos. O uso dos cateteres peritoneais de

longa duração protegidos com *cuff* (cateter de Tenckhoff) e de circuitos fechados diminuem as taxas de infecção peritoneal.

As vantagens da DP são a facilidade de manejo, a disponibilidade, o baixo custo, a ausência de necessidade de anticoagulação e a possibilidade de realização em indivíduos com instabilidade hemodinâmica, sem agravá-la. É um método potencialmente eficaz em crianças, que têm pequena superfície corpórea. As desvantagens são o risco de infecções (bem maior que na hemodiálise), a possibilidade de perfuração de alças durante a passagem do cateter de DP (rara) e o fato de o *clearance* obtido ser insuficiente para contrabalancear o estado hiperatabólico de pacientes graves.

Como existem muito poucas contraindicações absolutas à DP aguda, a maioria das seguintes condições são apenas contraindicações relativas a essa modalidade:

- a) Cirurgia abdominal e/ou cardiotorácica recente;
- b) Fístulas peritoneal-pleurais diafragmáticas;
- c) Insuficiência respiratória grave;
- d) Hipercalemia com risco de vida;
- e) Catabolismo extremamente alto;
- f) Sobrecarga severa de volume em um paciente não intubado;
- g) Doença de refluxo gastroesofágico grave;
- h) Hérnias peritoneais baixas;
- i) Peritonite fecal ou fúngica;
- j) Celulite da parede abdominal;
- k) IRA na gravidez;
- l) Intolerância à glicose mal controlada;
- m) Desnutrição grave.

Várias dessas contraindicações relativas estão, com frequência, presentes simultaneamente em pacientes com IRA, o que provavelmente tem sido a principal explicação para o uso menos frequente de DP no cenário de IRA.

A indicação absoluta para DP aguda é a necessidade de diálise e a incapacidade de realizar qualquer outra técnica de substituição renal.

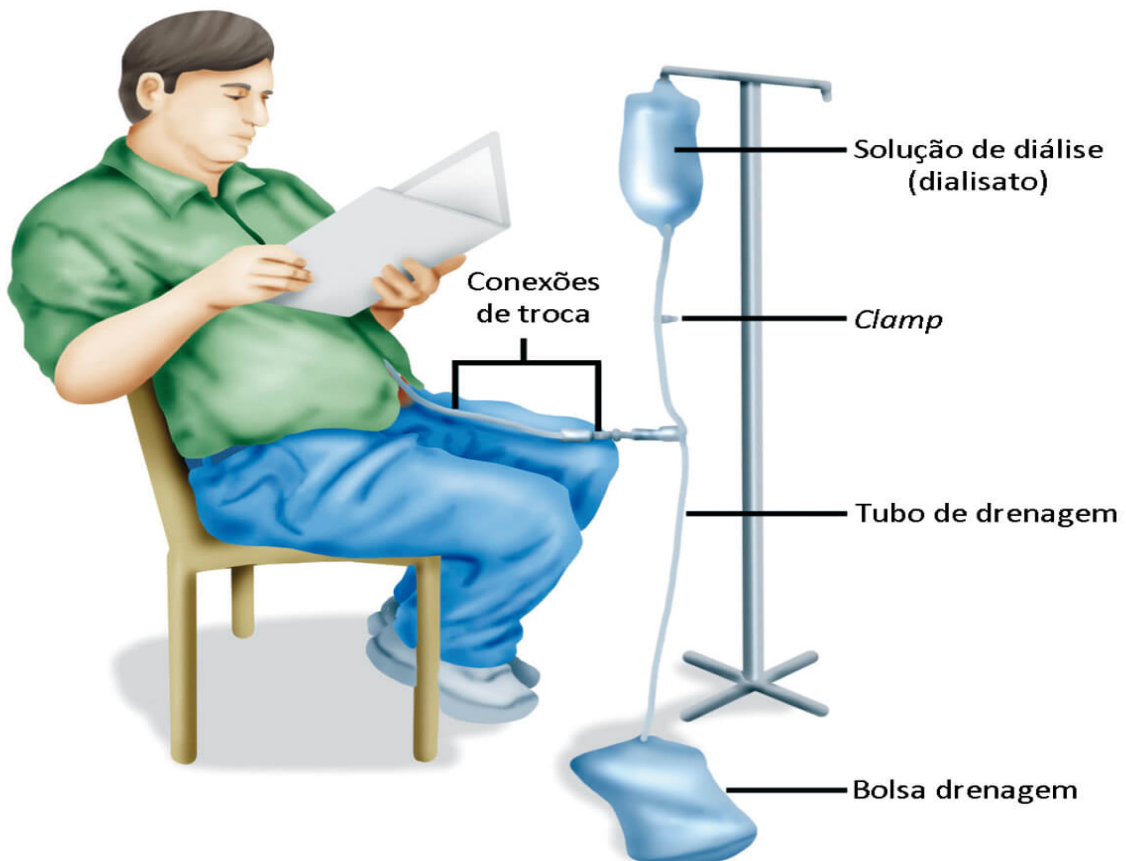
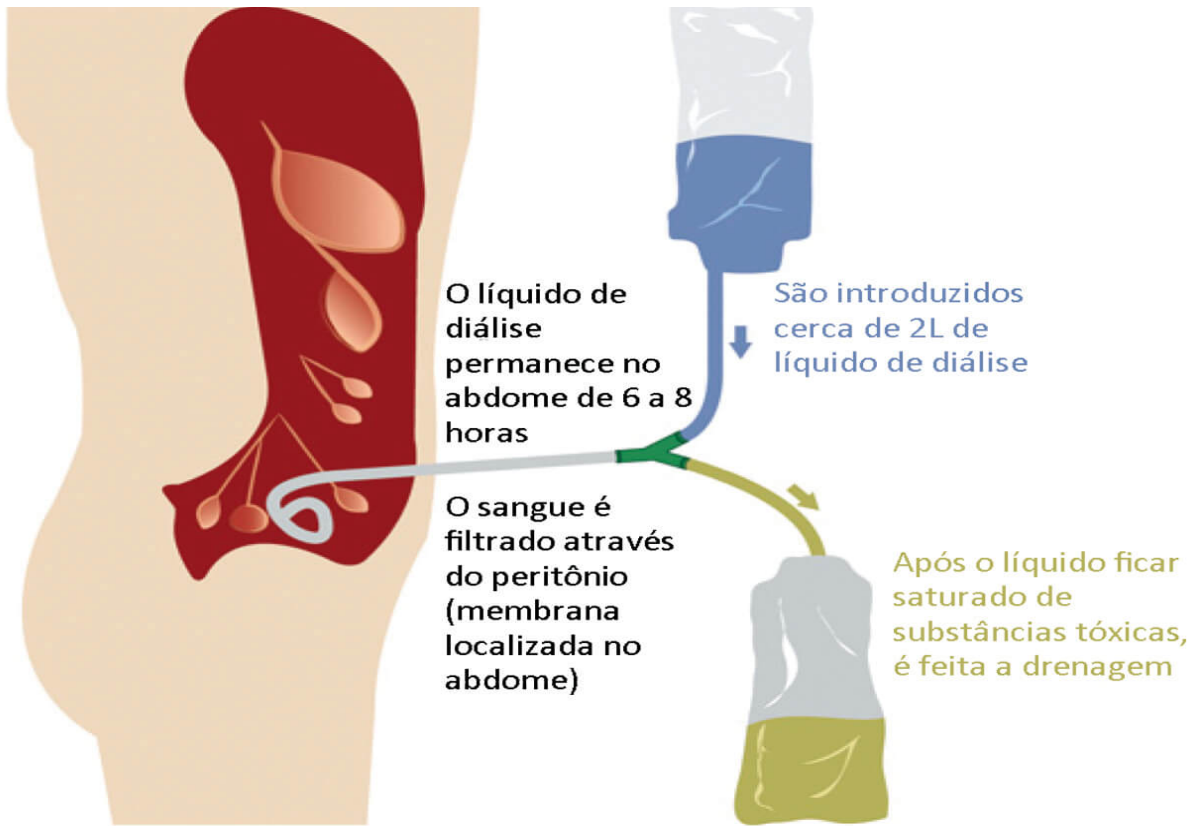
Dadas as possíveis vantagens da DP no cenário agudo, outras indicações relativas em adultos incluem:

- a) Pacientes hemodinamicamente instáveis;
- b) A presença de uma diátese hemorrágica ou condições hemorrágicas;
- c) Dificuldade em obter acesso ao sangue;
- d) Remoção de toxinas de alto peso molecular (> 5 kD);
- e) Hipotermia e hipertermia clinicamente significativas;
- f) Insuficiência cardíaca refratária ao manejo médico.

1. Vantagens da diálise peritoneal: facilidade, baixo custo, ausência de necessidade de anticoagulação, realização em indivíduos com instabilidade hemodinâmica.

2. Desvantagens da diálise peritoneal: infecções, possibilidade de perfuração de alças e insuficiência de *clearance*.

Figura 7.1 - Diálise peritoneal: o fluido de diálise (solução de diálise nova) flui na barriga, permanece no local por um determinado período e, em seguida, escoar para dentro do saco de drenagem



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

7.7.2 Hemodiálise

7.7.2.1 Por meio de acesso intravascular

A hemodiálise é realizada por meio de um filtro que contém uma membrana semipermeável artificial, pela qual circula o sangue (hemodiálise). Obviamente requer um acesso vascular que permita um fluxo de sangue de 100 a 400 mL/min, preferencialmente na veia jugular.

A hemodiálise clássica (HDC) é um método intermitente e realizado cerca de 3 a 4 vezes por semana, com sessões que duram de 3 a 4 horas. É capaz de retirar grandes quantidades de líquido em um prazo de tempo curto, daí a ocorrência de distúrbios hidroeletrólíticos, arritmias graves, hipotensão (devido ao alto fluxo de sangue) e sangramentos (há necessidade de anticoagulação), e pode agravar a hemodinâmica de pacientes instáveis.

Existem terapias dialíticas contínuas que permitem a indivíduos com IRA e instabilidade hemodinâmica serem dialisados, sem agravamento da instabilidade. As terapias contínuas de substituição renal envolvem tratamentos de diálise (remoção de soluto por difusão) ou filtração (remoção de água e solutos por convecção) que operam em modo contínuo. A maior vantagem da terapia contínua é a taxa mais lenta de remoção de soluto ou fluido por unidade de tempo. Assim, as terapias contínuas são geralmente mais bem toleradas do que a terapia convencional, uma vez que muitas das complicações da hemodiálise intermitente estão relacionadas à rápida taxa de perda de soluto e fluidos.

7.7.2.2 Terapias de reposição renal contínua

Quadro 7.5 - Modos de terapia contínua

Acesso ao sangue

Arteriovenosa

Hemofiltração arteriovenosa contínua

Hemodiálise arteriovenosa contínua

Hemodiafiltração arteriovenosa contínua

Venovenosa

Hemofiltração venovenosa contínua

Hemodiálise venenosa contínua

Hemodiafiltração venovenosa contínua

Ultrafiltração contínua lenta

Diálise ou diafiltração lenta de baixa eficiência

Diálise diária de baixa eficiência lenta

Diálise diária estendida

As diferentes modalidades são categorizadas de acordo com as características de acesso: sangue ou peritoneal, venovenosa ou arteriovenosa. A escolha da modalidade depende de vários fatores, incluindo-se disponibilidade, experiência do clínico, estabilidade

hemodinâmica, acesso vascular e se a necessidade primária é a remoção de fluidos e/ou soluto.

A hemodiálise venovenosa contínua (*continuous venovenous hemodialysis*), ou hemolenta, não é mais do que uma hemodiálise realizada com baixo fluxo de sangue (100 a 200 mL/min) e diálise. Utiliza-se o mesmo filtro da hemodiálise, porém em máquinas diferentes, capazes de realizar hemodiálise contínua. Além da hemolenta, as diálises contínuas incluem modalidades como hemofiltração venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua.

O propósito da ultrafiltração lenta contínua é somente o controle volêmico. A hemofiltração arteriovenosa também é contínua. Trata-se de uma modalidade de terapia dialítica com um processo contínuo de remoção de líquido, útil para deixar o paciente “seco”, mas não eficiente para retirar a ureia adequadamente. A hemodiafiltração arteriovenosa contínua também é uma modalidade que tem um processo contínuo de remoção de líquido e, por também ser contínua, eficiente para o controle metabólico. A hemodiafiltração venovenosa contínua muitas vezes é impraticável no ambiente de UTI, pois necessita de uma boa pressão de perfusão arterial, além de um cateter venoso de duplo lúmen posicionado na veia central. A diferença entre hemodiálise e hemofiltração é que a segunda modalidade é capaz de eliminar substâncias de maior tamanho e peso molecular por convecção. O procedimento requer a utilização de um filtro com membrana de alta permeabilidade, que permita alto *clearance* convectivo, e é vantajosa na sepse, pois toxinas urêmicas maiores e alguns mediadores inflamatórios são eliminados, porém de custo mais elevado. Já na hemodiálise, o processo ocorre por difusão passiva e elimina toxinas urêmicas de baixo peso molecular. Na hemodiafiltração, as eliminações das moléculas acontecem por difusão e convecção.

Figura 7.2 - Hemodiálise: 2 agulhas são colocadas em um “acesso” no braço chamado fístula (uma junção entre uma veia e uma artéria feita cirurgicamente). O sangue flui desde o corpo da máquina de hemodiálise, onde é filtrado, e, em seguida, é devolvido ao corpo. O processo leva cerca de 3 a 5 horas e deve ser repetido 3 a 7 vezes por semana



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinkas.

O Quadro 7.6 sumariza as diferenças entre a hemodiálise intermitente e a contínua.

Quadro 7.6 - Diferenças da hemodiálise intermitente *versus* contínua

	Vantagens	Desvantagens
Intermitente	<p>Menor risco de sangramento e menor custo</p> <p>Redução mais rápida de potássio</p> <p>Paciente em menos tempo na diálise, permitindo realizar exames diagnósticos e terapias</p>	<p>Maior suscetibilidade à instabilidade hemodinâmica</p> <p>Rendimento da diálise possivelmente menor</p> <p>Controle de volume possivelmente inadequado</p> <p>Suporte nutricional possivelmente inadequado</p> <p>Sem indicação a pacientes com hipertensão intracraniana ou instabilidade hemodinâmica</p>
Contínua	<p>Menor chance de alterações hemodinâmicas</p> <p>Menor chance de arritmias</p> <p>Melhor suporte nutricional</p> <p>Melhor controle de volume</p> <p>Melhor controle metabólico</p>	<p>Maior custo</p> <p>Maior chance de problemas no acesso vascular</p> <p>Maior risco de sangramento</p> <p>Longo tempo de imobilização</p> <p>Maior chance de problemas com o filtro (obstrução, ruptura)</p>

Recentemente, sobretudo em terapia intensiva, tem-se usado muito uma terapia híbrida (entre a hemodiálise intermitente clássica e a contínua), a hemodiálise estendida ou a diálise intensiva diária ou SLED. Nesse caso, a diálise é feita diariamente por um período de 6 a 12 horas, utilizando-se a máquina de diálise convencional, porém com fluxo de sangue mais baixo (entre 100 e 200 mL/min). A utilização das mesmas máquinas da hemodiálise intermitente clássica reduz os custos em relação às terapias contínuas, e a utilização de fluxos mais baixos provoca menos instabilidade hemodinâmica que a hemodiálise intermitente clássica, o que torna a utilização dessa modalidade de terapia dialítica atraente a pacientes críticos.

7.8 ASPECTOS DE INDICAÇÃO DE DIÁLISE

7.8.1 Há uma clara emergência

Há pouca dúvida com relação à indicação de diálise nessa situação. O benefício é claro ao paciente. As principais indicações de diálise a pacientes de terapia intensiva com IRA estão resumidas no Quadro 7.7, e as principais emergências dialíticas são:

- 1. Hipercalemia:** grave ($K > 6,5$ mEq/L) e refratária ao tratamento conservador;
- 2. Acidose metabólica:** grave ($\text{pH} < 7,1$) e refratária ao tratamento conservador;
- 3. Sinais e sintomas significativos atribuídos à encefalopatia, miopatia ou neuropatia urêmicas:** confusão, agitação, mioclonias, convulsões, asterix, encefalopatia, vômitos intensos;
- 4. Pericardite urêmica:** mais frequente em portadores de IRC em programa dialítico, manifesta-se por dor torácica, muitas vezes ventilatoridependente. Pode-se auscultar atrito pericárdico, o ECG mostrar alterações difusas do segmento ST, e o diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma. Pericardite ou derrame pericárdico na IRA é uma indicação de diálise imediata;
- 5. Hipervolemia:** refratária ao tratamento conservador.

Quadro 7.7 - Indicações de início imediato de diálise em pacientes críticos

Sobrecarga hídrica refratária ao tratamento
Hipercalemia com $K > 6,5$ mEq/L, refratária ao tratamento
Acidose metabólica grave ($\text{pH} < 7,1$), refratária ao tratamento
IRA causada por toxinas ou drogas dialisáveis
Encefalopatia atribuída à uremia
Miopatia ou neuropatia atribuída à uremia
Pericardite atribuída à uremia

7.8.2 Não há uma clara emergência

Mesmo quando não há uma emergência clara, a diálise pode ser útil na evolução do paciente. Como dito, a indicação de hemodiálise na IRA a pacientes críticos deve ser feita o mais precocemente possível, de modo a reduzir a alta morbimortalidade dessa patologia. A indicação de diálise vai depender mais da velocidade de aumento dos níveis de creatinina e da magnitude de redução do débito urinário, além da presença de comorbidades agravantes, do que de níveis absolutos de ureia ou creatinina.

7.9 ESCOLHA DA TÉCNICA DE DIÁLISE

A escolha da técnica de diálise a ser empregada depende de uma série de fatores.

7.9.1 Disponibilidade local e experiência do hospital

De acordo com a necessidade do paciente, torna-se imprescindível equalizar a disponibilidade local para a realização da hemodiálise (por exemplo, proximidade da residência e frequência semanal) e a experiência do hospital (por exemplo, hospital de referência para hemodialíticos graves).

7.9.2 Situação de emergência

Por exemplo, na hipercalemia grave ou no edema agudo pulmonar, prefere-se a HDC por tratar-se de um procedimento com alta eficiência em curto espaço de tempo.

7.9.3 Possibilidade do uso de anticoagulantes

A utilização de anticoagulantes é necessária na hemodiálise, mas não na DP.

7.9.4 Estado catabólico e necessidade nutricional do paciente

Indivíduos hipercatabólicos necessitam de diálise com alta capacidade de filtração, mais agressiva para a retirada de solutos, como a HDC. Dependendo também do peso, podem ser necessárias de quatro a cinco sessões de hemodiálise por semana ou até mesmo sessões diárias.

7.9.5 Instabilidade hemodinâmica

Preferem-se as chamadas hemodíalises contínuas (hemodiálise lenta). Se não estiver disponível e não se tratando de pós-operatório abdominal, indica-se a DP.

7.9.6 Sepses

Alguns autores recomendam procedimentos dialíticos contínuos, em especial a hemofiltração, com base na premissa de que, por meio do *clearance* convectivo, ela poderia depurar mediadores inflamatórios presentes nas sepses (citocinas, fatores de ativação plaquetária, leucotrienos, prostaglandinas). No entanto, há grande controvérsia, já que outros autores não reproduziram resultados positivos com essa técnica.

Como **tratar** a **lesão** renal **aguda**?

O tratamento de pacientes com IRA é essencialmente de suporte, para evitar as principais complicações, como sobrecarga de volume, hipercalemia, acidose metabólica, hipocalcemia e hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipermagnesemia. O melhor tratamento da IRA é a sua prevenção, com medidas como manutenção da volemia, otimização do débito cardíaco e não utilização de drogas nefrotóxicas. Lembrar que pacientes em risco de IRA são idosos, insuficientes renais prévios, diabéticos, hipertensos sem controle, indivíduos em uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II (ARAs II) e portadores de insuficiência cardíaca congestiva. São indicações formais de diálise na IRA: sobrecarga hídrica refratária aos diuréticos; hipercalemia grave ($K > 6,5$ mEq/L) refratária ou rápido aumento dos níveis de potássio sérico; acidose metabólica refratária ($pH < 7,1$); sinais de uremia. Os métodos dialíticos para tratamento são os intermitentes, contínuos e híbridos.

DOENÇA RENAL CRÔNICA - DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



Quais são os principais mecanismos de progressão da doença renal?

8.1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) consiste em uma lesão renal e na perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada fase terminal da DRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente, o que pode levar a distúrbios metabólicos incompatíveis com a vida.

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) é definida como danos nos rins ou taxa de filtração glomerular estimada (EGFR) $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ que persiste por 3 meses ou mais, independentemente da causa. Em 2002, a Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) classificou a DRC em 5 estágios. Pacientes com Ritmo de Filtração Glomerular (RFG) $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ associado a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso, presente há pelo menos 3 meses, também são considerados portadores de DRC (marcadores de dano renal: albuminúria $\geq 30 \text{ mg/d}$, relação albumina/creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$, anormalidades no sedimento urinário, anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem, distúrbios eletrolíticos e outras anormalidades por desordens tubulares e alterações detectadas na histologia). O grupo do Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sugeriu a adição do sufixo T para

pacientes renais para identificar DRC em pacientes com estágio 5 em diálise.

A última classificação de DRC de 2012 do KDIGO recomenda detalhar a causa da DRC e classificá-la em 6 categorias relacionadas à taxa de filtração glomerular (G1 a G5, com G3 dividida em 3a e 3b), mas também com base em 3 níveis de albuminúria (A1, A2 e A3), cada qual avaliada de acordo com a relação albumina/creatinina urinária (em mg/g ou mg/mmol em uma amostra de urina). O termo “microalbuminúria” já não está incorporado nessa classificação; é usado o termo “nível moderado de albuminúria” (30 a 300 mg/g ou 2,5 a 30 mg/mmol).

A DRC pode ser secundária a um grande número de etiologias, que resultem na lesão de néfrons, muitas vezes com necessidade de terapia renal substitutiva para sobrevivência. O *diabetes mellitus* e a hipertensão arterial são as principais causas tanto de DRC, ainda sem necessidade de diálise, quanto em tratamento dialítico.

A DRC é definida pela presença de anormalidades estruturais ou funcionais presentes por mais de 3 meses.

Se não tratada, a DRC progride para insuficiência renal terminal, acarretando morbimortalidade elevada, principalmente pelo alto risco cardiovascular, piora da qualidade de vida e altos custos ao sistema de saúde. Entretanto, o paciente que necessita de terapia renal substitutiva requer acompanhamento rigoroso e especializado, de forma que a diálise (ou o transplante) seja iniciada com o propósito de melhorar a qualidade de vida.

Infelizmente, muitas vezes, o portador só é encaminhado ao nefrologista quando já apresenta sinais e sintomas graves, potencialmente fatais, denominados uremia, e tem expectativa de vida menor do que a população-controle, notadamente em virtude

da alta taxa de complicações cardiovasculares (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral).

Quadro 8.1 - Definição de doença renal crônica

Lesão renal por pelo menos 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais com ou sem diminuição no RFG, manifestadas por:

Anormalidades histopatológicas renais

Marcadores de lesão renal, como anormalidades urinárias (proteinúria) e sanguíneas (síndromes tubulares renais); alterações em exames de imagem (hidronefrose)

RFG < 60 mL/min/1,73 m² por mais de 3 meses

8.2 ETIOLOGIA

A principal causa de DRC no mundo é o *diabetes mellitus* e, no Brasil, a hipertensão arterial sistêmica.

No Brasil, a principal causa de DRC na fase terminal é a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), correspondendo a 35,1% dos casos, seguida de *diabetes mellitus*, que corresponde a 28,4% dos casos, segundo o censo 2011 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (Quadro 8.2). No entanto, a hipertensão pode ser superestimada como causa de DRC, pois é comum o desenvolvimento de HAS secundária a DRC em fase avançada, por qualquer causa; nesse caso a HAS é consequência, e não causa. Nos Estados Unidos, *diabetes mellitus* é a principal causa de DRC, correspondendo a 44% dos casos, seguida pela HAS, que corresponde a 27,6% dos casos. A maior prevalência de *diabetes mellitus* como causa de DRC nos Estados Unidos, quando comparada à do Brasil, provavelmente se deve à maior prevalência de obesidade e síndrome metabólica na população americana.

Quadro 8.2 - Diagnóstico de base dos pacientes em diálise, segundo o censo 2017 da Sociedade Brasileira de Nefrologia

Diagnósticos de base	Prevalência
Nefrosclerose hipertensiva	34%
Nefropatia diabética	31%
Glomerulonefrite crônica	10%
Rins policísticos	4%
Outros	11%
Indefinidos	10%

São causas mais comuns de DRC no Brasil: hipertensão, diabetes, glomerulonefrite e rins policísticos.

As doenças renais responsáveis pela DRC em crianças são diferentes daquelas observadas em adultos. Por exemplo, nefropatia diabética e hipertensão são causas raras de DRC em crianças, mas comuns em adultos, enquanto doenças congênitas e anomalias urológicas são as causas mais comuns de doença renal em crianças.

8.3 FISIOPATOLOGIA

A DRC é uma doença secundária a múltiplos agentes que lesam o rim crônica e concomitantemente. O curso da DRC varia dependendo da causa subjacente, uma vez que as doenças glomerulares tendem a progredir a uma velocidade mais rápida do que os distúrbios do

compartimento tubulointersticial ou a doença hipertensiva. Seja qual for o evento iniciador, os aspectos histopatológicos comuns a todas as formas de DRC progressiva incluem glomeruloesclerose, fibrose tubulointersticial e doença vascular. As alterações que ocorrem em todos esses compartimentos são alimentadas pela interface dinâmica de uma série de vias sucessivas que incluem fatores metabólicos, inflamatórios e hormonais. Os fatores de risco para o desenvolvimento são subdivididos em fatores de suscetibilidade, iniciadores e de progressão (Quadro 8.3). Fatores de suscetibilidade predispoem à DRC, enquanto fatores iniciadores provocam diretamente lesão renal. Os fatores de progressão estão associados à piora da lesão renal preexistente. Os fatores de risco são subdivididos, ainda, em modificáveis e não modificáveis. Os fatores de suscetibilidade incluem predisposições genética e familiar, raça (negra), fatores materno-fetais (desnutrição intrauterina, baixo peso ao nascer), idade avançada e gênero masculino.

Fatores iniciadores provocam lesão renal; são exemplos hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, obesidade, tabagismo, analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides.

Quadro 8.3 - Fatores de risco iniciadores e de progressão

Fatores iniciadores

HAS

Diabetes mellitus

Doença cardiovascular

Dislipidemia

Obesidade

Hiperuricemia

Síndrome metabólica

Tabagismo

Baixo nível socioeconômico

Exposição a nefrotoxinas

Anti-inflamatórios não esteroides

Analgésico

Metais pesados

Fatores de progressão

Idade avançada

Gênero masculino

Raça/etnia

Predisposição genética

Hipertensão arterial mal controlada

Fatores de progressão

Hiperglicemia

Proteinúria

Doença cardiovascular

Dislipidemia

Fatores de progressão

Nefrotoxinas

Anti-inflamatórios não esteroides

Contraste iodado

Síndrome metabólica

Obesidade

Insuficiência renal aguda

Hiperuricemia

Alcoolismo

Baixo nível socioeconômico

8.3.1 Fatores de progressão

Uma vez estabelecida a DRC, sua progressão é influenciada por uma série de fatores não modificáveis e modificáveis.

8.3.1.1 Fatores de risco não modificáveis

- 1. Idade:** a velocidade de progressão da DRC é influenciada pela idade; quanto mais velho o indivíduo, mais rápida parece a progressão da doença renal. O aumento da taxa dessa progressão está, provavelmente, associado à aterosclerose e à doença cardiovascular, mais frequente nos idosos;
- 2. Gênero:** a DRC por todas as causas é mais frequente e progride mais rapidamente em homens do que em mulheres;
- 3. Raça:** a progressão é mais acelerada em negros do que em brancos;
- 4. Genético:** diversos genes têm sido relacionados ao aumento da taxa de progressão;
- 5. Perda de massa renal:** também é um fator acelerador da progressão da doença, por sobrecarga dos néfrons remanescentes.

Nas crianças, insuficiência renal pode ocorrer crônica ou agudamente. As causas mais comuns são glomerulonefrite, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e doença renal policística autossômica dominante.

São fatores de progressão não modificáveis: idade, gênero, raça, genética e perda de massa renal.

8.3.1.2 Fatores de risco modificáveis

Incluem HAS, proteinúria e fatores metabólicos. Adicionalmente, tem-se discutido o papel contributivo do tabagismo e do alcoolismo no desenvolvimento da DRC. Os fatores de risco modificáveis estão descritos a seguir:

a) Hipertensão arterial sistêmica

Trata-se de uma importante causa, consequência e fator de progressão e uma das principais causas de DRC no mundo, sendo a

segunda nos Estados Unidos. No Brasil, é a principal causa em estágio terminal, de acordo com o censo 2011 da Sociedade Brasileira de Nefrologia. A HAS também é um importante fator de progressão renal em nefropatias diabéticas e não diabéticas. Acredita-se que a transmissão da hipertensão sistêmica aos capilares glomerulares e a hipertensão glomerular resultante contribuam para a progressão da glomeruloesclerose.

b) Proteinúria

A proteinúria maciça está associada à maior velocidade de progressão da DRC. Diversos estudos sugerem que a presença contínua de proteína em quantidade anormal na luz tubular ativa as vias inflamatórias peritubulares, como ativador da endotelina-1; essa ativação resulta em fibrose tubulointersticial. Assim, nos últimos anos, a proteinúria emergiu não apenas como bom marcador de gravidade da doença, influenciando decisões terapêuticas, mas também como parâmetro clínico de resposta ao tratamento. Adicionalmente, a redução da proteinúria pela dieta ou pelo uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de antagonistas do receptor de angiotensina II acarreta redução na taxa de progressão. O grau dessa redução é frequentemente proporcional à redução da proteinúria obtida com essas ações.

c) Albuminúria, doença renal crônica e doença cardiovascular

A presença de albuminúria é um fator de risco independente para doença cardiovascular na população geral. Disfunção endotelial e vascular difusa parece ser a via em comum entre a presença de albuminúria e o desenvolvimento e o agravamento da DRC e da doença cardiovascular. A DRC também é fator de risco independente para doença cardiovascular. Da mesma forma, a doença cardiovascular representa um fator de risco para o desenvolvimento de DRC. Essa correlação entre as 2 doenças pode ser parcialmente explicada pelo fato de ambas terem vários fatores de risco em comum, incluindo obesidade, síndrome metabólica, hipertensão, *diabetes mellitus*, dislipidemia e tabagismo. Adicionalmente, a

doença cardiovascular pode ter efeitos hemodinâmicos diretos nos rins que levem ao início e à progressão da DRC.

d) Sistema renina-angiotensina

Está envolvido na patogênese da hipertensão arterial, proteinúria/albuminúria, doença cardiovascular e fibrose renal, e encontra-se hiperativado na DRC. Conseqüentemente, intervenções terapêuticas que objetivem a inibição do sistema renina-angiotensina têm se mostrado bastante efetivas na redução da taxa de progressão da DRC.

e) Glicemia

Seu controle adequado pode retardar a progressão de complicações microvasculares no *diabetes mellitus*, incluindo a nefropatia diabética.

Quando RFG < 30 mL/min em diabéticos, o risco de hipoglicemias graves aumenta. Nessa situação, deve-se suspender o uso de biguanidas e inibidores da alfa-glicosidase e ajustar a dose de sulfonilureias. A insulina é a opção mais segura para pacientes na fase pré-dialítica imediata e em diálise.

f) Obesidade

Frequentemente associada à síndrome metabólica, está relacionada ao início e à progressão da DRC.

g) Dislipidemia

Pode contribuir para a glomeruloesclerose e a fibrose tubulointersticial, com conseqüente aumento da velocidade de progressão da DRC.

h) Tabagismo

Aumenta o risco de surgimento de albuminúria e progressão da DRC, por meio da ativação do sistema nervoso simpático, da hipertensão, da lesão endotelial e, possivelmente, da tubulotoxicidade direta.

i) Hiperuricemia

Tem sido associada à HAS, doença cardiovascular e DRC. Provavelmente leva à hipertensão e à lesão renal por vias cristais dependentes, notadamente do estímulo do sistema renina-angiotensina.

São fatores de progressão modificáveis: tabagismo, dislipidemia, obesidade, hiperuricemia, glicemia, sistema renina-angiotensina, albuminúria, proteinúria e hipertensão arterial sistêmica.

8.3.2 Mecanismos de progressão

O rim é capaz de se adaptar a danos, aumentando a taxa de filtração nos néfrons normais restantes, um processo chamado hiperfiltração adaptativa. Como resultado, o paciente com insuficiência renal leve geralmente tem uma concentração normal ou quase normal de creatinina sérica. Mecanismos homeostáticos adicionais (ocorrendo mais frequentemente dentro dos túbulos renais) permitem que as concentrações séricas de sódio, potássio, cálcio e fósforo e a água corporal total também permaneçam na faixa normal, particularmente entre aqueles com insuficiência renal leve a moderada. A hiperfiltração adaptativa, embora inicialmente benéfica, parece resultar em danos a longo prazo aos glomérulos dos néfrons remanescentes, que se manifestam por proteinúria e insuficiência renal progressiva.

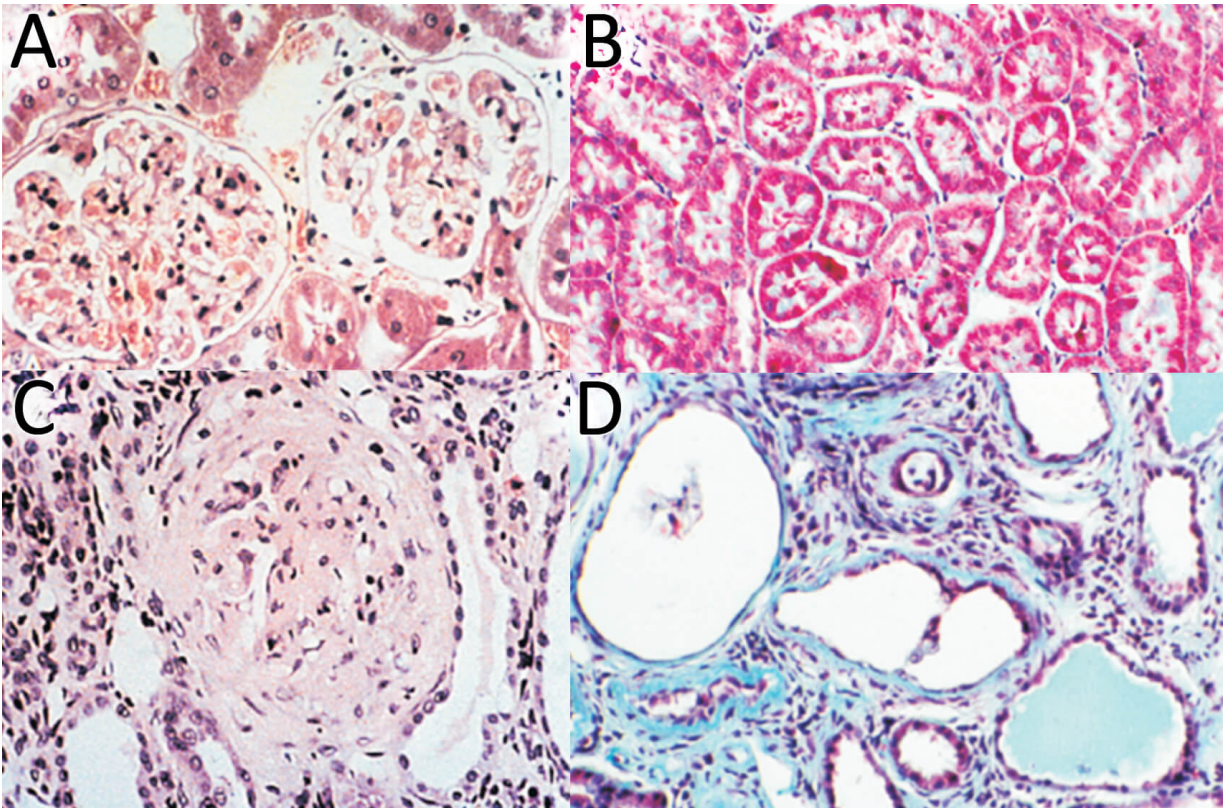
O declínio gradual da função em pacientes com DRC é inicialmente assintomático. No entanto, diferentes sinais e sintomas podem ser

observados com insuficiência renal avançada, incluindo sobrecarga de volume, hipercalemia, acidose metabólica, hipertensão, anemia e desordens minerais e ósseas (DMOs). O início da DRT resulta na constelação de sinais e sintomas denominados de uremia.

A lesão renal provoca, então, um remodelamento que pode resultar tanto em reparação do dano e cura quanto em fibrose e perda de função renal, com DRC progressiva. A cura caracteriza-se por recuperação da estrutura e da função renal e ocorre primariamente na insuficiência renal aguda, na qual os túbulos agudamente lesados se recuperam do insulto inicial e substituem as células tubulares perdidas, de modo a reconstituir a integridade tubular e restaurar a função renal.

Entretanto, a maior parte das formas de lesão renal, como a induzida por HAS, diabetes e glomerulonefrite crônica, evolui para fibrose progressiva, perda de função renal e DRC. A progressão da DRC está associada a mudanças estruturais renais caracterizadas por fibrose tubulointersticial, glomeruloesclerose e esclerose vascular. Embora a lesão predomine em um dos compartimentos renais inicialmente (glomerular, tubular, intersticial ou vascular), com a progressão da DRC, a fibrose, habitualmente, afeta todos os componentes estruturais renais (Figura 8.1).

Figura 8.1 - Aspecto histológico



Legenda: (A) glomérulos, (B) túbulo e interstício normais e (C) glomeruloesclerose associada a (D) fibrose intersticial difusa, dilatação e atrofia tubular.

A cicatrização do compartimento tubulointersticial, caracterizada por atrofia tubular, dilatação e fibrose, constitui um aspecto proeminente da DRC e é o fator preditor histopatológico mais significativo do prognóstico renal em longo prazo.

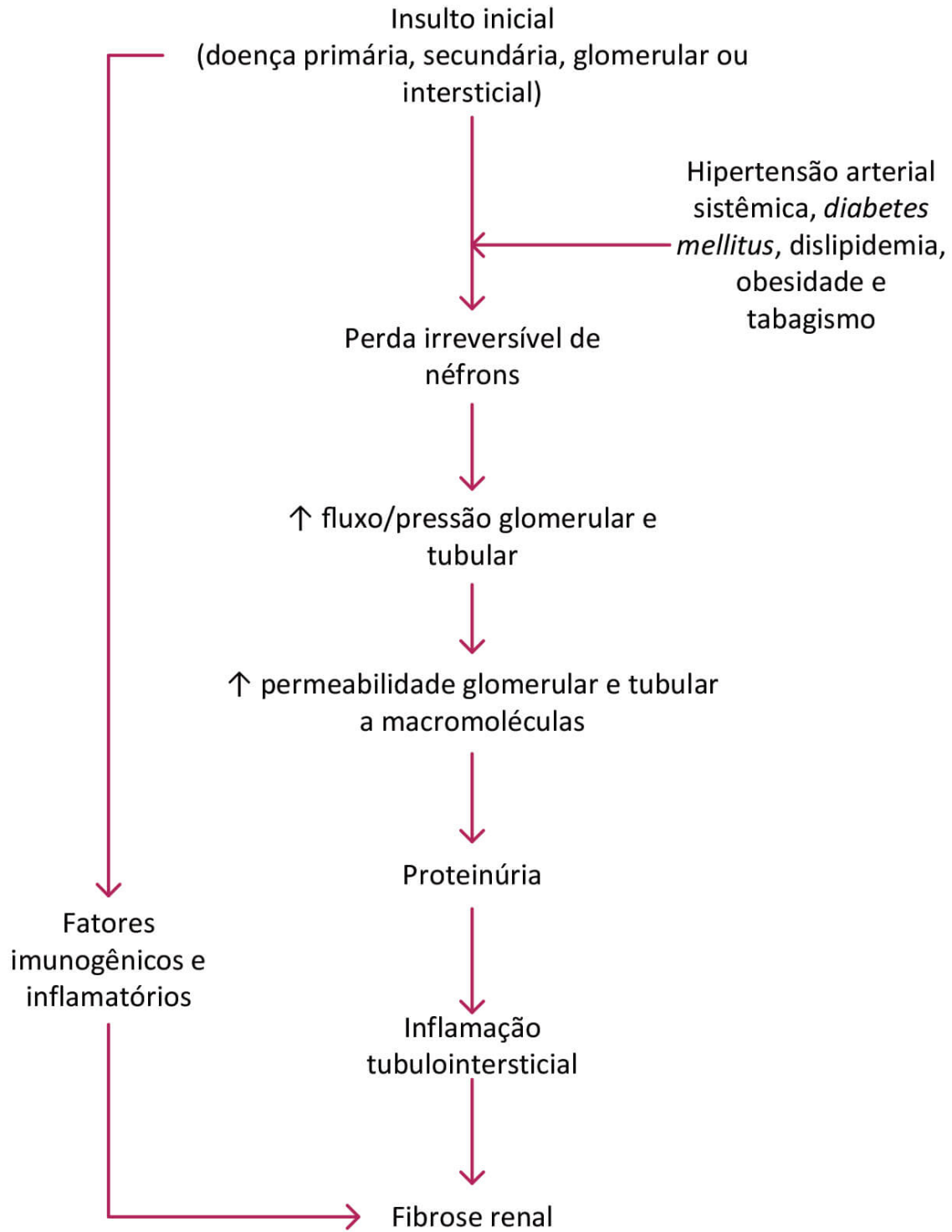
#IMPORTANTE

A proteinúria, antes vista apenas como um marcador de nefropatia crônica, tem papel importante na fisiopatologia da DRC, como agente deflagrador de lesão tubular.

Diversos estudos sugerem que a presença contínua de proteína em quantidade anormal na luz tubular ativa as vias inflamatórias peritubulares – ativação que resulta em fibrose tubulointersticial. Assim, nos últimos anos, a proteinúria emergiu não apenas como

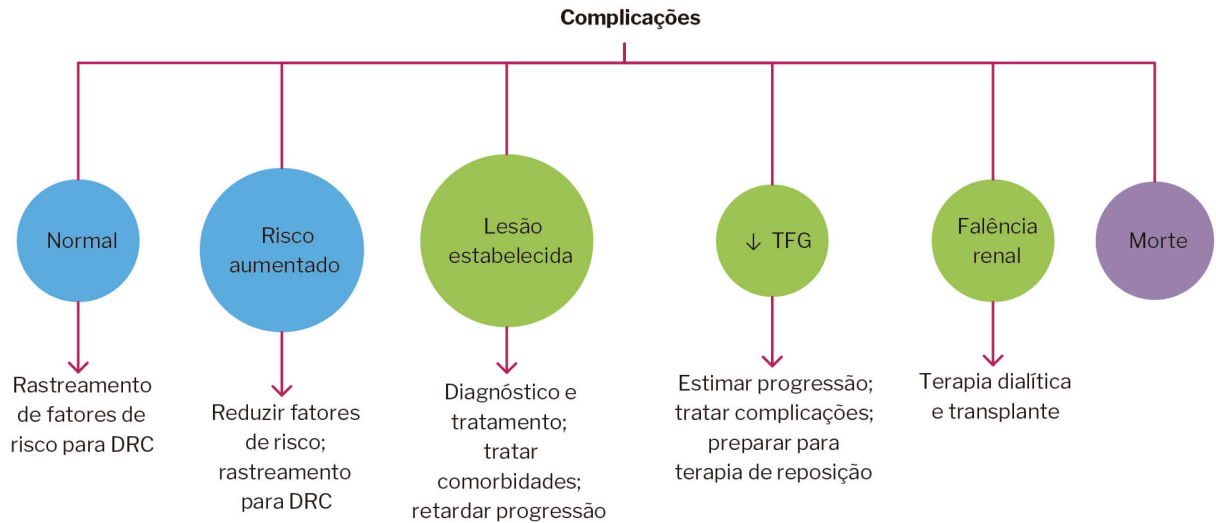
bom marcador de gravidade da doença, influenciando decisões terapêuticas, mas também como parâmetro clínico de resposta ao tratamento. O sistema da renina-angiotensina atua como mediador central do dano tubulointersticial. Além de seus efeitos hemodinâmicos bem estabelecidos, a angiotensina II ativa diversas vias pró-inflamatórias e fibróticas.

Figura 8.2 - Progressão da doença renal crônica



Legenda: elaborado pelos autores.

Figura 8.3 - Modelo conceitual para progressão da doença renal crônica



Legenda: os círculos verdes representam estágios de doença renal crônica; os círculos azuis representam antecedentes potenciais de CKD; os círculos lilás representam consequências de CKD; as flechas grossas entre os círculos representam o desenvolvimento, a progressão e a remissão da doença renal crônica.

Fonte: elaborado pelos autores.

8.4 ESTÁGIOS

A DRC, segundo as diretrizes mundiais publicada em 2012 KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) é classificada em:

- a) Causa da doença;
- b) Seis categorias de TFG (6 estágios);
- c) Três categorias de albuminúria (estágios).

Quadro 8.4 - Classificação e prognóstico da doença renal crônica, segundo a KDIGO (2012)

			Classificação da albuminúria persistente (descrição e variação)			
			A1 Normal e levemente elevado	A2 Moderadamente elevado	A3 Severamente elevado	
			< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30 a 300 mg/g 3 a 30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol	
Classificação da TFG (mL/min/1,73 m ²) – descrição e variação	G1	Normal ou elevado	≥ 90			
	G2	Levemente reduzido	60 a 89			
	G3a	Leve a moderadamente reduzido	45 a 59			
	G3b	Moderado a severamente reduzido	30 a 44			
	G4	Severamente renal	15 a 29			
	G5	Falência renal	< 15			

Legenda: verde: baixo risco (se nenhum outro marcador de doença renal, sem IRC); amarelo: risco moderadamente elevado; laranja: risco alto; vermelho: risco muito elevado.

A identificação da causa possibilita terapia direcionada para evitar danos adicionais. Além disso, a causa pode estar implicada na taxa de progressão da doença e no risco de complicações. Depois da publicação da classificação original do KDOQI, o estágio 3 (RFG = 30 a 59 mL/min/1,73 m²) foi subdividido em estágios 3a (RFG = 45 a 59 mL/min/1,73 m²) e 3b (RFG = 30 a 44 mL/min/1,73 m²), de modo a refletir, de forma mais acurada, a associação contínua entre o RFG e o risco de mortalidade e eventos adversos. Pacientes em tratamento dialítico são subclassificados em estágio 5D, para enfatizar os cuidados especializados de que necessitam.

A adição de estágios de albuminúria no estadiamento é nova desde a classificação original do KDOQI. Esses estágios foram adicionados pelo KDIGO à classificação da DRC devido ao aumento progressivo do risco de mortalidade, de progressão da DRC e de DRC terminal em pacientes com altos níveis de albuminúria, independentemente do RFG. O aumento do risco é significativo quando a albuminúria é maior do que 30 mg/d, mesmo quando o RFG é maior que 60 mL/min/1,73 m², o que é consistente com o limiar de 30 mg/d como marcador de dano renal. A albuminúria persistente é um marcador importante e precoce de lesão renal, útil no seguimento e acompanhamento de diabéticos, hipertensos ou com glomerulopatia conhecida.

Os estágios de albuminúria no estadiamento foram adicionados pelo KDIGO devido ao aumento progressivo do risco de mortalidade, de progressão da DRC e de DRC terminal em pacientes com altos níveis de albuminúria, independentemente do RFG.

Diferentemente dos pacientes com insuficiência renal aguda, que podem necessitar de diálise de curta duração, o caráter irreversível da insuficiência renal constitui um requisito essencial ao estabelecimento do diagnóstico de doença renal em estágio terminal.

Pacientes já portadores de IRC em estágios iniciais podem ter piora da função renal por hipovolemia (como vômitos, diarreia, uso de

diuréticos, sangramento), hipotensão (devido à disfunção do miocárdio ou doença pericárdica), infecção (como sepse) e a administração de medicamentos que reduzem a taxa de filtração glomerular (como anti-inflamatórios não esteroides e inibidores da enzima conversora de angiotensina).

8.5 EXAMES DE IMAGEM

Uma grande quantidade de exames radiológicos pode ser útil na avaliação de um paciente com DRC. São especialmente importantes para analisar a presença de obstrução do trato urinário, cálculos renais, cistos ou massas renais, patência de artérias e veias renais com análise de fluxo sanguíneo, presença de refluxo vesicoureteral ou bexiga neurogênica. Os exames mais utilizados são ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e cintilografia.

Devido à segurança e à facilidade, somadas à quantidade de informações que podem ser obtidas, a ultrassonografia de rins e vias urinárias é o exame de escolha inicial, com boas sensibilidade e especificidade para diagnosticar obstrução do trato urinário (Figura 8.4 – A). Por meio dela, podem-se, ainda, analisar a ecogenicidade do parênquima renal, a espessura do córtex e a relação corticomedular. A presença de aumento da ecogenicidade, a redução da espessura cortical e do tamanho renal e a perda da relação corticomedular são compatíveis com a nefropatia parenquimatosa crônica (Figura 8.4 – B).

Os principais achados à ultrassonografia que sugerem DRC são aumento da ecogenicidade do parênquima, redução da espessura cortical e do tamanho renal e perda da dissociação corticomedular.

Quadro 8.5 - Causas de doença renal crônica com rins de tamanho normal ou aumentado

Doença renal do diabetes

Nefropatia associada à infecção pelo HIV

Uropatia obstrutiva

Doença do rim policístico

Doença renal relacionada ao mieloma/amiloidose

Anemia falciforme

Esclerose sistêmica

Amiloidose

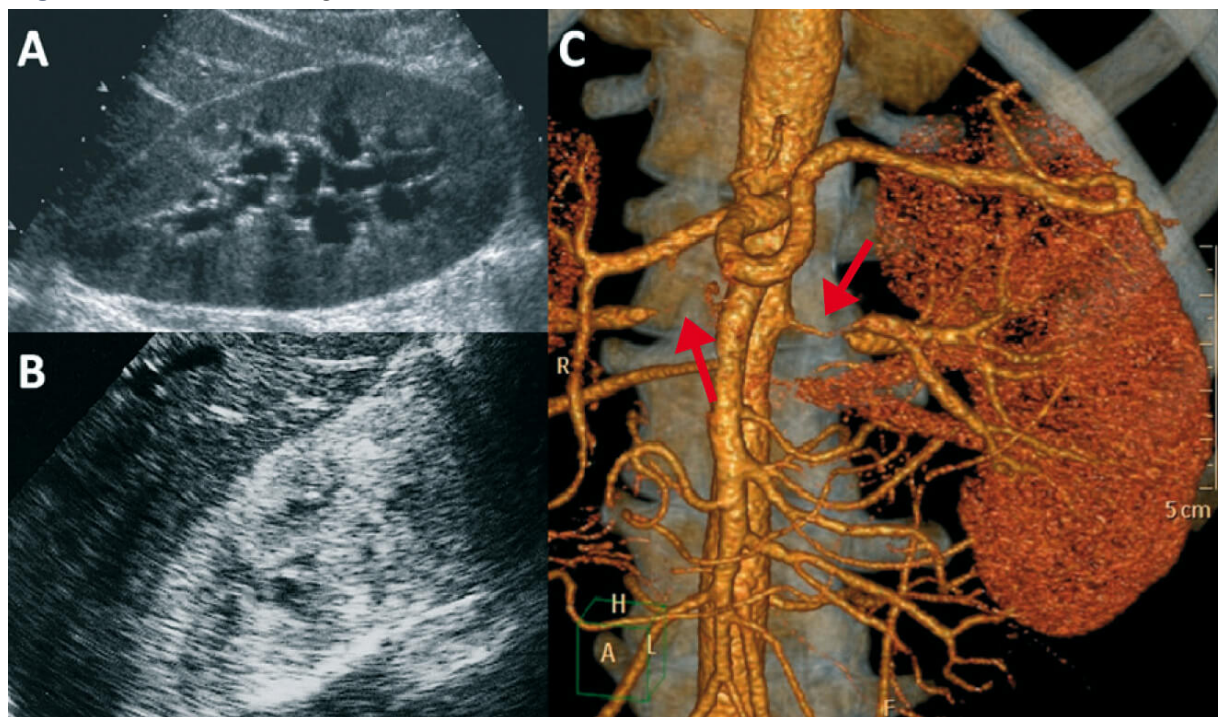
A tomografia de rins e vias urinárias, mesmo quando feita sem o uso de contraste iodado, pode trazer dados não visualizados pela ultrassonografia, como no caso de alguns cálculos e obstruções. Se for utilizado contraste, pode-se realizar a angiotomografia, capaz de identificar estenoses e obstruções de artérias renais de forma mais precisa e com mais detalhes anatômicos que a ultrassonografia com Doppler (Figura 8.4 – C). No entanto, com o contraste iodado, há risco de nefropatia por contraste, que pode agravar a insuficiência renal dos pacientes. Para minimizar esse risco, deve ser realizada profilaxia para nefropatia por contraste, principalmente com hidratação venosa.

A angiorressonância pode ser de grande auxílio no caso de lesões vasculares, evitando o uso de contraste iodado, que seria necessário para a tomografia. Também pode ser útil no caso de gestantes com insuficiência renal. No entanto, a angiorressonância não deve ser

realizada em pacientes com clearance de creatinina < 30 mL/min devido ao risco de desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica nesses indivíduos. A fibrose sistêmica nefrogênica é precipitada pelo gadolínio, que é utilizado como meio de contraste na angiorressonância.

A cintilografia pode ser útil tanto para avaliar a função renal (filtração e excreção – EDTA, ácido etilenodiaminotetracético, e DTPA, diatilenotriaminopenta-acetato pentapotássico) quanto para realizar avaliação funcional (com DTPA) para detectar possíveis repercussões funcionais de estenoses vasculares e/ou obstruções do trato urinário.

Figura 8.4 - Ultrassonografia



Legenda: (A) aspecto ultrassonográfico de rim com hidronefrose moderada; (B) rim com nefropatia parenquimatosa crônica; (C) aspecto angiotomográfico de estenose bilateral de artérias renais (setas).

8.6 DIFERENÇAS ENTRE INJÚRIA RENAL AGUDA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Quadro 8.6 - Diferenças entre injúria renal aguda e doença renal crônica

Características	Injúria renal aguda	Doença renal crônica
Aparecimento/duração	Dias-semanas	Meses a anos
Sintomas no momento da manifestação	Frequentemente dramáticos	Possivelmente sutil
Anemia	Tipicamente ausente	Frequentemente presente
Produto Ca-PO4	Alta concentração de PO4 e, muitas vezes, baixa concentração de cálcio recíproca	Alta concentração de PO4, com frequência acompanhada de concentração normal ou elevada de cálcio
PTH	Normal	Aumentado
Tamanho do rim ao exame de imagem	Normal	Tipicamente diminuído
Osteodistrofia renal	Ausente	Frequentemente presente

Quais são os **principais mecanismos** de **progressão** da **doença renal**?

A DRC é definida pela presença de dano renal (normalmente detectado como excreção urinária de albumina ≥ 30 mg/d ou equivalente) ou diminuição da função renal (definida como taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²), durante 3 meses ou mais. As causas mais comuns de DRC no Brasil são hipertensão, diabetes, glomerulonefrite e rins policísticos; em sua fisiopatologia, há diversos fatores, divididos em: iniciadores, que provocam lesão renal (hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemias, obesidade, tabagismo, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides), de progressão não modificáveis (idade, gênero, raça, genética, perda de massa renal) e de progressão modificáveis (tabagismo, dislipidemia, obesidade, hiperuricemia, glicemia, sistema renina-angiotensina, albuminúria, proteinúria e hipertensão arterial sistêmica).

DOENÇA RENAL CRÔNICA - ASPECTOS CLÍNICOS E TRATAMENTO CONSERVADOR

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



Como **evitar** a **diálise** nos pacientes **portadores** de **insuficiência** renal crônica **terminal**?

9.1 INTRODUÇÃO

É preciso ter em mente que o tratamento dos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) requer o conhecimento de aspectos diversos, mas relacionados, que englobam a doença de base, a velocidade de queda da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), o estágio da doença e a ocorrência de complicações e comorbidades, particularmente as cardiovasculares. Uma série de medidas terapêuticas pode ser implementada em todos os estágios da DRC, antes que se faça necessária a terapia renal substitutiva, as quais serão abordadas ao longo deste capítulo, que oferecem orientações sobre o tratamento “conservador” da DRC. O manejo do paciente com DRC envolve as seguintes questões:

1. Tratamento de causas reversíveis de insuficiência renal:

- a) Diminuição da perfusão renal, por hipovolemia, hipotensão, infecção;
- b) Administração de fármacos nefrotóxicos (os exemplos mais comuns são aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não hormonais e uso de contraste iodado);
- c) Obstrução do trato urinário;
- d) Prevenção ou retardamento da progressão da doença renal;

e) Controlar a hipertensão intraglomerular e hipertrofia, a fim de evitar glomeruloesclerose.

O controle depende do tratamento da hipertensão arterial sistêmica, hiperlipidemia, acidose metabólica e doença tubulointersticial, além da redução das proteínas urinárias.

2. Outros alvos para a proteção renal:

- a) Restrição à proteína, tratamento da dislipidemia com estatina, cessação do tabagismo e tratamento da acidose metabólica crônica com bicarbonato suplementar;
- b) Tratamento das complicações de insuficiência renal (descritas a seguir);
- c) Ajuste de doses de drogas conforme a TFG estimada;
- d) Preparação adequada do paciente para a terapia de substituição renal.

9.2 MANIFESTAÇÕES E ABORDAGEM NÃO DIALÍTICA

As manifestações clínicas dos portadores de insuficiência renal estão relacionadas à incapacidade do rim de realizar suas funções básicas. Entretanto, algumas vezes, achados clínicos podem decorrer da própria doença de base (Quadro 9.1).

Quadro 9.1 - Achados clínicos que podem sugerir a doença de base

Causas	Achados
<i>Diabetes mellitus</i>	História de diabetes, proteinúria e fundo de olho com retinopatia
Hipertensão	História de hipertensão (pessoal ou familiar), Pressão Arterial (PA) elevada e urina tipo I anormal – proteinúria ou hematúria possivelmente presentes
Glomerulopatia (não diabética)	Presença de síndrome nefrítica ou nefrótica
Doença tubulointersticial	História de refluxo vesicoureteral, infecções urinárias de repetição, exposição crônica a drogas, medicamentos ou metais pesados

Outras vezes, a doença de base tem um claro componente familiar, sugerindo doença genética (Quadro 9.2).

Quadro 9.2 - Doenças genéticas associadas à doença renal crônica

Doenças ou síndromes	Características
Doença dos rins policísticos	Autossômica dominante, com prevalência de 1:300 a 1:1.000, caracteriza-se por formação progressiva de cistos renais corticais e medulares. Leva à DRC após os 20 anos e pode associar-se a cistos hepáticos (de 50 a 70% dos casos), divertículos no cólon e aneurismas do sistema nervoso central (de 5 a 10% dos casos)
Síndrome de Alport	Com padrão de herança ligado ao cromossomo X, cursa com surdez neurossensorial e alteração ocular. Pode, também, causar hematúria assintomática ou evoluir para formas mais graves de nefrite, podendo levar à DRC e à diálise
Doença cística medular	De herança autossômica dominante, cursa com rins diminuídos de tamanho, cistos medulares, nefropatia perdedora de sal, poliúria e DRC após os 20 anos
Nefronoftise	Semelhante à doença cística medular, cursa com rins diminuídos de tamanho, cistos medulares, nefropatia perdedora de sal e poliúria, entretanto há duas diferenças básicas 1. a DRC surge antes dos 20 anos 2. o padrão é herança autossômica recessiva
Rim esponjoso medular	De herança autossômica dominante (pode ser esporádico), cursa com dilatação de ductos coletores, hematúria e nefrocalcinose

9.2.1 Doença renal policística

É uma doença tubulointersticial, sendo a nefropatia hereditária mais comum, caracterizada principalmente por desenvolvimento e crescimento bilateral de cistos renais globulares e focais que aumentam em número e tamanho, conforme a idade.

Praticamente todos os indivíduos que herdaram os genes PKD1 ou PKD2, eventualmente, podem desenvolver cistos renais visíveis por estudos de imagem ultrassonográficos. Esses genes codificam proteínas (policistina 1 e 2), que se localizam no epitélio tubular

renal, ductos biliares hepáticos e ductos pancreáticos, além de ser encontrado nas membranas plasmáticas. A idade em que os indivíduos afetados apresentam manifestações clínicas, como insuficiência renal ou hipertensão, é variável. Os pacientes com PKD1 apresentam sintomas em idade mais jovem do que aqueles com PKD2.

Pacientes com doença renal policística autossômica dominante podem apresentar-se com hipertensão, hematúria, proteinúria ou insuficiência renal, detectadas por exames laboratoriais de rotina. A maioria dos pacientes tem defeito de concentração urinária e se queixa de aumento da sede, poliúria e noctúria. A diminuição na capacidade de concentração urinária é uma das primeiras manifestações; é inicialmente leve e piora com o aumento da idade e o declínio da função renal.

Mais de 60% daqueles com doença renal policística autossômica dominante sentem dor abdominal e no flanco. A primeira é tipicamente relacionada com os cistos nos rins, mas também pode estar associada a cistos no fígado. A hematúria ocorre em cerca de 35 a 50% e pode ser causada por ruptura de um cisto e nefrolitíase. Nefrolitíase ocorre em aproximadamente 20 a 35% daqueles com doença renal policística.

Cistos infectados podem causar o aparecimento súbito de dor no flanco, tipicamente unilateral. Como em qualquer infecção renal, febre, náuseas, mal-estar e leucocitose podem estar presentes. Se o cisto infectado é murado e não se comunica com o aparelho urinário, o sedimento urinário pode ser brando, e a cultura de urina, negativa. As principais complicações são:

- a) Aneurisma cerebral;
- b) Hepática e cistos pancreáticos;
- c) Doença valvar cardíaca principalmente relacionada com prolapso da válvula mitral leve e regurgitação aórtica (lado esquerdo do coração);
- d) Divertículos do cólon;
- e) Parede abdominal e hérnia inguinal;
- f) Cistos da vesícula seminal.

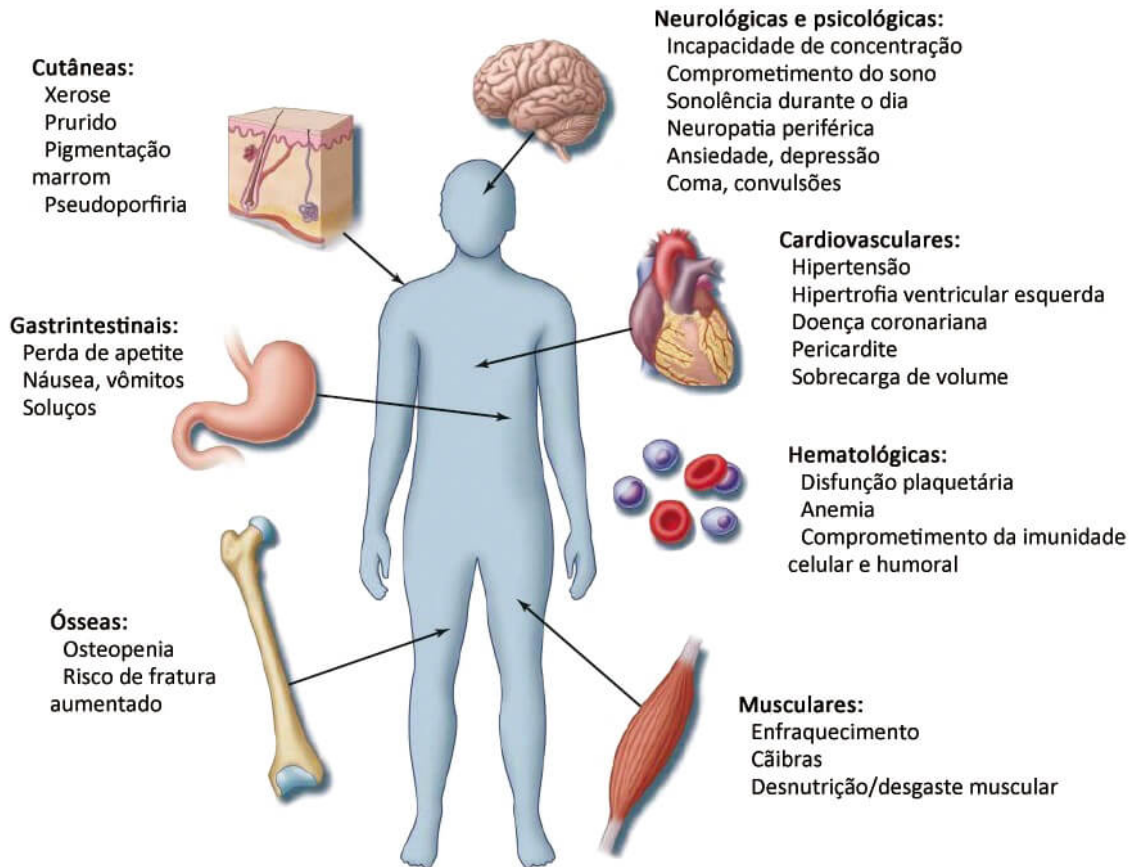
Quadro 9.3 - Critérios diagnósticos de doença renal policística autossômica dominante verificados por meio de exame de imagem

Idade	Critérios
De 15 a 39 anos	3 ou mais cistos uni ou bilaterais
De 40 a 59 anos	2 ou mais cistos em cada rim
≥ 60 anos	4 ou mais cistos em cada rim
≥ 40 anos	4 ou mais cistos em cada rim
Critério de exclusão diagnóstica	
≥ 40 anos	Menos de 2 cistos

#IMPORTANTE

As doenças genéticas relacionadas a DRC são doença dos rins policísticos, síndrome de Alport, rim esponjoso medular, nefronoftise e doença cística medular.

Figura 9.1 - Manifestações sistêmicas da doença renal crônica



A azotemia refere-se ao aumento das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina), enquanto a uremia de **Nota:** grave insuficiência renal com comprometimento multissistêmico.

O aumento da ureia pode estar relacionado a fraqueza, anorexia, vômitos e cefaleia. Vários outros produtos nitrogenados são retidos na DRC e estão implicados na fisiopatologia da uremia, como as denominadas moléculas médias (substâncias com peso molecular de 500 a 12.000 Da). Entretanto, a uremia não implica apenas a retenção de substâncias; atribui-se uma gama de alterações endócrinas e metabólicas à sua etiologia, como desnutrição, dificuldade no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, e alterações ósseas. Por isso, divide-se a fisiopatologia da uremia em 2 grupos principais:

- a) Alterações decorrentes do acúmulo de substâncias derivadas do metabolismo (sobretudo proteico);

- b) Alterações decorrentes da função deficiente dos néfrons: distúrbios eletrolíticos, alterações hormonais, entre outros.

Portadores de DRC ou de risco para lesão renal devem ser submetidos à história clínica e ao exame físico completos, inclusive fundo de olho. Todos os antecedentes devem ser detalhados, como medicamentos e exames prévios. Conforme frisado, história familiar positiva de doença renal é de extrema importância.

9.2.2 Alterações hidroeletrólíticas e acidobásicas

Em geral, há acúmulo de sal e água, que leva ao estado edematoso. Entretanto, algumas doenças (nefropatias com forte componente de destruição medular) podem cursar com nefropatias perdedoras de sal e mesmo desidratação.

O acúmulo de sódio predispõe ao aumento da pressão arterial, que, por sua vez, aumenta o risco cardiovascular e tem um efeito deletério nos néfrons, criando o ciclo de perda de função, maior retenção de sódio e hipertensão arterial.

Pacientes com clearance de creatinina acima de 15 mL/min podem ser manejados com dieta hipossódica e diuréticos de alça, para evitar hipervolemia. Todavia, na maioria das vezes, quando o clearance cai abaixo de 10 mL/min, não há mais resposta à administração de diuréticos, e a diálise pode ser necessária para a retirada de volume.

Na DRC, o acúmulo de potássio costuma ser mais problemático do que o de sódio. Em condições normais, os rins são os maiores responsáveis pela excreção de potássio. Na DRC, não se sabe ao certo como o intestino passa a ser o local de maior excreção do íon, chegando a 60 a 70%. Algumas condições podem agravar a hipercalemia, como:

- a) Grande ingestão oral de alimentos ricos em potássio;
- b) Hemólise ou hemotransfusão;
- c) Acidose;
- d) Constipação;
- e) Aumento do catabolismo proteico;

- f) Medicamentos (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina – IECAs –, Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II – ARAs II –, diuréticos poupadores de potássio, anti-inflamatórios);
- g) Diminuição da produção de renina (mais frequente em diabéticos), gerando hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

Por outro lado, eventualmente, pode-se ter um paciente com DRC e hipocalemia. Isso não é comum, mas pode ocorrer em situações de grande comprometimento tubular, como na síndrome de Fanconi, doenças tubulointersticiais ou acidose tubular renal tipos 1 e 2.

A acidose metabólica é comum na DRC e, à medida que a função se deteriora, a acidose em geral piora. Um dos principais problemas, além da diminuição da excreção de ácidos orgânicos derivados do metabolismo, é a incapacidade de produzir amônia. Alguns pacientes têm acidose mais grave, desproporcional ao clearance de creatinina. Nessas circunstâncias, geralmente há um componente de hipoaldosteronismo.

A acidose metabólica crônica em pacientes com DRC pode produzir uma variedade de alterações fisiopatológicas:

- a) Reabsorção óssea e osteopenia;
 - b) Aumento do catabolismo proteico muscular;
 - c) Agravamento do hiperparatireoidismo secundário;
 - d) Redução da reserva respiratória e exaustão de sistemas-tampão, resultando num aumento da severidade de doenças agudas intercorrentes;
 - e) Redução da Na⁺-K⁺-ATPase nas células vermelhas do sangue e nas células do miocárdio, o que poderia comprometer a contratilidade do miocárdio e produzir insuficiência cardíaca;
 - f) Doenças endócrinas, como a resistência ao hormônio do crescimento e insulina, e hipertrigliceridemia;
 - g) Inflamação sistêmica;
 - h) Hipotensão e fadiga.
-

Além da hipervolemia, a hipercalemia é fator preocupante na DRC, por isso é importante sempre avaliar hemólise, acidose, constipação e medicamentos poupadores de potássio para impedir que essas alterações se instalem.

O tratamento dessas complicações inclui:

- a) Restrição de sódio e potássio dietéticos;
- b) Ausência de benefício da restrição de água, exceto se há hiponatremia ou na insuficiência renal avançada (estágio 5) já com pouca resposta a diuréticos;
- c) Diuréticos podem ser prescritos (por exemplo, furosemida);
- d) Resinas trocadoras de íons (Sorcal®) podem ser úteis na hipercalemia;
- e) Bicarbonato ou citrato de sódio oral: em geral, cerca de 20 a 40 mEq/d de bicarbonato podem diminuir a acidose metabólica e reduzir o mal-estar gerado por ela.

O objetivo é manter o bicarbonato acima de 22 mEq/L, mas o benefício dessa medida ainda é questionável.

O tratamento da acidose parece ter efeito em diminuir complicações ósseas, por diminuir o balanço negativo de cálcio do osso.

Os pacientes com insuficiência renal aguda ou agudização da DRC podem apresentar acidose significativa, porém raramente precisam da reposição de bicarbonato intravenoso, exceto se $\text{pH} < 7$, embora alguns autores recomendem reposição com $\text{pH} < 7,1$. Deve-se considerar que pacientes com acidose com ânion-gap normal, como aqueles com acidose tubular renal, podem beneficiar-se da reposição de bicarbonato mesmo com pH em níveis mais altos.

Quando se decide corrigir a acidose, usa-se a fórmula de reposição de bicarbonato por meio da equação de déficit de bicarbonato:

Fórmula 9.1 - Fórmula de reposição de bicarbonato

$$\text{Déficit de HCO}_3 \text{ (mEq / L)} = 0,6 \times \text{peso (kg)} \times (24 - \text{HCO}_3 \text{ medido})$$

Normalmente, evita-se repor todo o déficit de bicarbonato devido ao risco de hipervolemia. Usando solução de bicarbonato a 8,4%, cada mL de solução corresponde a 1 mEq de bicarbonato. Na maioria das situações, repõem-se empiricamente de 50 a 100 mEq de bicarbonato (ou 1 mEq/kg), checando a gasometria posteriormente.

Geralmente, o paciente com DRC torna-se acidótico metabólico crônico, devendo-se instituir tratamento quando pH < 7.

9.2.3 Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica

A DRC é comumente associada a distúrbios ósseo e do metabolismo mineral, manifestada por 1 componente ou pela combinação de 3 deles, mencionados a seguir:

- a) Anormalidades do cálcio, fósforo, paratormônio (PTH), fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e metabolismo da vitamina D;
- b) Anormalidades no *turnover* ósseo, mineralização, crescimento linear de volume ou força;
- c) Calcificação extraesquelética.

O FGF-23 é um peptídeo de circulação que desempenha um papel-chave no controle das concentrações de fósforo no soro. É secretado por osteócitos e osteoblastos em resposta ao calcitriol. Sua função primária é manter a concentração normal de fósforo por redução da reabsorção renal e da absorção intestinal por meio da diminuição da produção de calcitriol.

Fatores como uso de corticoide, desnutrição, idade, intoxicação por alumínio, ferro e outras toxinas urêmicas contribuem para o processo da doença óssea decorrente de DRC.

A maior parte do cálcio do corpo existe no osso, um reservatório de cálcio responsável pela manutenção da concentração normal de cálcio ionizado no plasma. Esse processo depende da atividade dos osteoblastos e osteoclastos, que são regulados por diversos hormônios e proteínas, incluindo PTH e calcitriol. O PTH atua para aumentar o cálcio no plasma em 3 formas:

- 1. Absorção intestinal aumentada:** o PTH promove a formação renal de calcitriol (1,25-diidroxitamina D), o principal metabólito ativo da vitamina D, o que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato;
- 2. Reabsorção óssea:** o PTH mobiliza o cálcio do esqueleto de 2 maneiras. Primeiro: o PTH mobiliza reservas de cálcio prontamente disponíveis, em equilíbrio com o fluido extracelular. Segundo: o PTH ativa a reabsorção óssea por ligação aos receptores de PTH em osteoblastos, o qual, por sua vez, aumenta o número e a atividade dos osteoclastos e resultam na reabsorção óssea;
- 3. Reabsorção renal:** o PTH aumenta rapidamente a reabsorção de cálcio no néfron distal por meio da ativação da adenil-ciclase, aumentando, desse modo, os níveis de AMP cíclicos que estimulam a proteinoquinase A, que, por sua vez, fosforila e ativa o receptor de potencial transiente vanilide 5 (TRPV5), resultando em transporte transcelular aumentado de cálcio.

As alterações ósseas relacionadas à DRC têm início com a retenção de fósforo devido à incapacidade de sua excreção ocasionada pela queda na TFG (clearance em torno de 60 mL/min). Associado a isso, há diminuição da conversão da vitamina D em sua forma ativa pelo rim e conseqüente hipocalcemia. Essas alterações iniciais acarretam elevação do PTH, que é o hormônio responsável pela manutenção da calcemia numa estreita faixa, dita fisiológica.

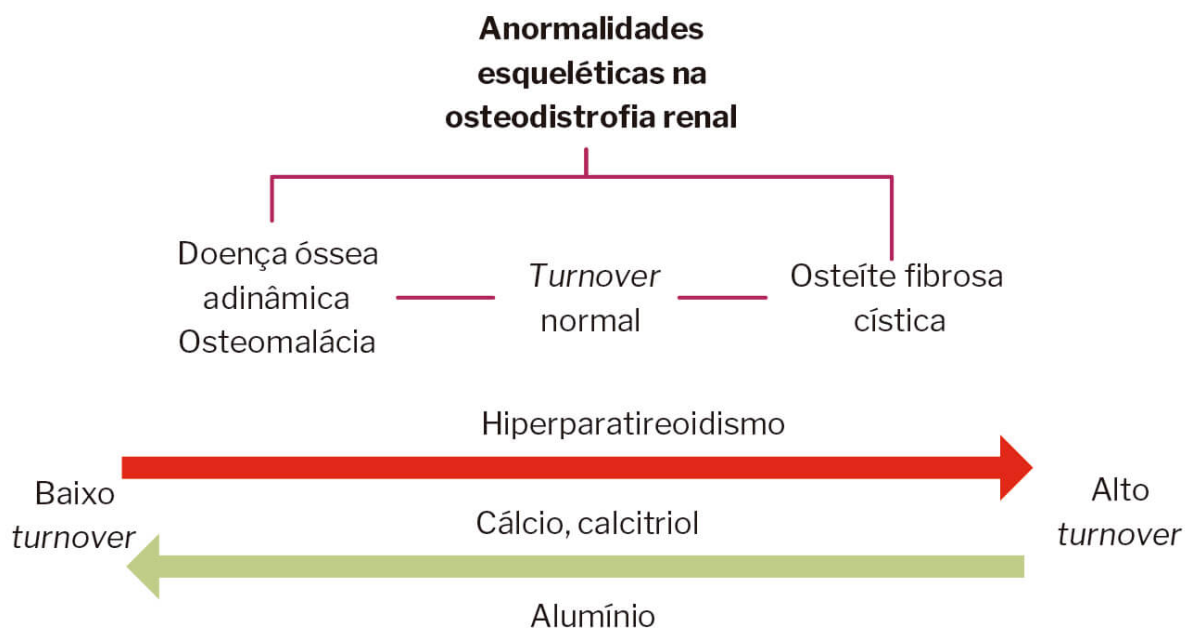
Os estados de hipocalcemia e hiperfosfatemia crônicos são estímulos para o desenvolvimento de hiperplasia das paratireoides, que, por conseguinte, diminuem a expressão dos receptores de cálcio e calcitriol, tornando-se a glândula menos responsiva às elevações séricas do cálcio e dessa vitamina. Outros fatores que contribuem para a patogênese do hiperparatireoidismo são a resistência óssea à ação do PTH e a acidose metabólica.

O hiperparatireoidismo secundário deve-se à incapacidade de excreção de fósforo no DRC, associado à queda da conversão de vitamina D e à consequente hipocalcemia crônica. Esse processo eleva o PTH e gera hiperplasia glandular.

Existem 2 principais formas de lesão óssea associadas à DRC. Uma delas é a forma de alto *turnover* ósseo e altos níveis do PTH, também conhecida como osteíte fibrosa cística. A outra é a forma de baixo *turnover* ósseo, com níveis normais a baixos de PTH, que inclui a doença óssea adinâmica e a osteomalácia. Ambas as formas de doença óssea na DRC, detalhadas nos itens a seguir, estão relacionadas ao aumento de morbimortalidade.

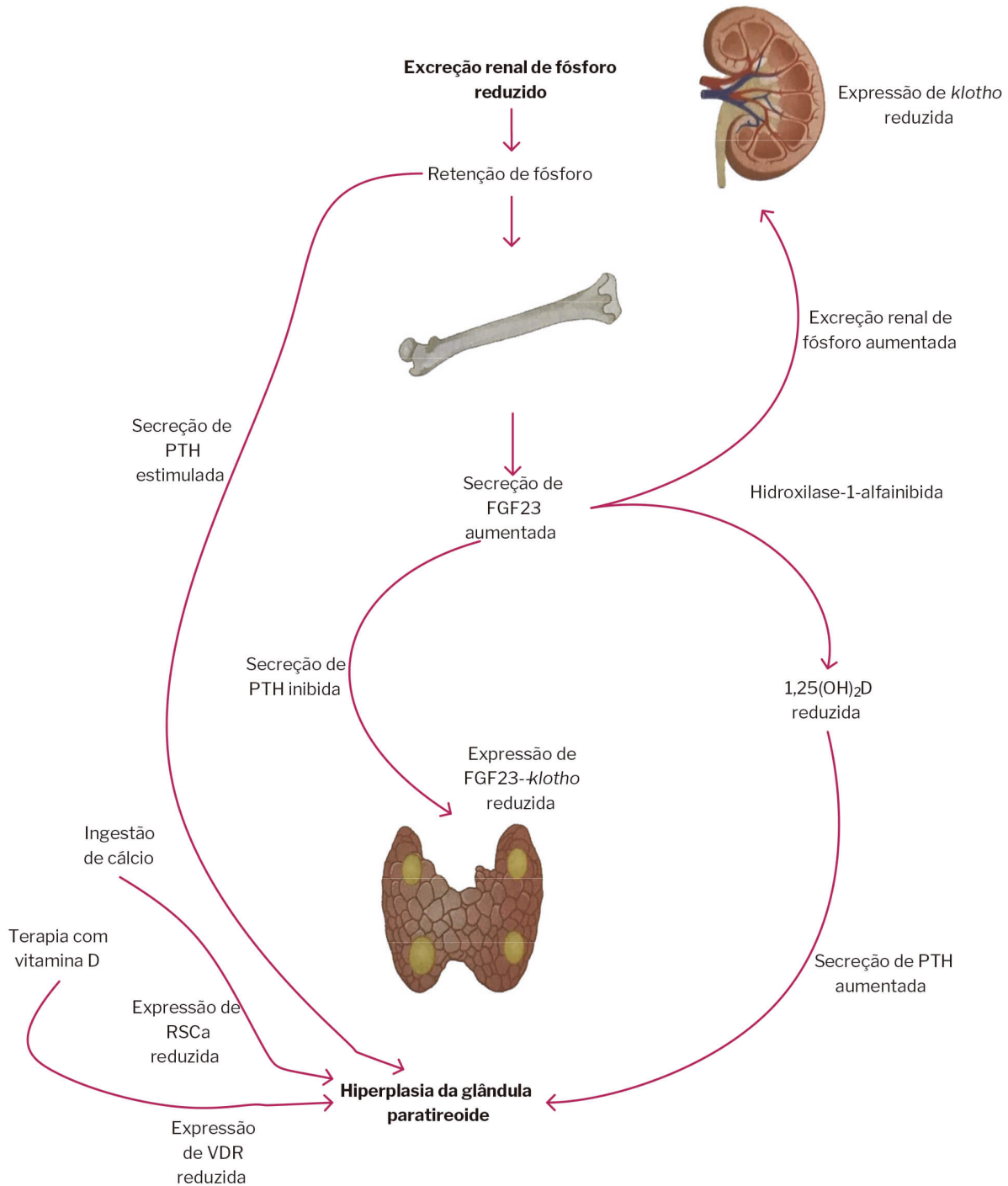
O padrão-ouro para o diagnóstico de cada tipo de acometimento ósseo é a biópsia óssea com análise histomorfométrica e marcação com tetraciclina. No entanto, esse método é trabalhoso e requer laboratório e pessoal habilitados em tais técnicas.

Figura 9.2 - Anormalidades esqueléticas da osteodistrofia renal



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 9.3 - Metabolismo mineral e ósseo na DRC



Fonte: adaptado de *Nefrologia em 30 dias*, 2015.

9.2.3.1 Forma de alto *turnover* ósseo e altos níveis do paratormônio

Trata-se da forma clássica da doença mineral óssea da DRC, também conhecida como osteíte fibrosa cística. A fisiopatologia da doença

óssea clássica é complexa e inclui:

- a) Retenção de fosfato inorgânico (consequente à redução do *clearance*);
- b) Hiperplasia e hipertrofia das células da paratireoide devido ao aumento do fósforo;
- c) Cálcio iônico (fração ativa) baixo, associado à diminuída síntese de vitamina D3 (o rim é essencial na ativação da vitamina D com produção de 1,25-diidroxicolecalciferol, ou calcitriol), também atua promovendo a hiperplasia e hipertrofia de paratireoides.

A redução do calcitriol contribui para:

- a) Hiperfosfatemia, que, de modo direto e indireto, contribui para a hipertrofia e a hiperplasia das células da paratireoide;
- b) Hipocalcemia, devido à redução da absorção intestinal de cálcio.

Em resumo, o resultado de hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição de calcitriol e altos níveis de PTH é o denominado hiperparatireoidismo secundário, uma das principais características da síndrome de distúrbios mineral e ósseo da DRC. Começa no início do curso de DRC, e sua prevalência aumenta com a diminuição da função renal (particularmente a TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Além disso, ocorre em resposta a diversas anormalidades que iniciam e mantêm o aumento da secreção do PTH. As principais anormalidades que contribuem para a patogênese do hiperparatireoidismo secundário são:

- a) Retenção de fosfato;
- b) Diminuição da concentração de cálcio ionizado livre;
- c) Diminuição da concentração de 1,25-di-hidroxivitamina D (calcitriol);
- d) Concentração aumentada de FGF23;
- e) Expressão reduzida de receptores de vitamina D (VDRs), receptores sensíveis ao cálcio (CaSRs), receptores do fator de crescimento de fibroblastos e klotho nas glândulas paratireoides.

Assim, a disfunção renal progressiva resulta em deficiência de calcitriol e hiperfosfatemia, que resultam em hipocalcemia. Essas anormalidades aumentam diretamente as concentrações de PTH via diferentes mecanismos.

A retenção de fosfato contribui para o hiperparatireoidismo secundário na DRC precoce, pelo menos em parte, pela diminuição da concentração sérica de cálcio livre e da síntese de calcitriol. O aumento excessivo das células da paratireoide assume uma das seguintes formas:

- a) Hiperplasia difusa policlonal;
- b) Crescimento nodular (monoclonal) em meio à hiperplasia difusa;
- c) Hiperplasia difusa monoclonal (adenoma ou hiperparatireoidismo terciário).

A hiperplasia difusa monoclonal é a forma mais comum entre portadores de hiperparatireoidismo secundário de longa data que se submetem ao transplante renal. Após o transplante, em vez de normalizar a produção de PTH, as paratireoides continuam a produzir o hormônio de forma autônoma e excessiva, podendo levar à hipercalcemia com necessidade de paratireoidectomia. Tais pacientes apresentam o que se denomina hiperparatireoidismo terciário.

Em decorrência do hiperparatireoidismo, podem ocorrer diversas alterações no metabolismo ósseo:

- a) Estimulação de osteoblastos com aumento do *turnover* ósseo pelo PTH;
- b) Irregularidade da síntese óssea com fibrose e formação de cistos, denominada osteíte fibrosa cística;
- c) Por fim, afinamento da camada óssea cortical, tornando o osso mais suscetível à fratura.

A forma de alto *turnover* da lesão óssea causada por DRC também é chamada de osteíte fibrosa cística e ocorre quando há hiperparatireoidismo secundário ou terciário pelo quadro de hiperfosfatemia e hipocalcemia crônicas.

Os achados clínicos da osteíte fibrosa cística incluem dor e deformidades ósseas e calcificações vasculares. Diversas alterações radiológicas podem estar presentes, entre elas, crânio “em sal e pimenta”, reabsorção subperiosteal das falanges da mão, osteoclastoma ou “tumor marrom”, coluna “em Rugger Jersey” e calcificações vasculares (Quadro 9.4).

Quadro 9.4 - Alterações radiológicas da osteíte fibrosa cística

Tumor marrom

Erosões subperiosteais (mãos, clavículas e pelve)

No crânio, radiolucências focais e aparência “em vidro fosco”, conhecida como “sal e pimenta”

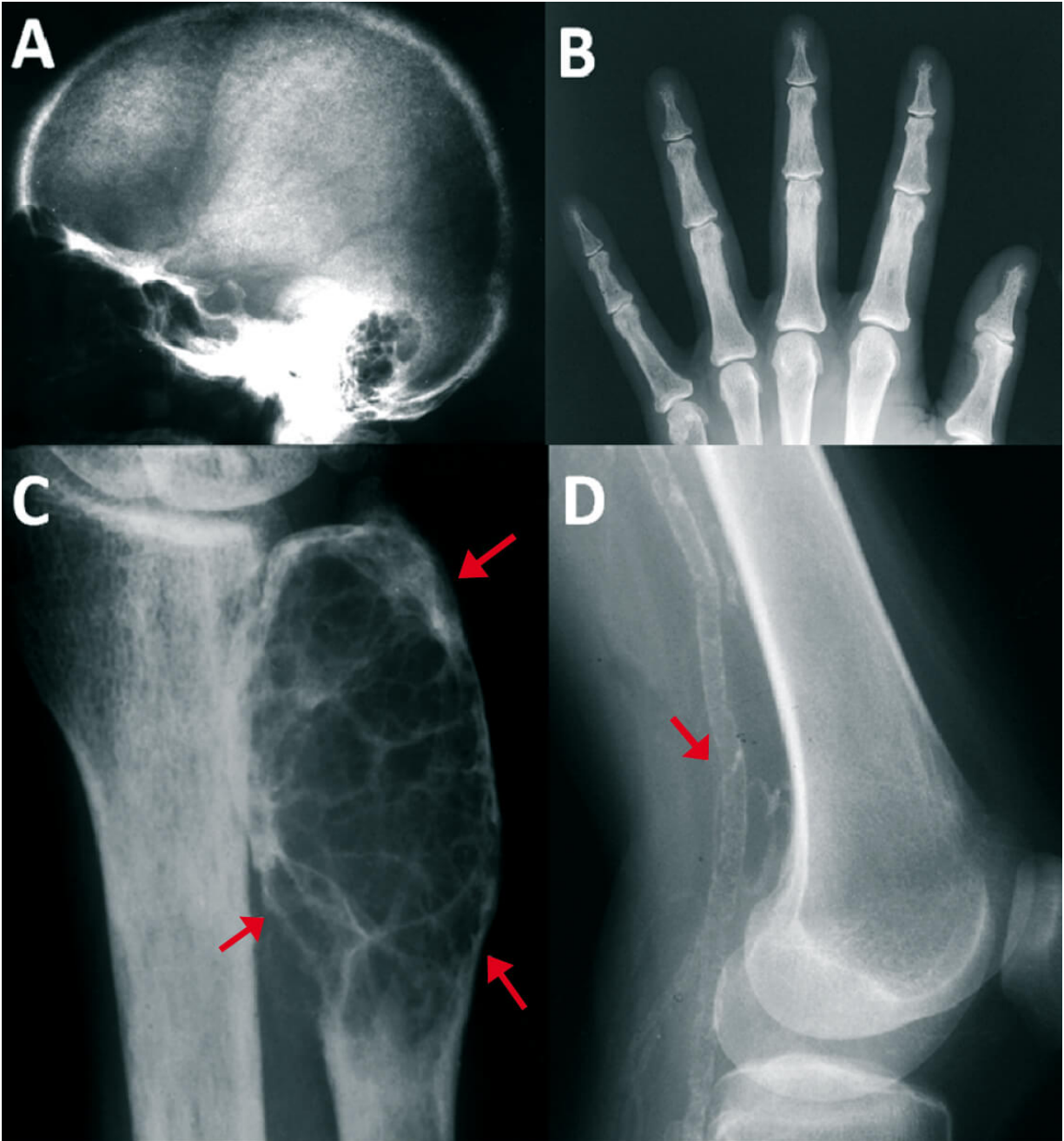
Osteopenia da vértebra responsável pela aparência “em Rugger Jersey”

Calcificação arterial

Calcificação pulmonar

Calcificação periarticular

Figura 9.4 - Achados radiológicos do hiperparatireoidismo



Legenda: (A) crânio “em sal e pimenta”; (B) reabsorção subperiosteal das falanges distais; (C) “tumor marrom” na ulna distal (setas); (D) calcificação vascular difusa da artéria femoral e poplítea (seta).

9.2.3.2 Forma de baixo *turnover* ósseo com níveis normais a baixos do paratormônio

Compreende a doença óssea adinâmica e a osteomalácia. A doença óssea com baixo turnover pode assumir 2 formas principais (em

ambas, há redução do número de osteoclastos e osteoblastos, além da diminuição da atividade celular óssea), relacionadas no Quadro 9.5.

Quadro 9.5 - Principais formas da doença óssea com baixo *turnover*

Osteomalácia	Ocorrem acúmulo de matriz óssea não mineralizada e aumento de volume do osteoide. Isso é possível devido à deficiência de calcitriol, ao excesso de alumínio ou à acidose metabólica persistente
Doença óssea adinâmica	Cada vez mais frequentemente encontrada, acredita-se que seja tão prevalente quanto a osteíte fibrosa cística. Mais comum entre diabéticos e desnutridos, em parte é ocasionada por excessiva supressão do PTH em virtude do tratamento com calcitriol. A doença é caracterizada por redução da mineralização e do volume do osso e maior calcificação vascular

As formas de baixo *turnover* da lesão óssea causada por DRC (osteomalácia e doença óssea adinâmica) ocorrem geralmente quando há outra comorbidade associada, como acidose metabólica persistente, diabetes e desnutrição.

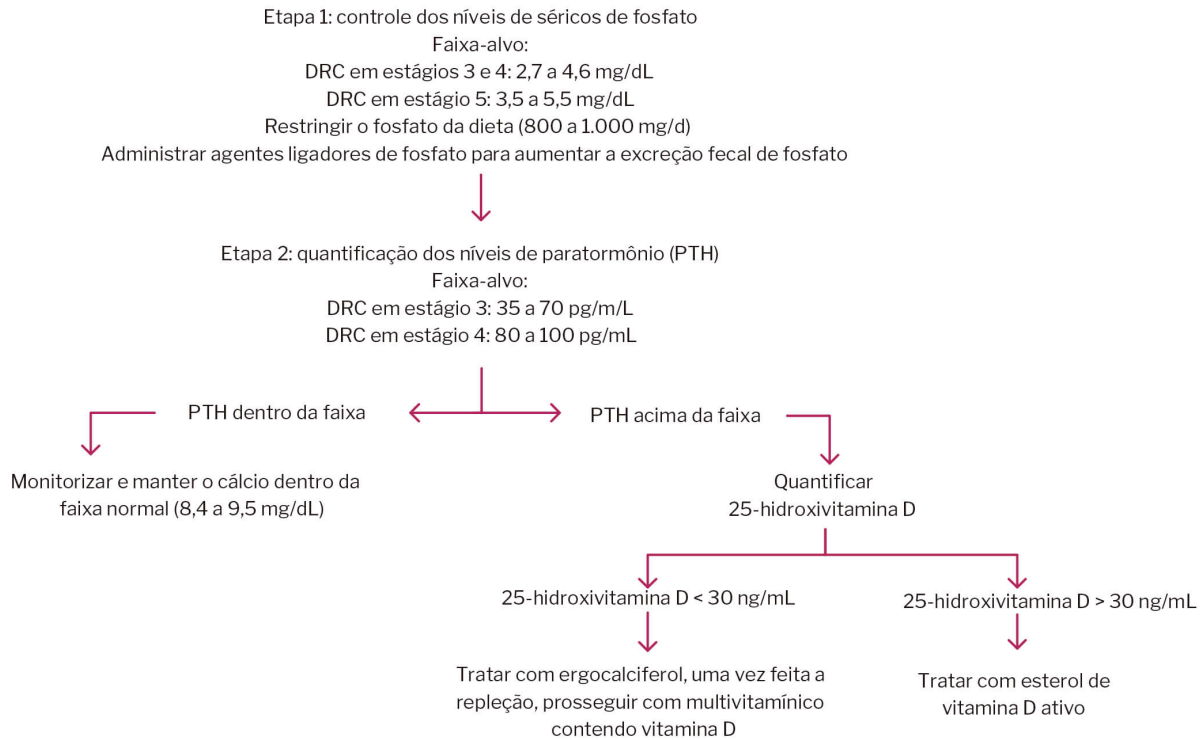
O tratamento visa modificar os fatores responsáveis pela lesão óssea (Quadro 9.6).

Quadro 9.6 - Fatores responsáveis pela lesão óssea

<p>Redução do fósforo sérico</p>	<p>Dieta pobre em fósforo e quelantes orais de fosfato. O agente de escolha é o carbonato ou o acetato de cálcio, fornecido durante as refeições para quelar o fósforo. A meta é deixar o fósforo sérico próximo de 4,5 mg/dL (cálcio próximo de 10 mg/dL). Um novo quelante (não iônico, sem cálcio) vem sendo usado com resultados positivos, o sevelâmer (Renagel®), que tem a vantagem de não aumentar o produto cálcio-fósforo (como pode ocorrer com o uso de quelantes contendo cálcio), o que pode reduzir a deposição de cálcio nos vasos. O hidróxido de alumínio forma com o fósforo precipitados insolúveis e não absorvíveis de fosfato de alumínio, mas, devido ao potencial efeito deletério do hidróxido de alumínio em ossos, ele não deve ser utilizado. Para controle do fósforo, também é possível aumentar o tempo da diálise ou sua frequência</p>
<p>Calcitriol</p>	<p>É indicado para portadores de DRC que apresentem aumento dos níveis de PTH (devido ao hiperparatireoidismo secundário). A dose inicial é de 0,25 µg/d VO ou 1µg 3x/sem IV durante a diálise . O calcitriol ajuda a suprimir a paratireoide e aumentar o cálcio sérico</p>
<p>Cálcio</p>	<p>É indicado na hipocalcemia e deve ser fornecido pela via oral, entre as refeições, para repor o cálcio</p>
<p>Bicarbonato de sódio</p>	<p>Combate a acidose metabólica e tem efeito protetor para o osso</p>

A hiperfosfatemia está associada a duas manifestações de toxicidade urêmica: prurido e hiperparatireoidismo.

Figura 9.5 - Conduta diante das complicações da doença renal crônica



Fonte: elaborado pelos autores.

Quadro 9.7 - Valores de paratormônio esperados na doença renal crônica

Estágio da DRC	TFG (mL/min/1,73m ²)	Nível sérico de PTH
3	30 a 59	35 a 70
4	29 a 15	70 a 110
5 – Conservador	< 15 sem diálise	150 a 300
5 – Diálise	< 15 em diálise	150 a 300

Figura 9.6 - Tratamento da osteodistrofia renal nos vários estádios da deterioração renal

Monitorização dos níveis de Ca/P/PTHi



Avaliação do *status* da vitamina D e tratar se necessário



Tratamento da acidose



Considerar:

Restrição de Pi na dieta



Quelantes de P



DRC 3

Considerar:

Análogos da forma ativa da vitamina D



Limitar a ingestão de cálcio



DRC 4

Considerar:

Paratireoidectomia



Calcimiméticos



Regime dialítico



Cálcio no dialisato



DRC 5

Fonte: elaborado pelos autores.

9.2.4 Alterações hematológicas

São 2 as principais alterações hematológicas vistas na DRC.

9.2.4.1 Alteração da hemostasia

Os pacientes com DRC em estágio avançado tipicamente desenvolvem defeito qualitativo de função plaquetária. Pode cursar com aumento do tempo de sangramento, hematomas, sangramento espontâneo no trato gastrointestinal, sistema nervoso central ou pericárdio. Paradoxalmente, pacientes renais crônicos têm maior chance de apresentar tromboembolismo venoso. Laboratorialmente, predominam prolongamento do tempo de sangramento; adesão e agregação plaquetária anormais; diminuição da atividade do fator plaquetário III.

A desmopressina (DDAVP) pode ser usada para controle de sangramento nesses pacientes. A administração intravenosa é a via preferida, diluída em 50 a 100 mL de solução salina. Alternativamente, a mesma dose pode ser aplicada pela via subcutânea ou 0,3 µg/kg intranasal. Outras possibilidades incluem diálise e uso de estrogênio.

Na DRC, há prolongamento do tempo de sangramento, adesão e agregação plaquetária anormais e diminuição da atividade do fator plaquetário III.

9.2.4.2 Anemia de doença crônica

A anemia normocítica e normocrômica pode estar associada à redução do clearance de creatinina. A anemia começa a ser vista na DRC a partir do estágio 3 (clearance de 30 a 59 mL/min) e é quase universal nos estágios 4 e 5 (*clearance* < 30 mL/min). Deve-se, principalmente, à redução da produção renal de eritropoetina (reflexo presumido da redução em funcionamento da massa renal) e, em menor grau, à sobrevivência de glóbulos vermelhos reduzido. Outra causa comum de anemia em pacientes com DRC nos estágios iniciais é a diminuição da absorção de ferro. Devem-se manter os níveis de hemoglobina entre 11 e 12 g/dL para portadores de DRC. Para tal, o tratamento inicial é a normalização dos estoques de ferro,

objetivando saturação da transferrina de mais de 20% e ferritina de mais de 200 ng/dL. A reposição deve ser realizada por via oral; se não for eficaz, utiliza-se a via venosa. Atingidos os valores normais, se os níveis de hemoglobina persistirem com valores de menos de 11 g/dL, deve-se iniciar eritropoetina. Outros fatores contribuintes são:

- a) Deficiência de folato (incomum);
- b) Resposta inflamatória sistêmica (anemia de doença crônica).

A anemia deve ser tratada, pois está associada a diversos fatores que podem contribuir para a pior qualidade de vida e o aumento do risco cardiovascular (aumento do débito cardíaco, hipertrofia do miocárdio, insuficiência cardíaca, angina, dificuldade de concentração). O tratamento inclui (Quadro 9.8):

1. Eritropoetina: constituiu um grande avanço no manejo da DRC a disponibilidade da eritropoetina humana recombinante ou alfaepoetina. Mais recentemente, um análogo da eritropoetina humana, denominado alfadarbepoetina, uma forma do hormônio com maior atividade biológica e meia-vida mais prolongada, pode ser usado em intervalos mais longos, tanto em pacientes não dialíticos quanto naqueles em diálise. É segura e efetiva em aumentar o hematócrito e diminuir a necessidade transfusional. A dosagem da eritropoetina deve ser individualizada. As doses iniciais em pacientes com DRC são de 50 a 100 U/kg, administradas de 1 a 3x/sem SC. Em pacientes em uso de zidovudina, a dose inicial é de 100 U/kg, 3x/sem; já em pacientes com câncer em quimioterapia, a dose inicial recomendada é de 150 U/kg, 3x/sem. O objetivo em todos os casos é manter o hematócrito entre 33 e 36% ou Hb de 11 a 12 g/dL, não existindo benefício adicional com níveis maiores que esse. Estudos em que se mantiveram níveis maiores de hemoglobina demonstraram aumento do risco cardiovascular. O hematócrito deve ser monitorizado 2 vezes por semana até a estabilização no hematócrito alvo. Após esse objetivo, mantém-se a monitorização de 2 vezes por semana, por cerca de 6 semanas. Posteriormente, o hematócrito deve ser monitorizado regularmente;

2. Perfil de ferro: o estoque corpóreo de ferro deve ser mantido adequado, por isso, ao início do tratamento com eritropoetina, bem como periodicamente, deve ser avaliado o perfil de ferro. Suplementos de ferro devem ser fornecidos na sua deficiência. Por outro lado, o

excesso deve ser evitado, visto que pode contribuir para hemossiderose e aceleração da aterosclerose. É necessário manter a saturação de transferrina em pelo menos 20% e os níveis de ferritina em pelo menos 100 ng/mL em pacientes não dialíticos e 200 ng/mL em dialíticos. Todos necessitam manter níveis de transferrina que suportem a eritropoese estimulada pela eritropoetina.

Hipertensão arterial e trombose da via de acesso vascular para a hemodiálise são complicações relacionadas ao uso de medicamentos estimuladores da eritropoese.

Outros fatores hematológicos devem ser sempre lembrados, especialmente em pacientes com anemia resistente à eritropoetina. Entre eles, o ácido fólico e a vitamina B12. Pacientes resistentes à eritropoetina e que não têm deficiência comprovada de ferro, B12 ou folato, podem apresentar uma das seguintes alterações:

- a) Necessidade de diálise ou ela não está tendo eficácia plena;
- b) Hiperparatireoidismo secundário grave;
- c) Toxicidade medular por medicamentos, como alumínio;
- d) Presença de hemoglobinopatia associada;
- e) Hemodiálise;
- f) Perdas crônicas de sangue, mais frequentemente pelo trato gastrointestinal;
- g) Desnutrição;
- h) Infecção crônica;
- i) Câncer ainda não diagnosticado (por exemplo, mieloma múltiplo).

Quadro 9.8 - Diretrizes para o tratamento de anemia na doença renal crônica

Eritropoetina (alfaepoetina)

Dose de 50 a 150 U/kg/sem, IV ou SC (dividido em 1 a 3 x/sem)

A meta é deixar a hemoglobina entre 11 e 12 g/dL

Aumento previsto de 1 a 2 g/dL em 4 semanas

Alfadarbepoetina

Dose semanal: 0,45 g/kg, IV ou SC

Dose a cada 2 semanas: 0,75 g/kg, IV ou SC

A meta é deixar a hemoglobina entre 11 e 12 g/dL

Aumento previsto de 1 a 2 g/dL em 4 semanas

Ferro

Monitorizar a saturação de transferrina e os estoques corpóreos (ferritina)

Repor ferro se saturação de transferrina < 20% ou ferritina < 200 ng/mL

Suspender reposição de ferro se saturação de transferrina > 50% ou ferritina > 800 ng/mL

Outros

Dosar os níveis séricos de folato e/ou vitamina B12, se suspeita clínica de deficiência e/ou não resposta à eritropoetina e ferro

O Quadro 9.9 mostra a associação do uso da eritropoetina aos níveis hematopoéticos.

Quadro 9.9 - Dose de eritropoetina e variação do hematócrito

Doses iniciais	Aumento do hematócrito	
	Pontos/dia	Pontos/2 semanas
3x/sem IV		
50 UI/kg	0,11	1,5
100 UI/kg	0,18	2,5
150 UI/kg	0,25	3,5

9.2.5 Alterações cardiovasculares

As causas cardiovasculares constituem a principal causa de morte em indivíduos com DRC, em todos os estágios, com um risco estimado de 10 a 200 vezes maior que o da população geral. Por outro lado, cerca de 30 a 45% dos pacientes em diálise têm doença cardiovascular manifesta.

As causas cardiovasculares constituem a principal causa de morte em indivíduos com DRC, em todos os estágios.

As manifestações incluem:

9.2.5.1 Doença vascular isquêmica

Pode manifestar-se como insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral ou insuficiência vascular periférica. Vários fatores contribuem, denominados fatores de risco clássicos ou tradicionais (hipertensão, dislipidemia, hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e adrenérgico, hiper-homocisteinemia e obesidade), e os fatores ditos relacionados à DRC ou não tradicionais (anemia, hiperfosfatemia, deposição de cálcio nos vasos, hiperparatireoidismo e estado inflamatório sistêmico).

Fatores específicos da DRC ao desenvolvimento de alterações cardiovasculares são anemia, hiperfosfatemia, deposição de cálcio nos vasos, hiperparatireoidismo e estado inflamatório sistêmico.

A DRC é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana e inclui o aumento da mortalidade após síndrome coronariana aguda, intervenção coronariana percutânea com ou sem implante de stent e cirurgia de revascularização. Além disso, pacientes com DRC são mais propensos a sintomas atípicos, o que pode retardar o diagnóstico e afetar adversamente os resultados. A lesão das células miocárdicas resulta na liberação de enzimas intracelulares no sangue circulante, as quais podem ser detectadas

pelos exames de sangue. Tradicionalmente, o marcador cardíaco sérico creatinoquinase (CK) e a isoenzima CK-faixa miocárdica (CK-MB), encontrados em altas concentrações nas células do miocárdio, são empregados no diagnóstico do infarto do miocárdio nos estágios iniciais. A troponina é um marcador cardíaco específico dele, e existem 2 tipos: I cardíaca (T_{Ic}) e T (T_{nT}), proteínas reguladoras que controlam a interação mediada por cálcio de actina e miosina. O aumento dos níveis séricos de troponina ocorre logo após a lesão da célula miocárdica. Há grande porcentagem de resultados falsos positivos para o aumento dos níveis séricos da troponina T em renais crônicos dialíticos. Por essa razão, o marcador sérico mais confiável é a troponina I.

9.2.5.2 Hipertensão arterial sistêmica

Tanto é causa como consequência da DRC e constitui um fator perpetuador da lesão renal, devendo ser rigorosamente controlada. Inúmeros estudos têm mostrado o efeito deletério da pressão no néfron, especialmente no néfron já lesado. Muitas vezes, a terapêutica anti-hipertensiva precisa ser ajustada no início do tratamento com eritropoetina (que pode agravar a hipertensão), devendo-se aumentar ou associar anti-hipertensivos.

O tratamento da hipertensão pode retardar a progressão da DRC e reduzir a proteinúria e a taxa de complicações cardiovasculares.

Quadro 9.10 - Metas para o uso de anti-hipertensivos

<p>Baixar a PA propriamente dita</p>	<p>A PA deve sempre ficar menor que 130 x 80 mmHg. O médico não pode ser tolerante com valores acima desse limite. Em pacientes com proteinúria maior que 1 g/dL nas 24 horas, manter PA < 125 x 75 mmHg</p>
<p>Reduzir o risco cardiovascular (proteção de vasos)</p>	<p>Além de baixar a pressão arterial, algumas medicações, como IECAs, apresentam efeito protetor cardiovascular</p>
<p>Diminuir a progressão da doença renal</p>	<p>Diabéticos, portadores de insuficiência cardíaca congestiva e pacientes com relação albumina/creatinina ≥ 200 mg/g se beneficiam dos IECAs (ou ARAs II) em termos de nefroproteção, independentemente do efeito pressórico. Os IECAs são as melhores drogas para diminuir a progressão da DRC (ligada ou não ao <i>diabetes mellitus</i>), inclusive em pacientes com DRC estágio 4 (clearance de 15 a 29 mL/min), conforme visto em recentes publicações</p>

Os anti-hipertensivos de escolha inicial para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica em portadores de DRC são os IECAs ou os ARAs II, pois, além de controlarem a PA, esses agentes têm efeito protetor renal e cardiovascular e reduzem a velocidade de progressão da DRC.

Dois efeitos adversos potenciais dos IECAs e dos ARAs II são a redução inicial da TFG e o desenvolvimento de hipercalemia. A redução inicial da TFG é secundária à redução da pressão capilar glomerular causada por essas medicações. Uma elevação de até 30 a 35% da creatinina em relação à linha de base, que se estabilize nos primeiros 2 a 4 meses de tratamento, é considerada aceitável e não é motivo para a suspensão desses medicamentos. A hipercalemia ocorre com mais frequência em pacientes com potássio elevado ou no limite superior da normalidade antes do início da terapia. Deve-se ter especial atenção ao desenvolvimento de hipercalemia no início da terapia com essas medicações, já que ela pode ser acentuada pela redução inicial da TFG.

Os diuréticos de alça também são utilizados para tratamento da hipertensão e edema em pacientes com DRC. Os diuréticos tiazídicos, na dosagem convencional, são menos eficazes em monoterapia quando a TFG é menor do que 20 mL/min/1,73 m². No entanto, podem produzir efeito aditivo quando administrado com um diurético de alça, em casos de edema refratário.

A pressão arterial na DRC deve ser inferior a 130 x 80 mmHg, ou inferior a 125 x 75 mmHg se a proteinúria for maior do que 1 g/dL em 24 horas.

Convém lembrar que inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina II podem causar elevação de 30 a 35% da creatinina, durante os 2 a 4 primeiros meses de uso, não sendo necessário suspendê-los.

9.2.5.3 Hipertrofia ventricular esquerda

Costuma associar-se à hipertensão e tem múltiplas causas, como excesso de angiotensina II, aldosterona, catecolaminas, endotelina, a própria hipertensão, anemia e aterosclerose acelerada. Sua presença é um marcador de risco para infarto, acidente vascular cerebral e evolução para insuficiência cardíaca congestiva. Ao iniciarem o tratamento dialítico, cerca de 75% apresentam sinais de hipertrofia ventricular esquerda.

9.2.5.4 Insuficiência cardíaca congestiva

Tanto pode ser sistólica (fração de ejeção diminuída) quanto diastólica (hipertrofia e dificuldade para o relaxamento do ventrículo esquerdo). Junto ao ambiente urêmico e à hipervolemia, torna o indivíduo com DRC especialmente predisposto a edema pulmonar. No paciente urêmico, para um mesmo nível de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, há mais edema pulmonar do que em um paciente sem uremia. Radiologicamente, pode-se encontrar o

clássico achado “asa de borboleta” (infiltrados peri-hilares). O tratamento é feito com diálise.

9.2.5.5 Síndrome cardiorenal

A síndrome cardiorenal descreve a relação entre DRC, insuficiência cardíaca e anemia. Há uma série de interações importantes entre doença cardíaca e doença renal. A interação é bidirecional, como disfunção aguda ou crônica do coração ou rins pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro órgão. As diferentes interações que podem ocorrer levaram à seguinte classificação da síndrome cardiorenal, proposta por Ronco e colaboradores:

- 1. Tipo 1 (aguda):** resultados agudos de insuficiência cardíaca aguda e lesão renal aguda (anteriormente chamada insuficiência renal aguda);
- 2. Tipo 2:** disfunção cardíaca crônica (por exemplo, insuficiência cardíaca crônica) leva à DRC progressiva (anteriormente chamada insuficiência renal crônica);
- 3. Tipo 3:** abrupta e primária piora da função renal devido, por exemplo, à isquemia renal ou à glomerulonefrite, e causa disfunção cardíaca aguda, que pode ser manifestada por insuficiência cardíaca aguda;
- 4. Tipo 4:** a insuficiência renal crônica primária contribui para a disfunção cardíaca, que pode ser manifestada por doença coronariana, insuficiência cardíaca ou arritmia;
- 5. Tipo 5 (secundária):** doenças sistêmicas agudas ou crônicas (por exemplo, sepse ou *diabetes mellitus*), que causam disfunção cardíaca e renal.

Quadro 9.11 - Diretrizes para o manejo da hipertensão arterial sistêmica no portador de doença renal crônica

Dieta	Redução da ingestão de gorduras saturadas e de colesterol
	Dieta hipossódica
	Estímulo a atividade física e exercícios
Estilo de vida	Desaconselhamento do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas
	Estímulo à redução de peso, se sobrepeso ou obeso

Medicações anti-hipertensivas

	Pacientes com PA sistólica persistentemente > 130 mmHg ou diastólica > 80 mmHg
Início	Pacientes com PA sistólica = 130 a 139 mmHg e/ou diastólica = 80 a 89 mmHg devem ser manejados com modificação do estilo de vida e dieta; aguardar 3 meses. Se a meta não for atingida, iniciar medicação
Meta	PA sistólica < 130 mmHg e diastólica < 80 mmHg
IECA e ARA-II são de primeira escolha	Em todos os portadores de insuficiência renal, de forma especial, nos diabéticos, na insuficiência cardíaca e quando a relação albumina/creatinina na primeira urina da manhã é ≥ 200 mg/g
Seguimento	Devem-se aumentar as doses e/ou associar novas classes anti-hipertensivas, até alcançar os objetivos
	Tratar outros fatores de risco cardiovasculares
Proteinúria	Autoridades (National Kidney Foundation) recomendam níveis de PA ainda menores se há proteinúria > 500 mg/g (proteína/creatinina urinária)

9.2.6 Alterações endócrino-metabólicas

Portadores de DRC devem ser avaliados quanto ao seu perfil lipídico. A dislipidemia mais comum da uremia é a hipertrigliceridemia isolada, detectada em cerca de 80% dos pacientes. Há uma queda do HDL, enquanto a concentração de colesterol total geralmente está

normal. A recomendação da National Kidney Foundation é manter o colesterol LDL < 100 mg/dL. Se houver persistência de LDL > 100 mg/dL, que não responda a medidas dietéticas e de estilo de vida, estará recomendada a prescrição de inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase (estatinas).

A intolerância à glicose é comum entre portadores de DRC. Acredita-se, em parte, que o fenômeno se deva à participação do rim na metabolização da glicose. Além disso, é comum o hiperinsulinismo, pois o hormônio é acumulado à medida que se reduz o *clearance* de creatinina.

Em mulheres, é comum haver baixos níveis de estrogênios, amenorreia, infertilidade, hiperprolactinemia, baixos níveis de hormônio folículo-estimulante e de hormônio luteinizante. Em homens, podem surgir azoospermia, infertilidade, impotência e redução dos níveis de testosterona.

9.2.7 Desnutrição

A desnutrição é comum em pacientes com DRC avançada em razão da menor ingestão de alimentos (sobretudo, devido à anorexia), da diminuição da digestão e da absorção de alimentos e acidose metabólica. Vários fatores levam ao hipercatabolismo proteico na insuficiência renal crônica, como baixo consumo energético, alterações endócrinas (resistência à insulina e à hiper glucagonemia, resistência ao hormônio do crescimento e IGF-I e hiperparatireoidismo), insuficiência cardíaca, anemia, estados infecciosos e inflamatórios, terapia com glicocorticoides e acidose metabólica. A patogênese também consiste em ativação de citocinas inflamatórias e liberação de fatores de crescimento e mediadores inflamatórios.

9.2.8 Outras alterações em portador de doença renal crônica

9.2.8.1 Sistema nervoso central

Manifestações neurológicas precoces surgem no estágio 3 e são proeminentes nos estágios 4 e 5. Podem surgir irritabilidade e dificuldade para memorização, soluços, câibras, fasciculações e fraqueza muscular. No paciente urêmico, podem surgir asterix, mioclonias, coreia, confusão mental, convulsões e coma.

9.2.8.2 Neuromuscular

Pode ocorrer neuropatia periférica, central e autonômica, em cerca de 65% dos pacientes no estágio V. Acredita-se que as moléculas de médio peso molecular (500 a 12.000 Da) e o hiperparatireoidismo estejam implicados na sua fisiopatologia. As neuropatias autonômica e periférica costumam surgir em pacientes com mais de 6 meses de DRC estágios 4 a 5. Inicialmente, podem surgir sintomas sensoriais, mais intensos na região distal dos membros inferiores. O surgimento de sintomas sensoriais deve apontar para a necessidade de início de diálise, pois a neuropatia pode evoluir para manifestações motoras, fraqueza e diminuição de reflexos tendinosos. Tanto as neuropatias periféricas quanto as manifestações do sistema nervoso central melhoram com a diálise.

9.2.8.3 Gastrintestinais

Anorexia, náusea e vômitos costumam ter relação com os níveis séricos de ureia. Gastrite, úlcera péptica ou ulceração de mucosa são frequentes na DRC. A desnutrição é comum em portadores de DRC em estágios avançados (4 a 5) devido à anorexia, à reduzida absorção intestinal e digestão e à acidose metabólica frequentes na uremia. É importante identificar fatores de risco e evitar desnutrição nesses pacientes, pois ela contribui para maior mortalidade. Os princípios da terapia nutricional na DRC estão descritos no Quadro 9.12.

9.2.8.4 Dermatológicas

Compõem-se de equimoses, púrpuras, pruridos, algumas vezes com escoriações, e coloração pálido-amarelada (deposição na pele de urocromos e ureia). Indivíduos em diálise podem evoluir com

escurecimento de pele. Algumas vezes, o prurido não melhora com a diálise e pode se tornar incapacitante.

9.2.8.5 Alterações imunológicas

O risco de infecção bacteriana (especialmente urinária e pulmonar) aumenta com o declínio da função renal. Atenção especial deve ser dada às medidas preventivas, como a vacina para gripe e a antipneumocócica. Também é mandatória a vacinação contra o vírus da hepatite B.

As infecções são a segunda maior causa de óbito nos pacientes com DRC. Há deficiência na resposta antigênica dos linfócitos T, causada parcialmente pela incapacidade de apresentação dos antígenos pelos monócitos. A ativação neutrofílica é deficiente e, apesar de os níveis séricos de imunoglobulinas serem normais, a resposta vacinal é pobre.

As manifestações clínicas dessas anormalidades incluem aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas, aumento do risco de reativação da tuberculose e incapacidade de eliminar os vírus das hepatites B e C.

9.2.8.6 Disfunção sexual

Anormalidades significativas nas funções sexual e reprodutiva são frequentemente observadas em pacientes com doença renal avançada. Mais de 50% dos homens urêmicos queixam-se de sintomas que incluem disfunção erétil, diminuição da libido e declínios acentuados na frequência das relações sexuais. Além disso, distúrbios na menstruação e fertilidade são comumente frequentes em mulheres com DRC, geralmente levando à amenorreia no momento em que a paciente atinge doença renal terminal. Uma implicação clínica importante dessas anomalias é que a gravidez levada a termo é rara em mulheres com concentração de creatinina plasmática ≥ 3 mg/dL.

Quadro 9.12 - Manejo nutricional no paciente com doença renal crônica¹

	Doença renal crônica ²	Hemodiálise
Proteína	0,8 a 1 g/kg/d de proteínas de alto valor biológico ³	> 1,2 a 1,3 g/kg/d
Energia	≥ 35 kcal/kg/d, se peso >120% do normal ou paciente com mais de 60 anos: possível redução desse aporte calórico	
Porcentagem de gordura no aporte energético total	30 a 40%	30 a 40%
Sódio	< 2.000 mg/d	< 2.000 mg/d
Potássio	40 a 70 mEq/d	40 a 70 mEq/d
Fósforo	600 a 800 mg/d ⁴	600 a 800 mg/d ⁴
Água	Até 3.000 mL/d, conforme tolerância	750 a 1.500 mL/d

>1 O aporte nutricional deve ser ajustado conforme as necessidades individuais.

2 TFG < 70 mL/min/1,73 m² com evidência de progressão.

3 Alguns recomendam de 0,56 a 0,75 g/kg/d, com 0,35 g/kg/d de proteína de alto valor biológico. O aporte proteico deve ser aumentado em 1 g/d de proteína de alto peso molecular para cada grama de proteinúria em 24 horas.

4 Quelantes de fósforo são frequentemente necessários para a manutenção de níveis adequados de fósforo.

A ingesta proteica tem sido considerada potencial fator de risco para a progressão da DRC. A pacientes com TFG < 60 mL/min, sugere-se a

ingestão de cerca de 0,8 g/kg de proteína de alto valor biológico por dia.

9.2.8.7 Encaminhamento para o nefrologista

Pacientes com DRC devem ser encaminhados para um nefrologista quando a TFG é $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a fim de prepará-los para a terapia de substituição renal. Custos mais baixos e/ou diminuição da morbidade e mortalidade podem estar associados a encaminhamento precoce e cuidados por nefrologistas.

Quadro 9.13 - Diferenças entre insuficiência renal aguda e insuficiência renal crônica

Características	Aguda	Crônica
Aparecimento/duração	Dias a semanas	Pelo menos 3 meses
Sintomas no momento da manifestação	Frequentemente dramáticos	Possivelmente sutis
Anemia	Tipicamente ausente	Frequentemente presente
Produto CaPO_4	Alta concentração de PO_4 e, muitas vezes, baixa concentração de Ca recíproca	Alta concentração de PO_4 , com frequência acompanhada de concentração normal ou elevada de Ca
PTH	Normal	Aumentado
Tamanho do rim ao exame de imagem	Normal	Tipicamente diminuído
Osteodistrofia renal	Ausente	Frequentemente presente

Como **evitar** a **diálise** nos pacientes **portadores** de **insuficiência** renal crônica **terminal**?

O tratamento não dialítico nos pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) requer o conhecimento da doença de base a fim de evitar as suas complicações. Devemos sempre ficar atento a anemia, hipervolemia, hipercalemia, hemólise e acidose. A doença óssea é uma complicação comum, relacionada a fatores como uso de corticoide, desnutrição, idade e intoxicação por alumínio, ferro e outras toxinas urêmicas. O hiperparatireoidismo secundário ocorre por incapacidade da excreção de fósforo na DRC, associada à queda da conversão de vitamina D e consequente hipocalcemia crônica; esse processo eleva o paratormônio (PTH) e gera hiperplasia glandular. Também ocorrem alterações sanguíneas, prolongamento do tempo de sangramento, adesão e agregação plaquetárias anormais e diminuição da atividade do fator plaquetário III, além de anemia normo-normo. Hipertensão arterial e trombose da via de acesso vascular para a hemodiálise são complicações relacionadas ao uso de medicamentos estimuladores da eritropoese, um dos pilares do tratamento da anemia. E, quanto ao sistema cardiovascular, fatores específicos ao desenvolvimento de alterações incluem anemia, hiperfosfatemia, deposição de cálcio nos vasos, hiperparatireoidismo e estado inflamatório sistêmico. Nesses pacientes, a pressão arterial deve ser mantida < 130 x 80 mmHg, ou < 125 x 75 mmHg, se proteinúria maior do que 1 g/dL nas 24 horas. Por fim, outras alterações incluem gastrintestinais, dermatológicas e imunológicas e de

disfunção sexual. Se conseguirmos manter o paciente sem essas complicações, retardaremos ao máximo o início da terapia renal substitutiva.

DOENÇA RENAL CRÔNICA - TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

10

Na doença renal crônica, quais são as terapias de substituição renal?

10.1 INTRODUÇÃO

A terapia de substituição renal é utilizada para substituir a função renal, não para tratar o rim não funcionante. Existem 3 modalidades, discutidas a seguir: hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal.

Infelizmente, a evolução para doença renal em estágio terminal com necessidade de terapia substitutiva é frequente, independentemente da causa de Doença Renal Crônica (DRC). A maioria dos portadores de DRC em estágio 4 evolui, nos próximos meses a poucos anos, para estágio 5, além de necessitar de uma modalidade de terapia de substituição renal para manutenção de sua saúde. As diretrizes da Iniciativa de Qualidade dos Rins para Doenças Renais (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – KDOQI), em 2015, recomendam que os pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m² sejam informados sobre essas questões.

Quando há intercorrências urêmicas (encefalopatia, pericardite, pleurite), hipervolemia, hipertensão e acidose metabólica refratárias à medicação, há indicação de diálise. Não existe uma taxa de filtração glomerular mínima que forneça uma indicação absoluta para começar a diálise na ausência de sintomas. Muitos permanecem

relativamente assintomáticos, apesar de uma taxa de filtração glomerular $< 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Normalmente, esses pacientes não têm outras comorbidades e são relativamente jovens. O estudo IDEAL, o único randomizado, controlado, que analisou a mortalidade relacionada com a data de início da diálise, não demonstrou nenhuma diferença na sobrevida entre início precoce e tardio da diálise.

O ideal seria que os pacientes fossem acompanhados e, antes do surgimento dos sintomas iniciais de uremia, fosse iniciada a terapia renal substitutiva, o que incluiria todo o preparo psicológico, entendimento da doença, estruturação da família e do emprego, ou seja, uma série de providências importantes que podem facilitar o manuseio do paciente. Infelizmente, em especial no Brasil, os pacientes, frequentemente, já chegam ao pronto-socorro com risco iminente de morte e com emergência dialítica. O momento propício para o início de diálise na DRC ainda é um assunto controverso; o ideal é que a diálise seja iniciada antes dos sintomas urêmicos. Nos diabéticos, a diálise precoce pode diminuir a progressão das complicações do diabetes, como a retinopatia, a neuropatia, a gastropatia e a microangiopatia. No passado, encaminhava-se para a diálise quando a taxa de filtração glomerular estava abaixo de 10 mL/min , em não diabéticos, ou abaixo de 15 mL/min , em diabéticos. Hoje, o início da diálise se correlaciona mais com os sintomas urêmicos do que com a taxa de filtração glomerular. Existem, ainda, indicações clínicas que precipitam o início do tratamento dialítico na DRC, como pode ser conferido no Quadro 10.1.

Quadro 10.1 - Indicações para o início do tratamento dialítico na doença renal crônica

Pericardite ou pleurite urêmica (indicação urgente); nesses casos, deve-se realizar hemodiálise sem anticoagulação (heparina), devido ao risco de tamponamento

Encefalopatia urêmica progressiva ou neuropatia, com sinais como confusão mental, asterix, mioclônus, queda do punho ou do pé ou, em casos graves, convulsões (indicação urgente)

Sangramento clinicamente significativo atribuído à uremia (indicação urgente)

Hipervolemia e congestão pulmonar importante, refratárias a diuréticos

Distúrbios metabólicos persistentes refratários à terapia medicamentosa, os quais incluem hipercalemia, acidose metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia

Hipertensão refratária a anti-hipertensivos

Náuseas e vômitos persistentes

Anemia refratária a tratamento com eritropoetina e reposição de ferro

Perda de peso e sinais de desnutrição

No entanto, todas essas indicações são potencialmente ameaçadoras à vida. Elas ocorrem em pacientes com DRC muito avançada, como os que se apresentam com uremia intensa, sem acompanhamento médico prévio. Para pacientes em acompanhamento médico, postergar a diálise até uma ou mais dessas complicações estarem

presentes pode colocá-los sob risco desnecessário. Dessa forma, a diálise deve ser iniciada bem antes de essas indicações se desenvolverem.

10.2 DIÁLISE RENAL

O princípio fisiológico básico da diálise é alterar a concentração de uma solução A após a sua exposição a uma solução B por meio de uma membrana semipermeável.

Os mecanismos de diálise são governados pelos princípios fisiológicos subjacentes de difusão e ultrafiltração. Água e solutos de baixo peso molecular podem difundir-se livremente entre as duas soluções, a depender de suas diferenças de concentração, enquanto proteínas e solutos maiores ficam restritos a um ou a outro lado da membrana, gerando efeito osmótico; tem-se, aí, a descrição do transporte difusional. Já o transporte convectivo é aquele originado na aplicação de pressão hidrostática sobre 1 dos 2 compartimentos que contenham as soluções A e B, gerando movimento de solvente para o lado contralateral. Esse movimento pode, também, arrastar solutos. Assim, por meio desses 2 mecanismos de transporte, difusional e convectivo, é que se têm os chamados *clearance* difusional e *clearance* convectivo.

Existem 2 modalidades dialíticas (Figura 10.1), relacionadas a seguir.

10.2.1 Diálise peritoneal

O transporte de solutos ocorre por meio da membrana peritoneal do próprio indivíduo. Para a realização de diálise peritoneal, existem 2 tipos de acesso à cavidade peritoneal:

- 1. Urgente:** quando há indicação de diálise urgente, um cateter é inserido na linha Alba, região infraumbilical, após esvaziar a bexiga;
- 2. Programada:** nos pacientes acompanhados em pré-diálise, o cateter é instalado no centro cirúrgico e possui 2 *cuffs*. Nos cateteres

para diálise peritoneal crônica, é feito um túnel no subcutâneo em direção ao peritônio, para minimizar o risco de peritonite. O cateter mais usado é o de Tenckhoff. Os de diálise peritoneal, que são colocados na cavidade abdominal, podem ser utilizados imediatamente após a colocação. No entanto, para minimizar o risco de vazamento de fluido, é preferível aguardar ao menos 10 a 14 dias antes de iniciar a diálise. As modalidades mais frequentes de diálise peritoneal crônica são:

- a) Diálise ambulatorial peritoneal contínua: a solução é infundida manualmente durante o dia e trocada de 3 a 4 vezes ao dia. O tempo de permanência da solução na cavidade peritoneal é tipicamente mais longo, aumentando o *clearance* de solutos à custa da ultrafiltração. Normalmente, deixa-se um banho na cavidade peritoneal durante toda a noite;
- b) Diálise peritoneal cíclica contínua (CCPD): as trocas são feitas automaticamente, em geral no período noturno, por meio de um ciclador. Pela manhã, é deixada solução no peritônio para retirar à noite;
- c) Diálise peritoneal intermitente noturna: semelhante à CCPD, é realizada durante o dia; o paciente fica sem solução no peritônio, com a cavidade peritoneal vazia.

3. Complicações relacionadas: a mais grave é a infecção, que pode envolver o peritônio e o local de inserção do cateter. Geralmente a infecção ocorre em razão de uma falha na técnica de assepsia durante alguma parte do procedimento. A apresentação habitual do quadro é de dor abdominal associada a líquido peritoneal turvo. Esses achados estão presentes em mais de 95% dos casos e são suficientes para o diagnóstico. Outros sinais e sintomas incluem febre, náuseas, diarreia e hipotensão. O diagnóstico deve ser considerado se o líquido peritoneal apresenta a contagem de células acima de 100 células/mL, com mais de 50% de polimorfonucleares (diagnóstico presuntivo). No entanto, cerca de 10% dos pacientes em diálise peritoneal apresentam menos de 100 células/mL, devido à pobre resposta do hospedeiro.

O Gram costuma ser negativo e a cultura revela o agente em 90% dos casos; os principais agentes etiológicos são *Staphylococcus coagulase*

negativo ou *Staphylococcus epidermidis*. O tratamento deve ser realizado, preferencialmente, com a administração de antibióticos intraperitoneais, devido ao aumento da concentração local com essa modalidade, e tem duração de 14 a 21 dias.

A principal complicação da diálise peritoneal é a infecção, suspeitada na presença de dor abdominal e líquido peritoneal turvo.

Outros problemas podem associar-se à concentração baixa de albumina no sangue (hipoalbuminemia). As complicações mais raras incluem peritonite esclerosante (cicatrização do peritônio), que pode acarretar obstrução parcial do intestino delgado, hipotireoidismo (concentração baixa do hormônio tireoideano) e crises convulsivas. A principal complicação metabólica é a hiperglicemia, mesmo entre pacientes não diabéticos, pois as soluções de diálise usam glicose como agente osmótico. Cerca de 10% dos pacientes apresentam hérnias abdominais e inguinais.

Quadro 10.2 - Causas de falha da diálise peritoneal

Falha primária (contraindicações relativas ou absolutas ao início da diálise peritoneal)

Aderências múltiplas, atribuíveis a cirurgias anteriores

Paciente grave sem função renal residual

Desnutrição severa ou proteinúria intensa

Hérnias preexistentes

Ostomia

Inflamação intestinal ativa (por exemplo, doença de Crohn, diverticulite)

Higiene precária

Barreiras psicossociais ou médicas nas trocas

Ascite

Falha secundária (necessidade de conversão para hemodiálise)

Perda da função renal residual/incapacidade de alcançar um nível de depuração adequado

Falha da ultrafiltração em um transportador rápido

Peritonite recorrente

Esclerose da membrana peritoneal

10.2.2 Hemodiálise

A hemodiálise é, sem dúvida, a modalidade mais comumente utilizada nos Estados Unidos, empregada em 90% de todos os casos de pacientes em diálise. A hemodiálise é realizada por intermédio de um filtro, que contém uma membrana semipermeável artificial, pela qual circula o sangue do paciente. Esse tratamento requer um acesso vascular que permita fluxo de sangue > 300 mL/min. Existem 3 tipos principais de acesso vascular para hemodiálise de manutenção: fístulas arteriovenosas primárias, enxertos arteriovenosos e cateteres de hemodiálise tunelizados. O acesso de escolha para hemodiálise crônica, na maior parte dos casos, é a fístula arteriovenosa (FAV), que é criada por cirurgia pela conexão direta de uma artéria a uma veia, tipicamente no braço, pois possibilita maiores fluxos de sangue com menor quantidade de complicações (principalmente infecciosas) do que os cateteres. As FAVs permanecem superiores às demais formas de acesso de diálise e estão associadas à obtenção de maior depuração, taxas de patência mais longas, menos complicações infecciosas e maior sensação de bem-estar geral. Porém, existem complicações relacionadas à FAV, como seroma, baixo fluxo, infecção, trombose, aneurisma, infecção e sobrecarga cardíaca. A complicação mais comum no acesso de hemodiálise é a estenose do componente venoso proximal. Em pacientes com emergência dialítica e ainda sem fístula, utilizam-se cateteres de duplo lúmen de curta (como o Shilley) ou de longa permanência (como o Permcath®), de preferência na veia jugular direita, onde o risco de trombose, estenose venosa e pneumotórax é menor. Em portadores de DRC em acompanhamento médico conservador, deve-se indicar confecção de FAV quando o *clearance* de creatinina está abaixo de 20 mL/min. Após a confecção da FAV, deve-se aguardar no mínimo um mês e, idealmente, 3 meses para usá-la como acesso venoso para hemodiálise.

Na urgência, cateter como Shilley ou Permcath® deve ser instalado na veia jugular interna direita, onde os riscos de trombose, estenose venosa e pneumotórax são menores. A veia subclávia deve ser evitada, uma vez que a presença de cateteres calibrosos nela aumenta o risco de estenose vascular, impossibilitando a posterior

confeção de uma fístula arteriovenosa no membro superior ipsilateral.

O princípio da hemodiálise é este: o sangue é puxado para a máquina por meio de um rolete e percorre um circuito controlado por uma série de alarmes que identificam variações de pressão; percorre o interior do filtro por dentro de microtúbulos (capilares), ao redor dos quais circula a solução de diálise, e retorna ao paciente após passar por um sistema de cata-bolhas adaptado ao set venoso que impede a entrada de ar no sangue do paciente. Portanto, a membrana semipermeável da hemodiálise é o somatório da área desses microtúbulos, denominados capilares, os quais assumem determinadas características, conforme a sua composição.

Os capilares podem ser confeccionados com diferentes materiais: derivados da celulose (cuprofane), bioimcompatíveis; derivados de materiais como polissulfona, poliacrilonitrila ou polimetilmetacrilato, biocompatíveis. As membranas biocompatíveis são menos capazes de ativar o sistema do complemento e os neutrófilos, por isso devem ser preferencialmente utilizadas.

Na hemodiálise clássica, o fluxo de sangue é de 300 a 400 mL/min, e o fluxo da solução de diálise, de 500 a 800 mL/min. Atualmente, as soluções são preparadas com água tratada por um procedimento que se utiliza de filtros, denominado osmose reversa, acrescidas de bicarbonato, sódio, cálcio, magnésio e potássio.

Além da hemodiálise clássica, que utiliza o *clearance* difusível para a depuração de escórias do sangue do paciente, existem outros tipos de diálise realizados por meio da filtração do sangue: hemofiltração e hemodiafiltração.

A hemofiltração é um procedimento que requer utilização de um filtro, de material semelhante ao utilizado na hemodiálise

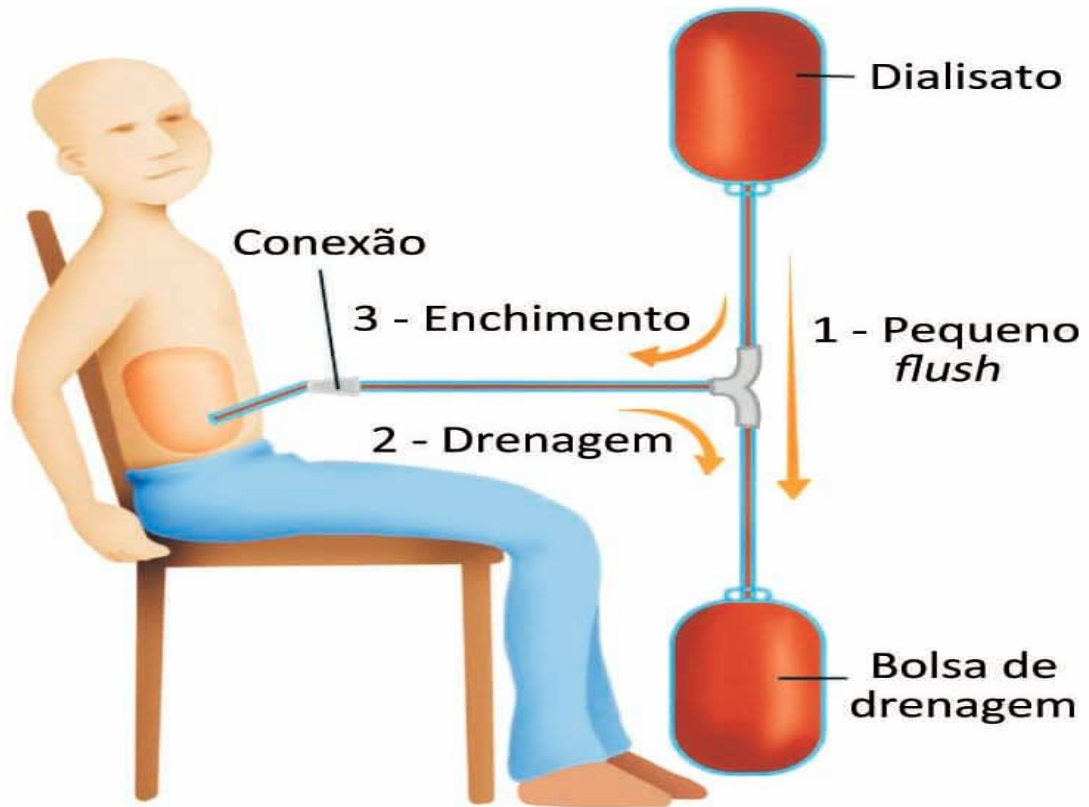
convencional, porém de alta permeabilidade, de forma a possibilitar um elevado *clearance* convectivo. Este permite a filtração de substâncias de maior peso molecular, não filtradas na hemodiálise convencional. Essas substâncias incluem moléculas médias como a beta-2-microglobulina e as citocinas, envolvidas no estado inflamatório crônico dos portadores de doença renal em fase terminal.

A hemodiafiltração alia o *clearance* difusional (da hemodiálise) ao convectivo (da hemofiltração), permitindo maior *clearance* de moléculas médias, com manutenção do *clearance* difusível.

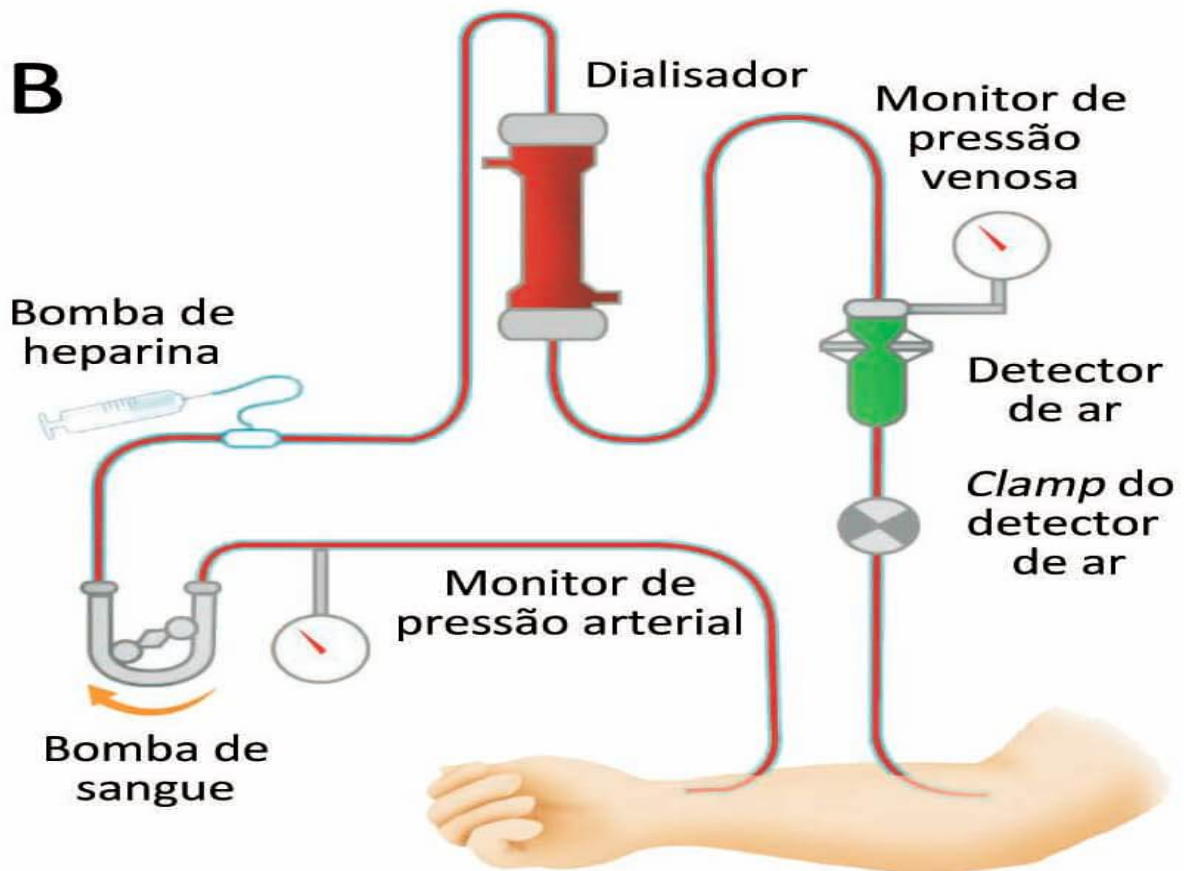
Na hemodiálise, utiliza-se *clearance* difusível para a depuração; a hemofiltração possibilita elevado *clearance* convectivo, permitindo a filtração de substâncias de maior peso molecular, como a beta-2-microglobulina e as citocinas; e a hemodiafiltração alia o *clearance* difusional (da hemodiálise) ao convectivo (da hemofiltração).

Figura 10.1 - Tipos de diálise

A



B



Legenda: (A) diálise peritoneal ambulatorial contínua e (B) hemodiálise.

Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Quadro 10.3 - Possíveis complicações da hemodiálise

Complicações	Causas
Febre	Bactérias ou substâncias causadoras de febre (pirógenos) na corrente sanguínea <hr/> Dialisato superaquecido
Reação alérgica com risco de vida (anafilaxia)	Alergia a alguma substância no aparelho
Hipotensão arterial (de 25 a 55%)	Remoção de líquido em excesso
Ritmos cardíacos anormais	Níveis sanguíneos anormais de potássio e outras substâncias

Complicações	Causas
Êmbolo de ar	Ar que entra no sangue, na máquina
Sangramento no intestino, no cérebro, nos olhos ou no abdome	Uso de heparina para evitar coagulação no aparelho
Síndrome do desequilíbrio na diálise	Sintomas neurológicos de gravidade variável que afetam pacientes em diálise, especialmente quando estão começando em hemodiálise (pensa-se ser devido, principalmente, ao edema cerebral. Para evitá-la, a medida preventiva mais importante é limitar a redução da ureia por tratamento. A terapia dialítica pode ser iniciada com 2 horas de diálise, com taxa de fluxo de sangue relativamente baixa, de 150 a 250 mL/min)

A eficiência da diálise é definida por meio de um marcador chamado KT/V (fórmula usada pela redução da ureia pré-ureia e pós-diálise). Na fórmula, K é a depuração de ureia do dialisador, multiplicada pelo tempo de tratamento (T) e dividida pelo volume de distribuição de ureia do paciente (V). O peso pode ser utilizado, porém o que usamos é a variação do peso pré e pós-diálise.

10.2.3 Escolha do método dialítico

A escolha da técnica de diálise depende de uma série de fatores, como o estado catabólico do paciente, a quantidade e a velocidade de retirada de fluido (diretamente relacionada às necessidades nutricionais), a possibilidade do uso de anticoagulantes, a preferência do paciente e a estrutura familiar.

Em situações de emergência, como no edema agudo pulmonar ou na hiperpotassemia, dá-se preferência à técnica de hemodiálise clássica por tratar-se de um procedimento com alta eficiência em curto espaço de tempo. Por outro lado, essas vantagens podem transformar-se em desvantagens, a depender da situação: a rápida correção de distúrbios hidroeletrolíticos pode predispor a arritmias graves; os altos fluxos de sangue podem precipitar hipotensão em pacientes graves; a necessidade de anticoagulação pode predispor a sangramentos.

O paciente, em geral, precisa ser anticoagulado durante o procedimento (heparina), ou pode-se optar por anticoagulação regional, apenas do circuito, com uso de citrato. Na impossibilidade de anticoagulação, recorre-se ao esquema de lavagem do capilar com soro a cada 30 minutos, o que dificulta os procedimentos prolongados.

Não sendo o objetivo deste capítulo maior aprofundamento nos detalhes das técnicas dialíticas, vale ressaltar que, a princípio, qualquer modalidade de diálise é apropriada, respeitando-se a limitação de cada paciente, as características de cada serviço e a experiência da equipe profissional, desde que se ofereça uma quantidade adequada de diálise.

Deve-se programar a quantidade de diálise necessária para cada paciente, conhecendo as características de cada patologia e a situação clínica em detalhes, procurando ao mesmo tempo corrigir os distúrbios existentes e prevenir aqueles já esperados.

10.3 TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal é o tratamento de escolha para doença renal terminal. Um transplante renal bem-sucedido melhora a qualidade de vida e reduz o risco de mortalidade para a maioria dos pacientes, quando comparado com a diálise de manutenção. É considerado a mais completa alternativa de substituição da função renal, pois substitui não só as funções de filtração renais em sua plenitude, mas

também as funções endócrinas renais. Existem algumas contraindicações absolutas ao transplante renal:

- a) Expectativa de vida reduzida, por motivos como doença cardíaca, vascular, hepática ou pulmonar avançada, sem chance de recuperação;
- b) Tumores malignos sem possibilidade de tratamento, com curta expectativa de vida;
- c) Infecção ativa sem tratamento;
- d) Psicose grave, mal controlada;
- e) Abuso e dependência de álcool e drogas;
- f) Insuficiência renal reversível.

Contraindicações absolutas ao transplante renal incluem expectativa de vida reduzida, tumores malignos sem tratamento, psicose grave, infecção ativa sem tratamento e abuso de álcool e drogas.

Adicionalmente, existem contraindicações relativas, que são situações de provável impedimento ao transplante, mas que podem ser discutidas diante de casos específicos, como infecções bacterianas ou tuberculose em tratamento; doença coronariana; hepatite ativa; úlcera péptica em atividade; doença cerebrovascular; má adesão ao tratamento; sorologia positiva para HIV (se a infecção por HIV está controlada, com baixa carga viral, o transplante pode ser considerado em casos selecionados).

É importante salientar que idade avançada, etiologia de base da doença renal e transplante renal prévio não são contraindicações ao transplante renal.

Transplantes de doadores vivos, se disponíveis, têm a vantagem adicional de serem realizados com o mínimo de atraso, permitindo o transplante preemptivo (transplante antes da diálise). Esses pacientes parecem ter melhor sobrevida do enxerto em comparação

com aqueles que passam por um período de diálise antes do transplante.

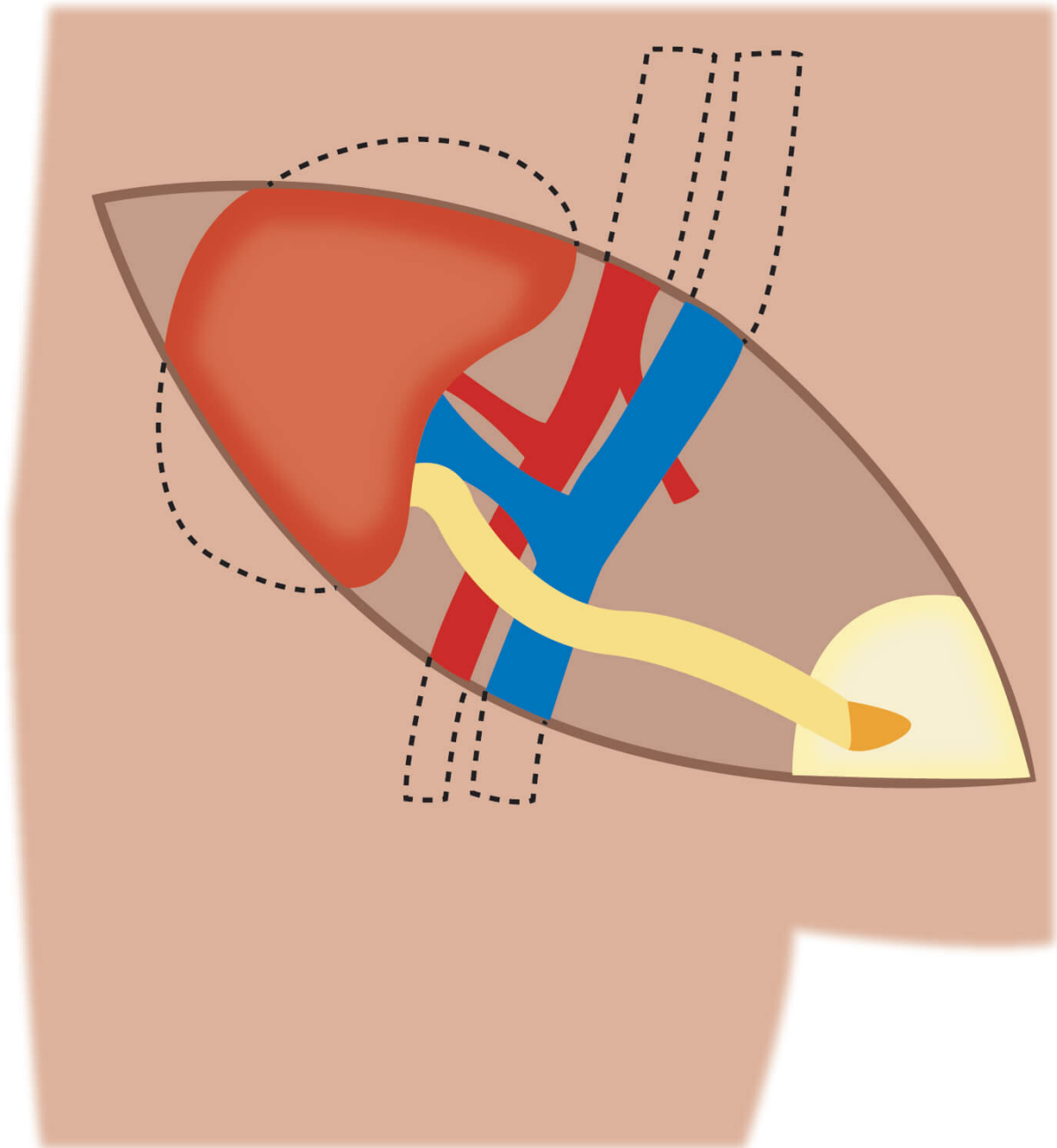
O rim a ser transplantado pode ter 2 origens diferentes:

1. Rim de doador falecido: trata-se de órgão removido de indivíduo em morte cerebral;

2. Rim de doador vivo relacionado: trata-se de um órgão ofertado por familiar do indivíduo renal crônico, mais raramente por cônjuge. O doador deve fazer isso de livre e espontânea vontade e passar por extensa avaliação antes de ser aprovada a doação, para garantir (1) que exista compatibilidade com o doador, (2) que o risco da cirurgia de doação seja aceitável, (3) que não existam características de risco para doença renal na história clínica e nos exames deste doador e (4) que não sejam transmitidas doenças infecciosas do doador para o receptor.

O rim transplantado é colocado na fossa ilíaca do paciente, e o ureter é fixado à bexiga ou anastomosado ao ureter do receptor. A artéria e as veias renais são unidas à artéria e às veias ilíacas externas, respectivamente (Figura 10.2).

Figura 10.2 - Rim transplantado na fossa ilíaca direita



Fonte: acervo Medcel.

Após o transplante, os pacientes devem receber cuidados especializados e fazer uso continuado de medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição do órgão. As principais complicações do transplante renal são infecciosas, em razão da imunossupressão. No entanto, em casos mais raros, pode haver complicações cirúrgicas como trombose vascular renal, deiscência de anastomose vascular e fístulas urinárias. Em longo prazo, há um

aumento do risco de aparecimento de neoplasias devido à imunossupressão crônica. As principais neoplasias são pele, lábios, câncer de colo uterino e linfomas não Hodgkin.

A principal complicação do transplante renal é a infecção. Quanto às complicações cirúrgicas, há trombose vascular renal, deiscência de anastomose vascular e fístulas urinárias.

10.4 OUTRAS MEDIDAS IMPORTANTES NO PORTADOR DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

- a) Vacinação para hepatite B, se o anti-HBs for negativo. Certas vezes, os pacientes com DRC têm dificuldade para soroconverter e necessitam de dose dobrada da vacina;
- b) Todo paciente que irá dialisar ou está em pré-diálise deve ser avaliado com relação a seu perfil infeccioso, que inclui sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV;
- c) Toda medicação administrada deve ser checada. Se nefrotóxica e se for possível, deve-se substituí-la. Não sendo nefrotóxica, deve-se checar para verificar a necessidade de ajuste de doses de acordo com o *clearance* do paciente. Não se devem usar anti-inflamatórios não esteroides em portadores de DRC;
- d) Evitar, sempre que possível, o uso de contrastes iodados, bem como tentar métodos complementares alternativos (ultrassonografia). Em caso de real necessidade, deve ser realizada profilaxia de nefropatia por contraste, principalmente com hidratação venosa, conforme discutido em detalhes no capítulo sobre insuficiência renal aguda;
- e) Deve-se permitir que o paciente, especialmente aquele em pré-diálise, tenha um acompanhamento multidisciplinar: psicológico, nutricional, social, entre outros.

Convém sempre avaliar o paciente com doença renal crônica quanto ao seu perfil infeccioso, incluindo sorologias para hepatite B (vacinar aqueles anti-HBs negativo), hepatite C e HIV.

10.5 TRATAMENTO CONSERVADOR

Como o envelhecimento da população e o aumento de comorbidades coexistentes graves, muitos médicos estão optando por tratamento conservador da doença renal terminal, que significa cuidado conservador do paciente sem indicação de terapia de substituição renal, como diálise ou transplante. Os componentes incluem tratamento médico da doença renal, gestão dos sintomas e cuidados de fim da vida.

Todos devem receber tratamentos para atenuar os sintomas, e o grau de utilização desses tratamentos para retardar a progressão da doença renal é individualizado e depende do prognóstico, da qualidade de vida e do desejo do paciente de prolongar a própria vida.

O tratamento conservador inclui:

- a) Uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- b) Controle da pressão arterial;
- c) Controle da anemia se por deficiência de eritropoetina ou deficiência de ferro;
- d) Controle de cálcio, fósforo, vitamina D e paratormônio (PTH), a fim de evitar os distúrbios minerais e ósseos;
- e) Controle da acidose e da hipercalemia;
- f) A restrição de proteínas ainda é algo questionável para pacientes em cuidados terminais.

O controle dos sintomas como fadiga, dor, falta de apetite, prurido, falta de ar e edema é feito com sintomáticos. Os diuréticos podem auxiliar os sintomas de edema e falta de ar. A fadiga é um sintoma comum de pacientes com doença renal avançada, muito ligada aos níveis baixos de hemoglobina. Os sintomas de anorexia, náuseas e vômitos significam avanço da doença renal ou declínio geral, e são tratados com antieméticos associados ao tratamento da acidose. A metoclopramida é um antagonista da dopamina que tem propriedades tanto antieméticas quanto procinéticas e é eficaz para gastroparesia e uremia. Outros agentes eficazes incluem ondansetrona e baixas doses de haloperidol. A acidose metabólica

também deve ser evitada. O prurido é comum e pode ser incômodo; as recomendações de tratamento de primeira linha incluem o tratamento de PTH, fósforo e cálcio e o uso de tratamentos tópicos. Para sintomas resistentes, anti-histamínicos, gabapentina e sertralina podem ser eficazes. O tratamento conservador da doença renal terminal é um processo sobre o qual os pacientes, os familiares e a equipe assistencial devem dialogar, refletir e discutir, abordando a trajetória de fim de vida com cuidado conservador e delineando as preferências de cuidado do indivíduo doente.

Na doença renal crônica, quais são as terapias de substituição renal?

Na doença renal crônica, a terapia de substituição renal pode ser realizada por meio de hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal. A diálise deve ser indicada quando o paciente iniciar com sintomas urêmicos, como encefalopatia, pericardite, pleurite, ou hipervolemia, hipertensão, acidose metabólica refratária à medicação, náuseas e vômitos persistentes etc. A diálise peritoneal pode ser: ambulatorial peritoneal contínua, peritoneal cíclica contínua e peritoneal intermitente noturna. Apresenta complicações como infecção (dor abdominal e líquido peritoneal turvo, > 100 neutrófilos), hipoalbuminemia, peritonite esclerosante, hipotireoidismo e crises convulsivas. Na hemodiálise, há a necessidade de acesso vascular que permita fluxo de sangue > 300 mL/min, geralmente obtido por fístula arteriovenosa, ou, na urgência, por meio de cateter de Shilley ou Permcath®. Além da hemodiálise clássica, há hemofiltração (elevado *clearance* convectivo) e hemodiafiltração (*clearance* difusional + *clearance* convectivo). O transplante renal é uma das opções de tratamento para o portador de doença renal crônica em estágio terminal e é considerado a alternativa mais completa de substituição da função renal. Apresenta algumas contraindicações absolutas, incluindo expectativa de vida reduzida, tumores malignos sem tratamento, psicose grave, infecção ativa sem tratamento e abuso de álcool e drogas. A doação pode ser oriunda de doador vivo relacionado ou falecido. As principais complicações do transplante renal são infecciosas, em razão da

imunossupressão. Em casos mais raros, pode haver complicações cirúrgicas, como trombose vascular renal, deiscência de anastomose vascular e fístulas urinárias.

SÍNDROME NEFRÓTICA

Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

12

O que é síndrome nefrótica?

12.1 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é patognomônica de Doença Glomerular (DG) e caracteriza-se pela presença da pêntrade, relacionada no Quadro 12.1.

Quadro 12.1 - Características

Proteinúria > 3,5 g/1,73 m²/24 horas, o que equivale a >3 a 3,5 g/24 horas no adulto e > 50 mg/kg/24 horas na criança

Edema (anasarca)

Hipoalbuminemia (albumina < 3,5 g/dL)

Hiperlipidemia

Lipidúria

Proteinúria nefrótica é a perda de proteínas pela urina em valor superior a 3,5 g/1,73 m²/24 horas. A síndrome nefrótica ocorre quando há proteinúria nefrótica associada a graus variáveis de hipoalbuminemia, edema e dislipidemia (achado não obrigatório). Essa situação pode se relacionar ao aumento no risco de infecções devido à perda de complemento e imunoglobulinas e a trombooses

pela hipercoagulabilidade decorrente da perda urinária de antitrombina, além do risco aumentado de embolia pulmonar. Também pode decorrer osteomalácia pela perda de proteína ligadora de vitamina D. Quando há hematúria ou hipertensão associadas ao quadro renal, há evidências de glomerulonefrite (GN). A associação de síndrome nefrótica + GN denomina-se síndrome nefrítico-nefrótica.

O glomérulo é afetado pela ampla variedade de processos patológicos. Alguns são agudos e autolimitados, enquanto outros levam à perda progressiva da função renal em decorrência da desorganização do aparelho de filtração normal pela ação de processos inflamatórios, degenerativos ou infiltrantes, que culminam com esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial. De fato, as doenças glomerulares são responsáveis por mais de 50% dos casos de doença renal crônica.

É possível que haja síndrome nefrótica com função renal preservada, mas, quando aquela é prolongada, frequentemente ocorre o comprometimento progressivo da função renal. Além do risco de doença renal crônica, a síndrome nefrótica causa alterações metabólicas que podem influenciar negativamente a saúde. Felizmente, alguns casos são autolimitados e outros respondem completamente ao tratamento específico (por exemplo, corticoides na doença por lesão mínima). No entanto, para a maioria dos pacientes, a síndrome nefrótica é uma condição crônica.

Pode acometer qualquer idade e, quando ocorre em lactentes nos primeiros 3 meses de vida, pode ser classificada como síndrome nefrótica congênita e infantil, geralmente secundária (principalmente devido a infecção) ou primária, devido a alterações genéticas.

A síndrome nefrótica pode ocorrer em função de doença sistêmica ou ser a manifestação de doença primária renal. Sua ocorrência traduz a presença de glomerulopatia, uma vez que a presença de proteinúria nefrótica é praticamente patognomônica de DG (raramente doenças tubulointersticiais podem cursar com proteinúria de maior monta).

A biópsia renal é indicada na quase totalidade das síndromes nefróticas primárias em adultos e na maioria das síndromes nefróticas secundárias.

Convém lembrar que toda síndrome nefrótica apresenta edema (anasarca), hipoalbuminemia (< 3,5 g/dL), lipidúria e proteinúria > 3,5 g/24 horas no adulto e > 50 mg/kg/24 horas na criança.

12.2 HIPOALBUMINEMIA

A hipoalbuminemia é consequência da proteinúria na síndrome nefrótica. O fígado responde à proteinúria por meio do aumento da síntese de albumina, porém essa resposta compensatória parece estar diminuída na maior parte dos casos de síndrome nefrótica, de forma que os níveis de albumina caem. Dessa forma, há aumento importante na produção de proteínas ligadoras de colesterol e dislipidemia (aumento significativo de LDL, VLDL e lipoproteína, com redução de HDL, que é filtrado e perdido pela urina). No entanto, alguns portadores de proteinúria nefrótica têm normoalbuminemia sem edema e apresentam uma resposta mantida de síntese de albumina hepática em resposta à proteinúria maciça, capaz, inclusive, de normalizar os níveis séricos de albumina.

Apesar de a albumina ser a principal proteína excretada em quadros nefróticos, também há perda variável de diversas outras proteínas, como imunoglobulinas, complemento, fatores inibidores da coagulação (proteína C, proteína S, antitrombina III), eritropoetina, paratormônio, proteína ligadora de vitamina D, proteínas carreadoras de metais como ferro, zinco e cobre etc. A perda dessas proteínas está envolvida na gênese de outras complicações do quadro nefrótico, como suscetibilidade a infecções, trombofilia, anemia, desnutrição e, possivelmente, doença óssea.

Não apenas albumina é perdida na urina, como também imunoglobulinas, complemento, fatores de coagulação, eritropoetina, proteína ligadora de vitamina D etc. Essas perdas propiciam infecções, trombofilias, anemias, desnutrição e doença óssea.

12.3 EDEMA

Ao menos 2 mecanismos parecem estar envolvidos no surgimento do edema da síndrome nefrótica. No primeiro, mais comum em crianças com doença por lesão mínima, o edema parece ser consequência da hipoalbuminemia, que leva à redução da pressão oncótica plasmática com consequente extravasamento de líquido para o espaço extracelular, de acordo com as leis de Starling. A redução resultante do volume circulante efetivo (*underfill*) causa estimulação secundária do sistema renina-angiotensina, resultando na retenção de sódio no túbulo coletor, induzida pela aldosterona. Essa tentativa de compensar o edema acaba por agravá-lo, porque a pressão oncótica baixa altera o equilíbrio das forças nos leitos capilares em favor da pressão hidrostática, forçando mais fluido para o espaço intersticial, em vez de retê-lo no espaço intravascular.

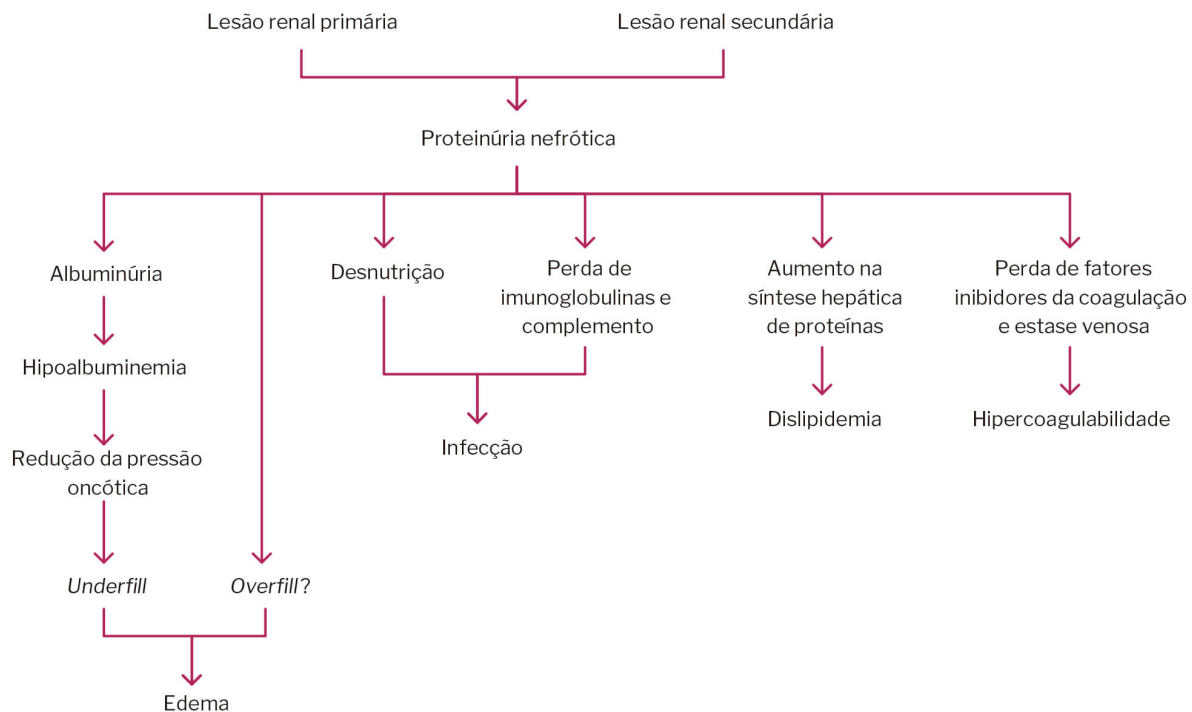
Em crianças, o edema ocorre por redução do volume circulante (*underfill*), por redução da pressão oncótica e extravasamento de líquido para o espaço extracelular, com secundária ativação do sistema renina-angiotensina.

No entanto, na maioria dos pacientes nefróticos, parece haver um defeito primário na habilidade do néfron distal em excretar sódio, possivelmente por ativação de canais epiteliais de sódio (ENaC) por enzimas proteolíticas que entram no lúmen tubular na proteinúria maciça. Consequentemente, há aumento do volume sanguíneo, supressão do sistema renina-angiotensina e da vasopressina, além

da tendência à hipertensão em vez de hipotensão. O rim também é relativamente resistente à ação do fator natriurético atrial. O aumento do volume sanguíneo (*overflow*) associado à redução da pressão oncótica plasmática causa edema e extravasamento de fluido para o espaço extracelular. O mecanismo causador do defeito na excreção de sódio permanece desconhecido, embora exista a hipótese de que leucócitos inflamatórios, presentes no interstício de diversas DGs, prejudiquem a excreção de sódio por meio da produção de angiotensina II e de agentes oxidantes (os quais inativam o óxido nítrico local, que é natriurético).

Na grande maioria dos pacientes com síndrome nefrótica, o edema ocorre por aumento de volume sanguíneo (*overflow*), devido ao defeito primário na habilidade do néfron em excretar sódio.

Figura 12.1 - Fisiopatologia da síndrome nefrótica



Fonte: elaborado pelos autores.

12.4 HIPERLIPIDEMIA E LIPIDÚRIA

As 2 alterações lipídicas mais comuns na síndrome nefrótica são hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. A diminuição da pressão oncótica do plasma parece estimular a síntese de lipoproteína hepática, resultando na hipercolesterolemia. Depuração diminuída também pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de hipercolesterolemia.

12.5 AVALIAÇÃO INICIAL

Além dos exames habituais (urina tipo I, proteinúria de 24 horas, perfil lipídico, dosagem de ureia, creatinina, hemograma), deve-se avaliar se há alguma causa associada (Quadro 12.2). Dessa forma, devem-se solicitar glicemia, fator antinúcleo e dosagem do complemento sérico (Quadro 12.3) e avaliar, caso a caso, a necessidade de outros exames, como dosagem de crioglobulinas, sorologias para hepatites B e C, HIV, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e anticorpos anti-MBG (Membrana Basal Glomerular). Caso não haja causas secundárias, solicita-se biópsia renal para avaliar qual é o tipo de DG.

Quadro 12.2 - Causas “secundárias”

Doenças sistêmicas	<i>Diabetes mellitus</i>
	Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e outras doenças do tecido conjuntivo
Doenças sistêmicas	Amiloidose
	Vasculites sistêmicas: Wegener, poliangiite microscópica (raro)
	Doenças imunológicas: Henoch-Schönlein, crioglobulinemia, sarcoidose, síndrome de Goodpasture, GN rapidamente progressiva (GNRP)
Infecções	Bacterianas: pós-estreptocócica (rara), sífilis secundária, endocardite; virais: hepatites B e C, infecção HIV, Epstein-Barr, citomegalovírus
	Outras: malária, toxoplasmose, filariose, esquistossomose

Medicações	Ouro, mercúrio, metais pesados, penicilamina, anti-inflamatórios, lítio, captopril, heroína, clorpropamida, rifampicina
Neoplasias	Neoplasias hematológicas (linfomas e leucemias): geralmente com doença de lesão mínima
	Tumores sólidos: geralmente com glomerulopatia membranosa
Metabólicas/ hereditárias	Anemia falciforme, síndrome de Alport, doença de Fabry, síndrome nefrótica familiar, síndrome da unha-patela, lipodistrofia parcial
Outros	Pós-imunização, alérgenos, venenos ou doença do soro
	Rejeição a transplante
	Nefrosclerose hipertensiva acelerada
	Relacionada à gravidez (inclui pré-eclâmpsia)

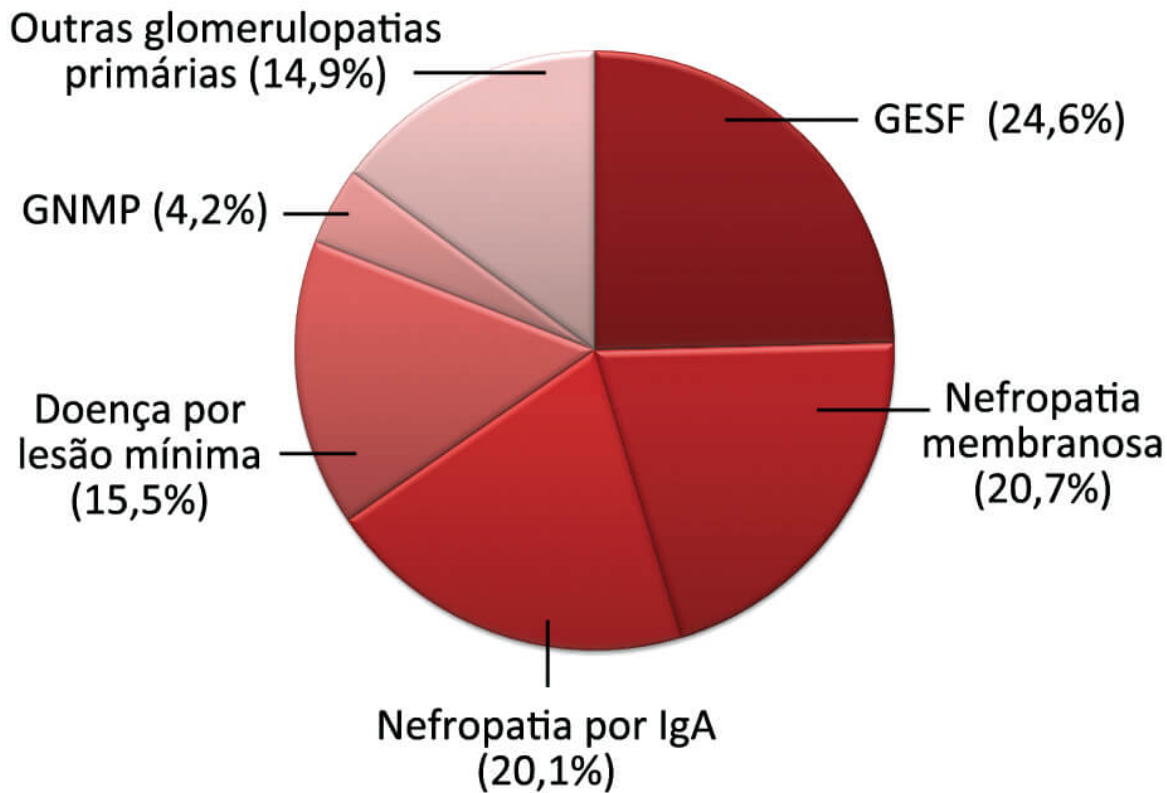
Quadro 12.3 - Níveis séricos de complemento nas doenças glomerulares em geral (nefriticas e nefróticas)

	Causas
Complemento sérico normal	Lesão mínima, nefropatia membranosa e glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)
	Nefropatia por IgA (doença de Berger) e púrpura de Henoch-Schönlein
	Síndrome de Goodpasture (anticorpo anti-MBG)
	Vasculites: Wegener, poliangiite microscópica
	GRRP pauci-imune
Reduzido ("consumido")	GN pós-infecciosa (inclui a pós-estreptocócica, a da endocardite e a de abscessos viscerais) e nefrite por <i>shunts</i>
	LES
	Crioglobulinemia
	GN membranoproliferativa (GNMP) idiopática

Fonte: elaborado pelos autores.

Convém lembrar que as doenças glomerulares com complemento reduzido são: GN pós-infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia, GN difusa aguda (apenas C3) e GN membranoproliferativa. As demais terão complemento normal.

Figura 12.2 - Frequência das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia renal no Brasil



Fonte: elaborado pelos autores.

12.6 COMPLICAÇÕES

12.6.1 Tromboembólicas

A síndrome nefrótica aumenta a chance de trombose venosa (trombose nos membros inferiores, embolia pulmonar e trombose de veias renais). O mecanismo é multifatorial e inclui perdas renais de anticoagulantes endógenos (antitrombina, proteínas C e S), aumento de fibrinogênio e fator VIII, e alterações no sistema fibrinolítico. Particularmente em pacientes que apresentam GN membranosa, o risco de eventos tromboembólicos é aumentado. Um estudo sugeriu que indivíduos com níveis de albumina menores que 2,5 mg/dL apresentariam indicação de anticoagulação com varfarínicos, com o objetivo de manter INR de 2 a 3, mas essa indicação não é universalmente aceita.

A doença glomerular mais associada a eventos trombóticos é a GN membranosa.

A trombose crônica de veia renal pode ser assintomática (apenas descoberta por exames de imagem), entretanto a trombose aguda de veia renal geralmente se manifesta com:

- a) Assimetria no tamanho e/ou função dos rins;
- b) Varicocele do lado esquerdo (a veia testicular esquerda drena diretamente para a veia renal);
- c) Elevação de desidrogenase láctica (DHL);
- d) Dor no flanco;
- e) Perda rápida e aguda da função renal;
- f) Hematúria;
- g) Aumento importante da proteinúria.

Em 2 terços dos casos, acomete ambas as veias renais. Nos casos de unilateralidade, a veia renal esquerda é mais prejudicada.

A dopplervelocimetria renal pode apresentar ausência de fluxo na veia renal ou fluxo aumentado na seção desobstruída da veia. A sensibilidade da ultrassonografia com Doppler é de 85%, e a especificidade, de 56%, sendo maior do que a da ultrassonografia comum. A tomografia contrastada é um exame superior, porém o padrão-ouro para o diagnóstico é a venografia renal seletiva, como mostrado na Figura 12.3.

Figura 12.3 - Venografia renal seletiva



O tratamento da trombose da veia renal consiste em administrar anticoagulação para prevenção de eventos tromboembólicos (incluindo tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda) e terapia da doença de base.

A glomerulopatia mais frequentemente associada à trombose de veia renal é a GN membranosa. Segundo achados de um extenso estudo, essa trombose ocorre em 35% dos pacientes com a forma idiopática da GN membranosa. No mesmo estudo, ocorreram tromboses venosas profundas em 11% e embolia pulmonar de significância clínica em 11% dos pacientes. Devem-se observar, atentamente, pacientes de alto risco para trombose: albumina sérica < 2,5 g/dL e pacientes com nefropatia membranosa com > 10g/d de proteinúria.

12.6.2 Aterosclerose

Portadores de síndrome nefrótica têm aterosclerose acelerada, com risco aumentado de trombose arterial, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. As causas são variadas e incluem aumento do colesterol total, do LDL, da lipoproteína e redução do HDL. O uso crônico de corticoide também contribui.

A maior causa é o aumento da produção de lipoproteínas pelo fígado, induzida pela diminuição da pressão oncótica que ocorre nesses pacientes.

12.6.3 Infecções

Na síndrome nefrótica, aumenta a suscetibilidade a infecções, especialmente por germes capsulados, como o *Streptococcus pneumoniae*. Essa maior suscetibilidade se deve a perdas urinárias de imunoglobulinas e opsoninas. As infecções pneumocócicas são particularmente comuns, e todos os pacientes devem receber vacinas pneumocócicas.

As infecções na síndrome nefrótica ocorrem principalmente por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*.

12.6.4 Alterações endócrinas

Em 50% dos casos de síndrome nefrótica, ocorre perda urinária do hormônio tireoideano T₄, porém sem repercussão clínica, permanecendo em situação de eutireoidismo e com hormônio tireoestimulante normal. Comumente também ocorrem perdas de 25-hidroxivitamina D. Repercussões do metabolismo da vitamina D na homeostasia do cálcio são incertas. Hipocalcemia geralmente é induzida pela hipoalbuminemia. Quando há hipocalcemia desproporcional à hipoalbuminemia, os pacientes podem estar desenvolvendo hiperparatireoidismo secundário, que pode gerar osteomalácia e osteíte fibrosa como complicações mais graves.

12.6.5 Hiperlipidemia

As 2 principais alterações lipídicas presentes na síndrome nefrótica são hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, como já descrito. A redução da pressão oncótica presente nessa síndrome parece estimular a síntese hepática de lipoproteínas, o que resulta na hipercolesterolemia.

A redução do metabolismo é o principal responsável pela hipertrigliceridemia nefrótica. Lipidúria está habitualmente presente na síndrome nefrótica tanto na forma de lipídios urinários livres quanto de corpos lipóides.

12.7 PARTICULARIDADES DAS GLOMERULOPATIAS PRIMÁRIAS

12.7.1 Doença por lesão mínima

A doença por lesão mínima, também conhecida como doença de Nil ou nefrose lipóide, geralmente cursa com proteinúria nefrótica (> 3,5 g/1,73 m²/24 horas) e não é acompanhada de sedimento urinário ativo (cilindros hemáticos ou dismorfismo), mas pode cursar com hematúria discreta em 30% dos pacientes. A presença de hematúria não altera o prognóstico. Pode ser acompanhada ainda de

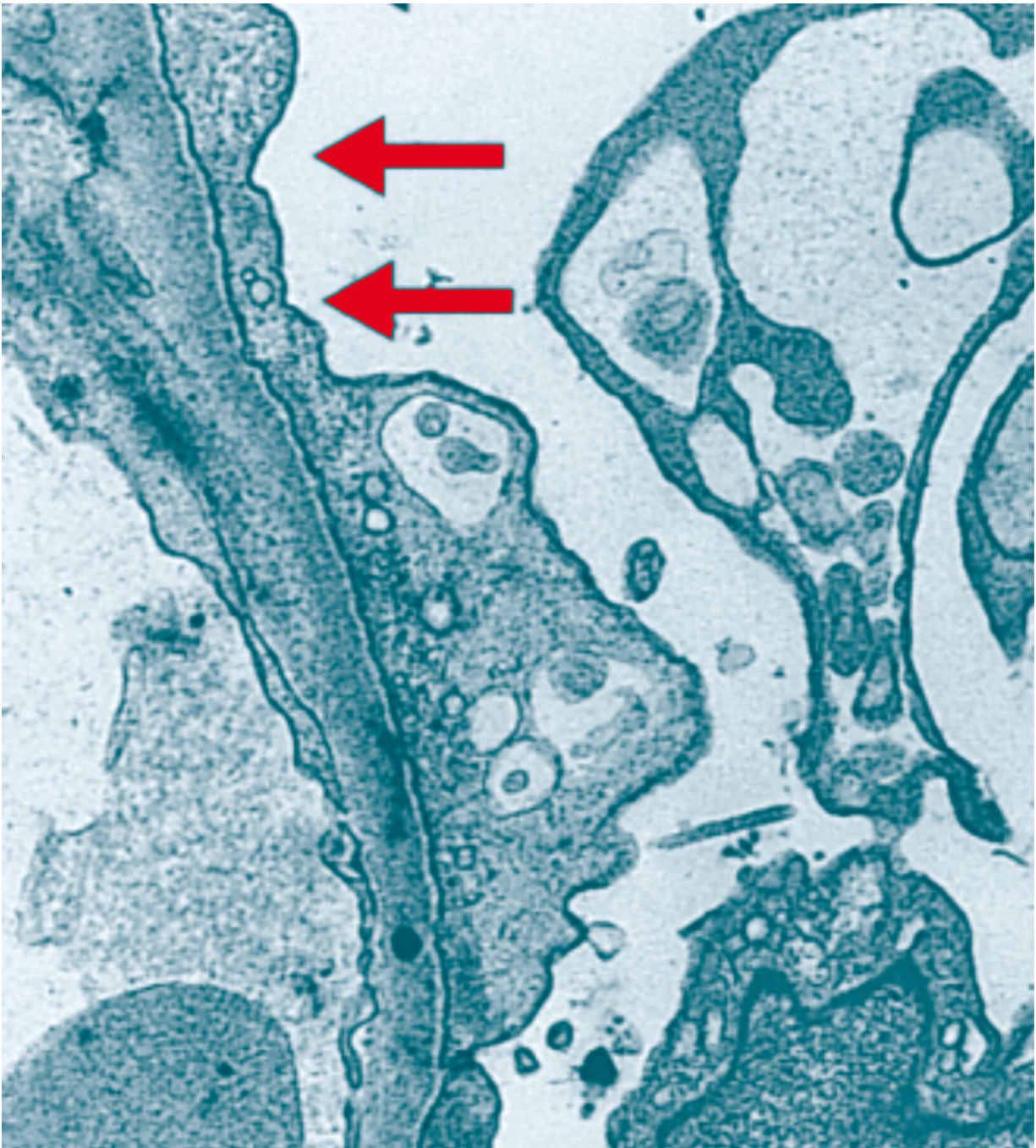
hipertensão (30 a 40% dos pacientes), com função renal preservada na maioria dos casos.

Representa cerca de 15% das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia no Brasil, considerando todas as faixas etárias (Figura 12.4), é responsável por cerca de 20% das síndromes nefróticas em adultos e pode ter início abrupto com anasarca. Em crianças, representa 80% de todas as síndromes nefróticas primárias. É a forma mais comum de síndrome nefrótica na infância, com predomínio no sexo masculino (2:1) e pico de incidência aos 4 anos. Nos adultos, não há predileção por sexo e é mais comum entre idosos, com pico de incidência aos 65 anos, tanto na sua forma idiopática, como em associação a doenças linfoproliferativas. Embora a maioria das formas de doença de lesões mínimas seja idiopática, é preciso excluir as causas secundárias, como a induzida por fármacos (Anti-Inflamatórios Não Hormonais – AINHs –, alfainterferona, lítio, ouro), alergias ou doenças malignas.

A GN por lesão mínima é a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças.

À Microscopia Óptica (MO), os glomérulos têm aspecto normal ou apresentam expansão mesangial leve (daí o nome da doença), com imunofluorescência negativa. No entanto, à Microscopia Eletrônica (ME), observam-se a fusão e o apagamento dos processos podocitários (Figura 12.4). A fusão desses processos altera a estrutura normal das fendas de filtração, causando perda da carga negativa da barreira glomerular e, por fim, originando proteinúria seletiva (albuminúria).

Figura 12.4 - Microscopia eletrônica com fusão de processos podocitários (setas) na doença por lesão mínima



Quadro 12.4 - Doenças associadas à doença de lesões mínimas

Fármacos (AINHs, alfainterferona, lítio, ouro)

Alergias (pólen, poeira doméstica, picadas de insetos, imunizações)

Malignidades (linfoma de Hodgkin)

12.7.1.2 Manifestações clínicas e tratamento

Pode ocorrer em qualquer idade, mas predomina em crianças de 2 a 6 anos. Como dito, corresponde de 80 a 90% das síndromes nefróticas que ocorrem até os 8 anos. Os pacientes geralmente se apresentam com síndrome nefrótica clássica (proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia, lipidúria). De forma frequente, a proteinúria inicia-se após fatores desencadeantes, como infecções virais. Existe ainda associação de fenômenos atópicos, como asma e eczema, a recidivas da doença.

A função renal costuma estar normal, exceto quando há intensa hipovolemia, hipotensão e consequente hipoperfusão renal. A proteinúria pode chegar a 40 g/d, nos casos mais graves, o que vai causar redução dos níveis de albumina sérica, que, habitualmente, estão abaixo de 2 g/L. São comuns remissões espontâneas do quadro, assim como recidivas.

A complicação mais séria é a instabilidade hemodinâmica com choque hipovolêmico, o qual pode ser precipitado pelo surgimento de diarreia, sepse, ou mesmo pelo uso excessivo de diuréticos ou drenagem excessiva de líquido ascítico. Tal quadro pode se associar à dor abdominal, febre e vômitos, o que torna fundamental a investigação de peritonite bacteriana espontânea, esta última frequentemente causada por *Streptococcus pneumoniae*, devido à predisposição desses pacientes à infecção por germes capsulados.

Como toda síndrome nefrótica, pode estar relacionada a manifestações tromboembólicas, mas, na doença por lesão mínima, a trombose de veia renal é rara.

Nos adultos, pode ser idiopática, estar associada ao uso de AINHS, ampicilina, rifampicina, alfainterferona ou neoplasias (principalmente doença de Hodgkin, mas também neoplasias sólidas e linfomas não Hodgkin).

A doença pode ocorrer ainda após infecções, como mononucleose e HIV, e após exposição a toxinas, como chumbo, mercúrio e picadas de insetos.

Convém lembrar da relação da doença por lesão mínima com o uso de anti-inflamatórios não esteroides, rifampicina, lítio e neoplasias, além da possibilidade de ocorrer após infecções (mononucleose, HIV).

As alterações dos exames complementares são compatíveis com a própria síndrome nefrótica. O sedimento urinário costuma mostrar apenas a proteinúria (de 3 a 4+), mas pode haver associação à hematúria microscópica em alguns casos (até 20%) e, no sedimento urinário, corpos lipóides (lipidúria). Na bioquímica sérica, encontram-se hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Os níveis de complemento, na doença por lesão mínima, são caracteristicamente normais. Os níveis de IgG costumam estar reduzidos, porém os de IgM aumentados.

A doença por lesão mínima é uma síndrome nefrótica clássica, associada à microscopia óptica (lesão mínima) e complemento normais, sem sedimento urinário ativo (cilindros hemáticos ou dismorfismo), podendo haver hematúria em 30%.

O curso clínico costuma ser de remissões e recidivas, em geral é benigno e raramente leva à diálise. Menos de 5% das crianças portadoras dessa patologia evoluem para doença renal terminal com necessidade de diálise.

Geralmente apresenta ótima resposta a corticoides. Mais de 90% dos pacientes irão responder à terapia com corticoides no prazo de 4 semanas. Essa patologia é a única forma de síndrome nefrótica que responde dramaticamente à corticoterapia. A terapia inicial

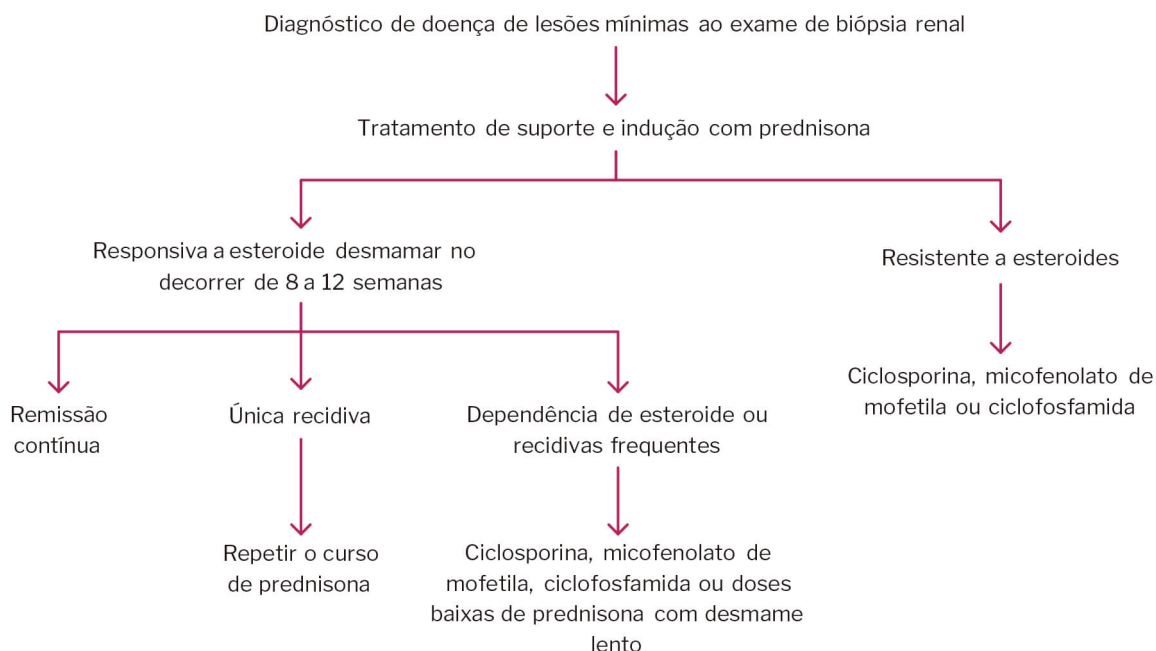
compreende, inicialmente, prednisona de 60 mg/m² ou 2 mg/kg/d durante 4 a 6 semanas (dose máxima de 60 mg/d), seguida de prednisona em dias alternados, de 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg (dose máxima de 40 mg/d), continuando ao longo de 2 a 5 meses, com diminuição gradual da dose. Após o controle da proteinúria, deve-se reduzir a dose gradativamente entre 1 e 3 meses e suspendê-la. Após 4 a 8 semanas de tratamento com prednisona, 90% dos pacientes respondem com melhora da proteinúria. Se os níveis de proteinúria persistirem após 16 semanas de tratamento, o caso será classificado como corticorresistente. Metade dos pacientes responsivos a corticoide não apresenta recidivas ou apresenta raros episódios que voltam a responder bem aos corticoides. No entanto, a outra metade desenvolve uma forma com recidivas frequentes (com intervalos < 6 meses), tornando-se corticodependente. Nesses indivíduos, pode-se associar ciclofosfamida (2 mg/kg/d) ou clorambucila (0,2 mg/kg/d) ao corticoide. Existem, ainda, relatos de resultados positivos com ciclosporina. Essas associações podem aumentar o período de remissão e reduzir os efeitos colaterais dos corticoides. A terapia adjuvante ao tratamento imunossupressor consiste na restrição de sódio da dieta e no uso de diuréticos, especialmente em pacientes muito edemaciados e hipertensos. A terapia anti-hipertensiva pode ser necessária, com preferência pelo uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II (BRAs), pois, além de reduzir os níveis tensionais, apresentam o benefício adicional de reduzir a excreção proteica.

Pelo motivo de a doença por lesão mínima ser responsável por cerca de 80% dos casos de síndrome nefrótica em crianças de até 8 anos, não há necessidade de biópsia renal de rotina. Deve ser iniciada a terapia com corticoide de forma empírica e observar a resposta, que costuma ser dramática. A biópsia só está indicada às crianças corticodependentes, corticorresistentes com recidivas frequentes e àquelas com mais de 8 anos, ou com perda de função renal. Não devemos esquecer que a síndrome nefrótica será sempre sinônimo de biópsia renal durante a investigação, exceto em crianças. No caso de doença por lesões mínimas, somente indicar biópsia quando o quadro foge às características gerais, por exemplo, paciente com

hematúria macroscópica, hipertensão arterial, hipocomplementenemia, idade < 1 ano e > 8 anos e presença de insuficiência renal.

O tratamento da doença por lesão mínima envolve prednisona, 1 a 2 mg/kg/d, por 4 a 8 semanas (ou interrompido antes, se houver remissão); se > 16 semanas e não houver resposta, pode-se associar ciclofosfamida (2 mg/kg/d) ou clorambucila (0,2 mg/kg/d) ao corticoide.

Figura 12.5 - Tratamento de suporte e indução com prednisona da doença por lesão mínima



Fonte: elaborado pelos autores.

Quadro 12.5 - Sintetização de doença por lesão mínima

É a forma mais comum de síndrome nefrótica em crianças

À MO, os glomérulos têm aspecto normal

À ME, observam-se a fusão e o apagamento dos processos podocitários, o que causa perda da carga negativa da barreira glomerular, originando proteinúria seletiva (albuminúria)

Em geral, apresenta-se como síndrome nefrótica clássica com função renal normal

Não consome complemento

Apresenta ótima resposta a corticoides (75 a 85%)

12.7.2 Glomeruloesclerose segmentar e focal

A GESF constitui a principal causa de síndrome nefrótica em adultos, responsável por 25% de todos os casos e mais de 50% dos casos de indivíduos afro-americanos afetados. No início do processo da doença, o padrão da glomeruloesclerose é focal e envolve uma minoria segmentar de glomérulos, envolvendo uma porção do tufo glomerular. Alterações da citoarquitetura do podócito identificadas na microscopia eletrônica são relativamente difusas, ressaltando a importância patogênica da lesão do podócito. À medida que a doença progride, a glomeruloesclerose mais difusa e global evolui. (Figura 12.6 – A). As causas incluem mutações genéticas nos componentes do podócito, fatores de permeabilidade circulantes, infecções virais, toxicidades de drogas, respostas mal-adaptativas ao número reduzido de néfrons funcionais e estresse hemodinâmico colocado em uma população de néfrons inicialmente normal. Em todas essas formas de GESF, a lesão dirigida ou inerente ao podócito é um mediador patogênico central.

Principal causa de síndrome nefrótica em adultos, a GESF, apresenta esclerose e colapso em parte dos glomérulos (focal) e nas alças capilares de cada glomérulo (segmentar).

A GESF pode ser considerada a via final comum de vários processos patogênicos. Doenças que promovem hipertrofia glomerular ou causam perda de néfrons predisõem à GESF, induzida pela hipertensão intraglomerular. Os fatores de risco para seu surgimento são nefrectomia subtotal, doença cardíaca cianótica congênita, disgenesia renal unilateral, obesidade mórbida, refluxo vesicoureteral e anemia falciforme. Outras causas incluem intoxicação por lítio, heroína e pamidronato e infecção por parvovírus B19.

Existem algumas variantes, como as formas peri-hilar, celular, tubulointersticial e colapsante. A forma colapsante apresenta perda das formas diferenciadas dos podócitos, e colapso capilar com esclerose é uma forma comum da GESF secundária ao HIV.

Faz diagnóstico diferencial com glomerulopatia por lesões mínimas.

12.7.2.1 Primária (idiopática)

Embora possa surgir em qualquer faixa etária e qualquer raça, a maioria ocorre entre 25 e 35 anos e em negros. Homens são acometidos mais que mulheres, em uma proporção de 2:1. Atualmente, a GESF idiopática é a glomerulopatia primária mais frequente no Brasil, correspondendo a cerca de 25% dos casos diagnosticados por biópsia renal, sendo ainda a causa mais comum de síndrome nefrótica idiopática no Brasil. Nos Estados Unidos e em muitos outros países, corresponde a cerca de 35% dos casos.

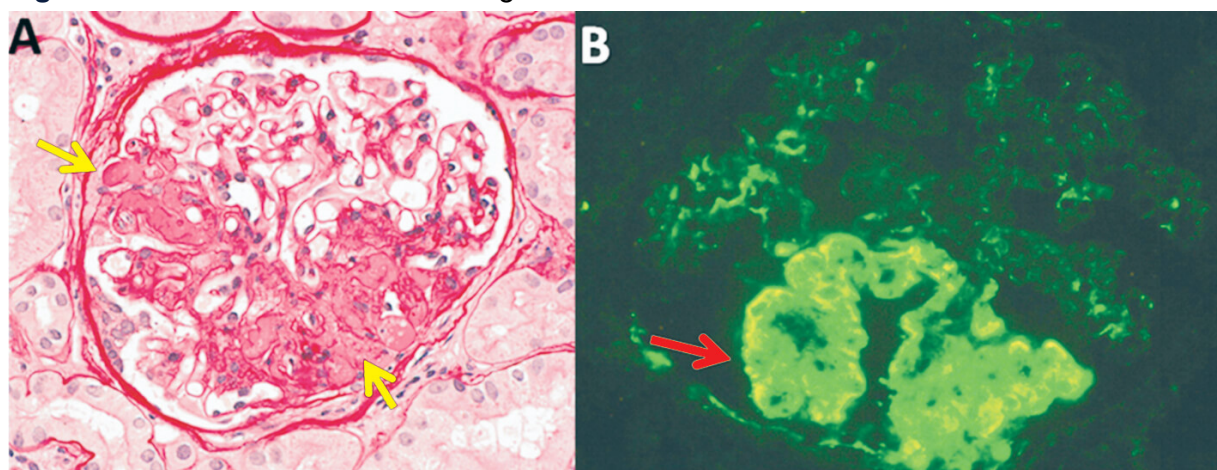
Na GESF, ocorre distúrbio de linfócitos T, transtorno responsável pela lesão dos podócitos com fusão dos processos podocitários, de forma semelhante, porém mais grave do que a que ocorre na doença por lesão mínima. Na GESF, além da barreira de carga, a arquitetura das fendas de filtração (barreira de tamanho) também é alterada, o que ocasiona proteinúria não seletiva.

Na GESF idiopática, as áreas de esclerose segmentar e focal geralmente evidenciam depósitos de IgM e C3 na imunofluorescência (Figura 12.6 – B). Devido à natureza focal da

lesão na GESF, é possível que, na biópsia renal, não existam glomérulos acometidos pelo processo, o que pode levar à confusão diagnóstica com lesão mínima.

Dadas a lesão da barreira (cargas) e a arquitetura das fendas de filtração (tamanho), a proteinúria na GESF é não seletiva.

Figura 12.6 - Glomerulosclerose segmentar e focal



Legenda: (A) microscopia óptica que mostra glomérulo com áreas de esclerose segmentar (setas); (B) imunofluorescência que mostra depósito segmentar de IgM (seta).

12.7.2.2 Manifestações clínicas e tratamento

A manifestação clínica mais comum é a proteinúria, que varia de leve a níveis nefróticos, geralmente associada a outros sintomas de síndrome nefrótica, como hipoalbuminemia, edema, hiperlipidemia e lipidúria. Hipertensão é comum, assim como hematúria (até 50%). Redução da função renal existe, ao diagnóstico, de 25 a 50% dos casos. O curso clínico, se não tratado, é de proteinúria progressiva e gradativa perda de função renal, chegando a níveis dialíticos em 5 a 20 anos. De forma semelhante à lesão mínima, não há consumo de complemento. Diferentemente da doença de lesões mínimas, a remissão espontânea é rara e pode haver perda definitiva da função renal de 30 a 55% dos casos após 10 anos.

A GESF é uma síndrome nefrótica clássica, associada à redução da função renal, depósitos de IgM e C3 na imunofluorescência e hematúria (50%), sem consumo do complemento, com rara remissão espontânea.

O tratamento inicial da GESF idiopática é semelhante ao da doença por lesão mínima, ou seja, corticoterapia, e está indicado para pacientes com proteinúria > 3,5 g/dia acompanhado por hipoalbuminemia (< 3,5 g/dL). No entanto, a GESF é menos responsiva aos corticoides. A prednisona deve ser iniciada na dose de 1 mg/kg/d ou 2 mg/kg em dias alternados, e mantida nessa dose de 6 a 16 semanas. Posteriormente, deve-se reduzir a dose paulatinamente, até a remissão, ou até completar de 6 a 8 meses de tratamento. Em pacientes corticorresistentes ou corticodependentes, podem-se associar ciclosporina (4 a 6 mg/kg/d VO, de 4 a 6 meses), ciclofosfamida (2 mg/kg/d VO, de 2 a 4 meses) ou micofenolato de mofetila (1 a 1,5 g 2x/d VO, de 4 a 6 meses). Em casos refratários, deve-se considerar o transplante renal.

O tratamento da GESF envolve prednisona 1 mg/kg/d ou 2 mg/kg em dias alternados, de 6 a 16 semanas; reduzir a dose até remissão ou até completar de 6 a 8 meses. Em corticorresistentes, associar ciclosporina (4 a 6 mg/kg/d VO, de 4 a 6 meses) e ciclofosfamida (2 mg/kg/d VO, de 2 a 4 meses).

A doença recorre no rim transplantado em até 30% dos casos. São fatores de prognóstico ruim na GESF: raça negra, hipertensão e clearance reduzido ao diagnóstico, além de proteinúria persistente em grande quantidade.

Quadro 12.6 - Glomeruloesclerose segmentar e focal idiopática

Acomete pacientes jovens, com maior prevalência em homens e na raça negra

Atualmente, é a glomerulopatia primária mais frequente no Brasil

À MO, os glomérulos apresentam esclerose segmentar e focal, com aumento da matriz extracelular que oclui os capilares glomerulares. Na imunofluorescência, há depósitos granulares focais e segmentares de IgM, C3 e C1. Na ME, observam-se obliteração dos capilares glomerulares pelo aumento da matriz extracelular com membranas basais glomerulares rugosas e retraídas; também há fusão dos processos podocitários

Em geral, apresenta-se como síndrome nefrótica, associada à redução da função renal em 25 a 50% dos casos

Pode estar associada à hipertensão e/ou à hematúria

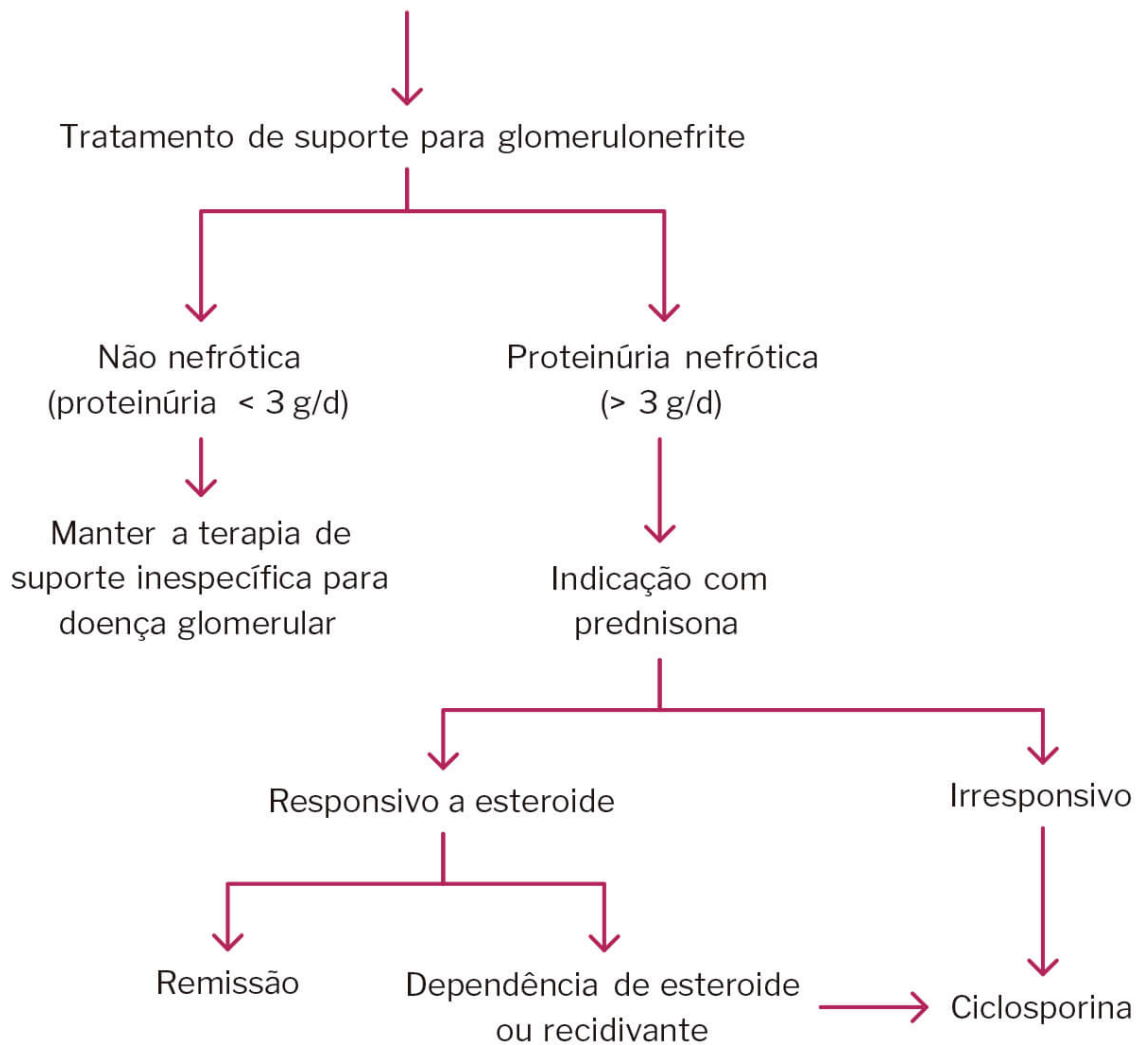
Não consome complemento

O tratamento inicial consiste em corticoterapia, no entanto ela é menos responsiva aos corticoides do que a doença por lesão mínima

A evolução é lenta e progressiva para insuficiência renal crônica terminal

Figura 12.7 - Tratamento de suporte para glomerulosclerose segmentar e focal primária

Diagnóstico de GESF primária por exame de biópsia renal



Fonte: elaborado pelos autores.

12.7.2.3 Secundária

A presença de GESF no exame histológico é um achado um tanto inespecífico, que pode estar presente não só na forma primária descrita, mas também na secundária a causas diversas, que serão citadas a seguir. As alterações histológicas da GESF secundária são muito semelhantes às da idiopática, no entanto, na secundária a doenças autoimunes, pode haver extensos depósitos de autoanticorpos evidenciados pela imunofluorescência. A classificação de Columbia definiu 5 variantes morfológicas da lesão da GESF com base no exame de microscopia de luz. O valor

prognóstico e terapêutico de tomada de decisão dessas variantes histológicas não é claro.

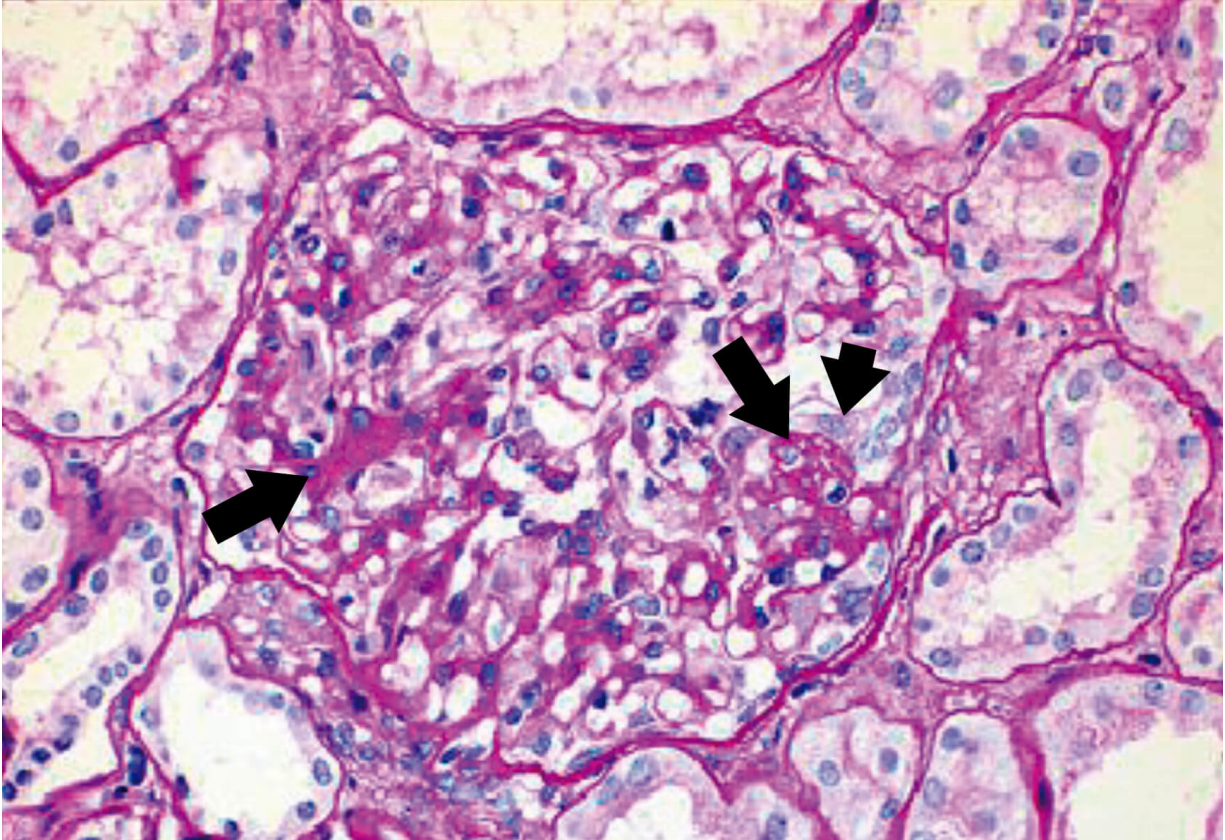
1. Variantes morfológicas da glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF):

- a) GESF: não especificado (NOS; também conhecido como GESF clássico);
- b) GESF: variante peri-hilar;
- c) GESF: variante celular;
- d) GESF: variante colapsante;
- e) GESF: variante de ponta.

GESF não especificada de outra forma (NOS) é a condição mais comum. É caracterizada por áreas segmentares de colapso mesangial e esclerose em alguns glomérulos (mas não em todos). Alterações escleróticas ocorrem inicialmente nos glomérulos justamedulares e, portanto, podem ser perdidas em biópsias superficiais que contêm apenas córtex. Hiperplasia mesangial moderada e oclusão parcial dos capilares lúmens por depósitos hialinos são comumente vistos.

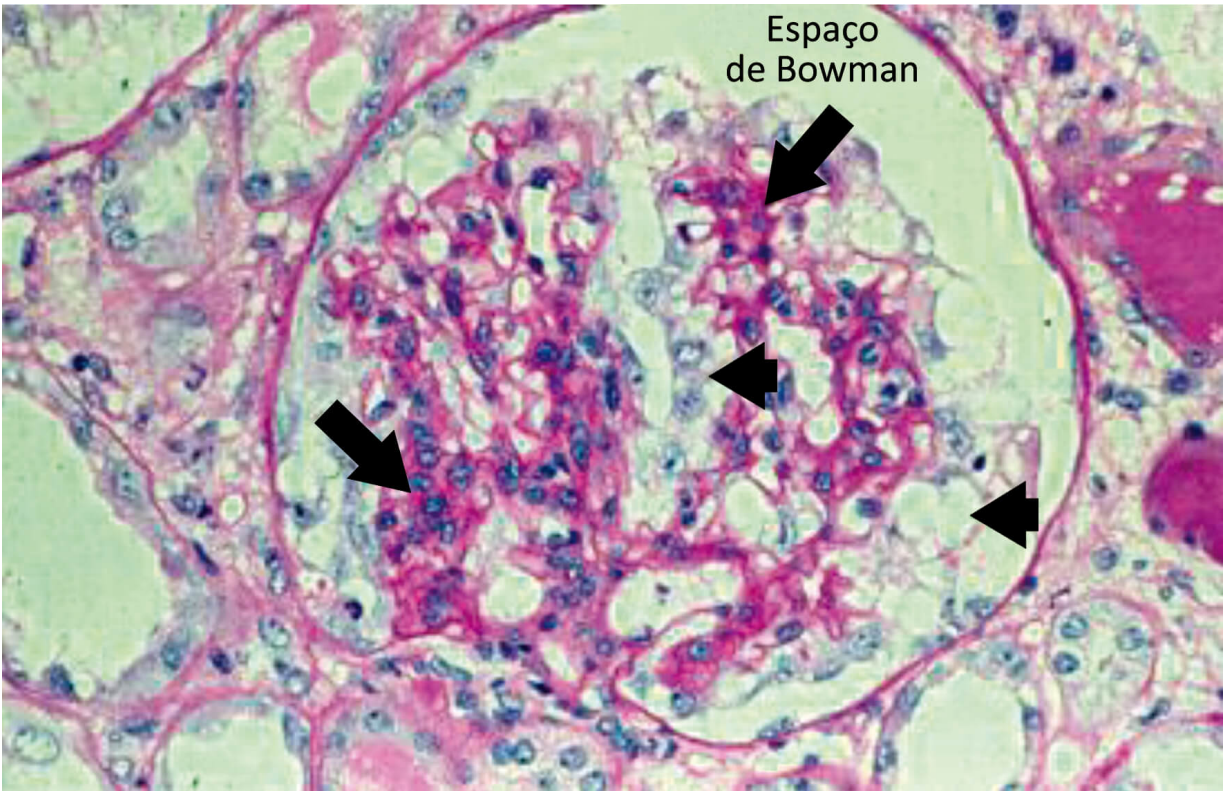
A imunofluorescência geralmente não revela depósitos imunológicos, exceto o que representa a ligação inespecífica de IgM e o complemento (C3 e C1 variavelmente) em lesões escleróticas.

Figura 12.8 - Microscopia óptica que mostra alterações precoces na glomeruloesclerose focal com colapso capilar segmentar (setas) em áreas de lesão de células epiteliais (pequena ponta de seta)



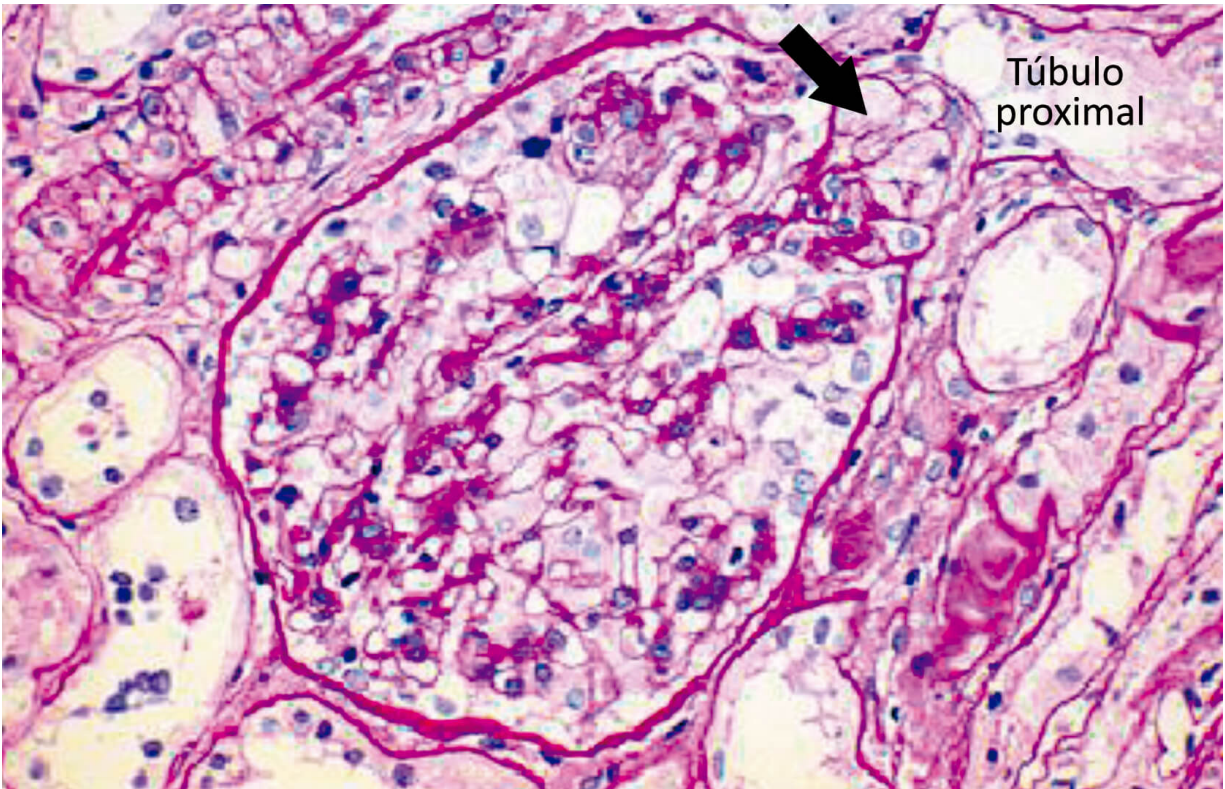
A GESF colapsante, que pode ser induzida por infecção por HIV ou outras condições (como infecção por parvovírus B19, drogas, lúpus, síndrome hemofagocítica) ou ser idiopática, é caracterizada por colapso e esclerose de todo o tufo glomerular. Geralmente apresenta síndrome nefrótica mais grave e maior comprometimento funcional renal. No entanto, alguns pacientes com GESF colapsante, apesar de terem proteinúria maciça, não apresentam edema, o que pode ser devido à rápida perda da taxa de filtração glomerular nesses pacientes.

Figura 12.9 - Microscopia óptica que mostra glomeruloesclerose colapsante com poucas alças abertas nas áreas escleróticas (setas longas); esses achados são característicos da nefropatia por HIV, mas também podem ser vistos na doença idiopática



Lesão apical é caracterizada por lesão de células epiteliais que ocorrem na “ponta” do glomérulo próximo à origem do túbulo proximal. A microscopia de imunofluorescência pode mostrar coloração positiva para IgM e C3 na lesão esclerótica e no mesângio. Alguns investigadores acreditam que essa lesão é uma subvariante de doença de lesão mínima.

Figura 12.10 - Microscopia óptica que mostra uma lesão de ponta (seta), considerada uma alteração precoce na glomerulosclerose segmentar focal primária



A variante peri-hilar consiste em esclerose peri-hilar e hialinose em mais de 50% dos glomérulos segmentares escleróticos. Os achados de imunofluorescência e microscopia eletrônica com a variante peri-hilar são similares àqueles observados na apresentação NOS. Embora a forma peri-hilar possa ocorrer com a GESF primária, é muito mais frequentemente observada com a GESF secundária devido a processos associados ao aumento da pressão capilar glomerular, como a agenesia renal ou outras causas de redução do número de néfrons.

A variante celular é caracterizada pela presença de pelo menos um glomérulo com hiperplasia endocapilar segmentar que oclui a luz capilar.

Embora a aparência do glomérulo na microscopia de luz, por definição, difere entre essas formas, todas elas compartilham os achados estruturais das alterações dos podócitos. Os fatores responsáveis por essas diferentes variantes histológicas são desconhecidos.

Os principais mecanismos de lesão glomerular na GESF secundária são:

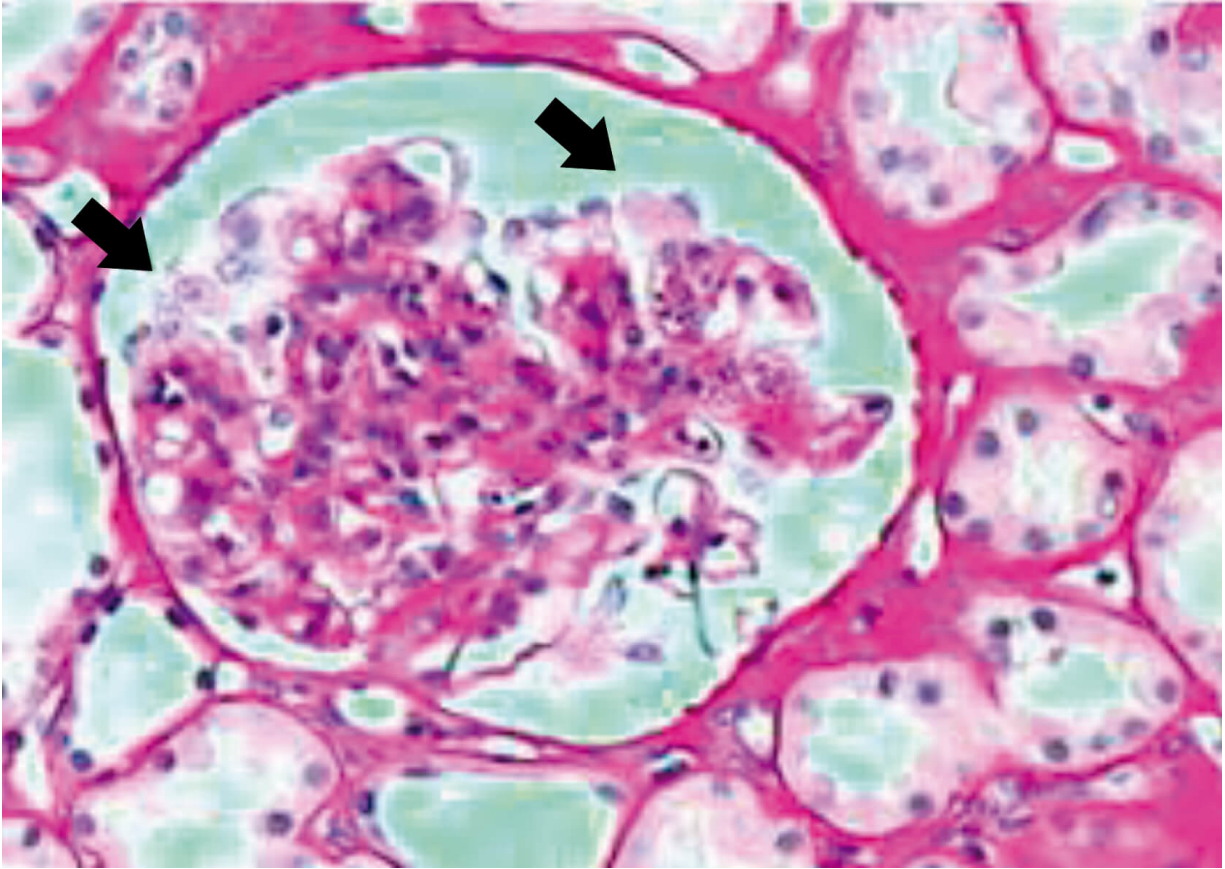
- a) Sequela de doença específica que cause lesão da estrutura glomerular;
- b) Sobrecarga dos glomérulos remanescentes após perda importante de parênquima renal por qualquer causa;
- c) Hiperfluxo glomerular, provocado por estado de vasodilatação arteriolar renal.

As diversas causas de GESF secundária estão ligadas a um desses mecanismos (Quadro 12.7). No primeiro grupo (sequela), encaixam-se doenças sistêmicas, como LES, vasculites e nefropatia por IgA. No segundo grupo (sobrecarga), encaixam-se todas as condições que determinam perda de parênquima renal funcionante, como nefropatia por refluxo, nefrosclerose hipertensiva, anemia falciforme com isquemia glomerular focal ou até retirada cirúrgica de mais de 75% da massa renal (devido a neoplasias ou traumas). Por fim, no terceiro grupo (hiperfluxo), encaixam-se nefropatia diabética, anemia falciforme e obesidade mórbida.

Existem ainda outras causas secundárias de GESF, cujo mecanismo de lesão glomerular não se encaixa em nenhum dos citados e não é plenamente conhecido. Entre essas causas, destacam-se GESF secundária ao uso de heroína, neoplasias (especialmente linfomas), obesidade mórbida, anemia falciforme e infecção por HIV.

A seguir, observa-se na Figura 12.11 um corte histológico de um glomérulo com glomeruloesclerose colapsante nas áreas escleróticas (setas longas); esses achados são característicos da nefropatia pelo HIV. O grau de colapso pode ser apreciado pela abertura do espaço de Bowman. Vacuolização e aglomeração das células epiteliais glomerulares (setas curtas) também são frequentemente vistas e refletem a lesão de células epiteliais primárias nessa desordem.

Figura 12.11 - Histologia de glomérulo com glomeruloesclerose segmentar e focal colapsante secundária ao HIV



Na GESF secundária, o tratamento consiste, se possível, na correção da causa-base. Além disso, todos os pacientes com GESF (primária ou secundária) devem ter controle pressórico adequado (< 125 x 75 mmHg), de preferência com IECAs, que, além de melhorarem os níveis pressóricos, têm efeito protetor renal, por reduzir a pressão de filtração glomerular e, conseqüentemente, a proteinúria e o efeito esclerosante da hiperfiltração glomerular. A terapia com estatinas também é importante para esses pacientes, em razão da hipercolesterolemia apresentada por eles.

O tratamento da GESF secundária baseia-se no controle da causa-base, além do controle pressórico (< 125 x 75 mmHg) e no uso de estatinas.

Quadro 12.7 - Causas e mecanismos de lesão da glomeruloesclerose segmentar e focal secundária

Lesão sequelar

Nefrite lúpica

Vasculites

Nefropatia por IgA

Outras doenças inflamatórias sistêmicas

Lesão por sobrecarga

Nefropatia por refluxo

Nefrosclerose hipertensiva

Anemia falciforme com isquemia glomerular focal

Nefrectomia parcial de mais de 75% da massa renal (devido a neoplasias ou traumas)

Lesão por hiperfluxo

Nefropatia diabética

Anemia falciforme

Obesidade mórbida

Outros mecanismos de lesão

Uso de heroína

Neoplasias (especialmente linfomas)

Infecção por HIV

12.7.3 Nefropatia membranosa

A nefropatia membranosa (NM) é uma doença glomerular imune complexa na qual os depósitos imunes de IgG e componentes do complemento se desenvolvem com predominância ou exclusividade abaixo dos podócitos na superfície subepitelial da parede capilar glomerular.

A lesão do podócito resultante do depósito imune aumenta a permeabilidade glomerular às proteínas plasmáticas, resultando em proteinúria e, potencialmente, síndrome nefrótica.

A NM está entre as causas mais comuns da síndrome nefrótica em adultos não diabéticos, responsável por até 1 terço dos diagnósticos da biópsia em algumas regiões. No Brasil, corresponde a cerca de

21% das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia renal. É mais frequente em indivíduos brancos do sexo masculino, com mais de 40 anos, e é a principal glomerulopatia no idoso. Na maior parte dos casos (75%), a GN membranosa é primária, mas pode ser secundária a medicações como captopril, penicilamina e sais de ouro, ou secundária a diversas causas, como LES, hepatites B e C (raro), lues, malária, carcinomas (principalmente de pulmão e trato gastrointestinal) e, mais raramente, neoplasias hematológicas (Quadro 12.11).

A nefropatia membranosa é mais frequente em indivíduos brancos, > 40 anos, homens, podendo ser secundária (25%) a: lúpus eritematoso sistêmico, hepatite B, sífilis, malária, carcinomas e neoplasias hematológicas.

A nefropatia membranosa é assim denominada em decorrência do espessamento da MBG caracteristicamente visto em casos avançados, o que pode ser observado por meio da MO. Entretanto, é importante notar que, nela, o sítio primário de lesão é o podócito. A MO revela espessamento da MBG na ausência de proliferação celular, com presença de espículas. Ao contrário da GESF, na GN membranosa há o comprometimento uniforme dos glomérulos (padrão difuso e homogêneo). Na imunofluorescência, evidenciam-se depósitos imunes subepiteliais de IgG e C3. Na GN membranosa, esses imunocomplexos são formados *in situ* (no próprio glomérulo), pelo surgimento de anticorpo contra um antígeno (ainda não identificado) na MBG e com conseqüente ativação local de complemento. Como tanto a formação de imunocomplexos quanto a ativação do complemento ocorrem apenas de forma local, não há imunocomplexos circulantes nem consumo de complemento em nível sistêmico, por isso os níveis de complemento séricos são normais.

Historicamente, uma biópsia renal foi necessária para estabelecer o diagnóstico de NM; no entanto, devido à identificação de antígenos alvo e à especificidade dos testes sorológicos para anticorpos antifosfolipase A2 (PLA2R), muitos clínicos optam por iniciar uma abordagem diagnóstica com base na sorologia, particularmente se houver contra-indicações relativas à realização de uma biópsia. Atualmente a abordagem diagnóstica com base na sorologia pode evitar a necessidade de uma biópsia renal em pacientes com sorologia anti-PLA2R positiva, função renal normal e nenhuma evidência de causas secundárias de NM.

Quadro 12.8 - Diagnóstico e tratamento dos pacientes com nefropatia membranosa

Testes para todos os pacientes

Pressão arterial

Função renal (creatinina sérica e clearance de creatinina)

Excreção de proteína urinária (urina de 24 horas ou relação proteína-creatinina)

Albumina sérica

Colesterol sérico, incluindo relação LDL-HDL

Urinálise

Biópsia renal

Anti-PLA2R

Doenças associadas

Hepatite B (antígeno HBs)

Hepatite C (anticorpo HCV)

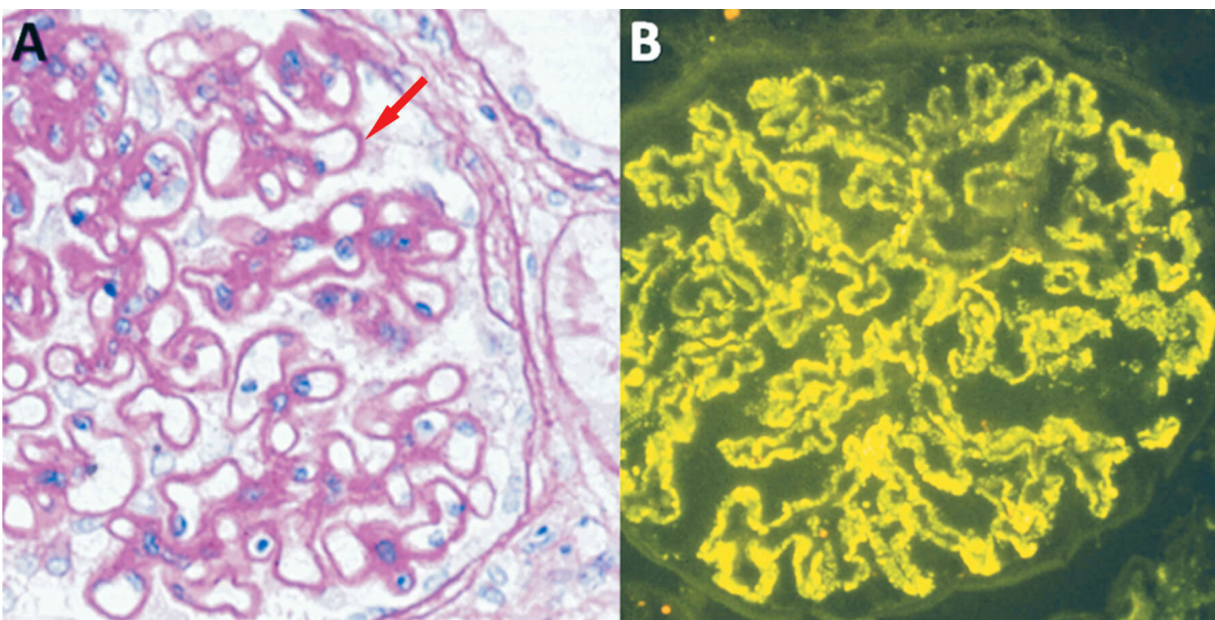
Anticorpo antinuclear (FAN), DNA de dupla-hélice (característico do LES)

Complementos C3, C4 (geralmente normais na NM idiopática)

Pacientes selecionados	Testes
Com suspeita de eventos tromboembólicos, dor no flanco, hematúria, insuficiência renal aguda	Ecodoppler venoso dos rins, tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética
	Anticorpo anti-MBG
Com redução abrupta da função renal, com sedimento urinário tornando-se ativo	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)
	Avaliação de nefrite intersticial
Sintomas sugestivos ou idade > 50 anos	Screening para câncer

LDL/HDL: lipoproteínas de baixa densidade/alta densidade; anti-PLA2R: anticorpo antirreceptor da fosfolipase A2

Figura 12.12 - Glomerulonefrite membranosa



Legenda: (A) microscopia óptica que mostra espessamento homogêneo da membrana basal glomerular (seta), sem aumento da celularidade; (B) imunofluorescência mostrando

depósito imune subepitelial difuso de IgG.

A avaliação seriada dos títulos de anticorpos anti-PLA2R pode ser útil tanto para o diagnóstico quanto para monitorizar a atividade imunológica da doença quando as decisões de tratamento estão sendo consideradas. Pacientes que inicialmente são negativos para anti-PLA2R podem posteriormente apresentar resultados positivos vários meses depois, à medida que a doença progride. A trajetória do curso da doença imunológica em NM também pode ser determinada pela monitorização de títulos em série anti-PLA2R, com vários meses de intervalo. Um título decrescente na ausência de tratamento imunossupressor sugere que o paciente esteja passando por uma remissão espontânea, enquanto o aumento ou a persistência de altos títulos de anti-PLA2R sugerem piora da doença que, provavelmente, requer tratamento imunossupressor.

12.7.3.1 Manifestações clínicas

A nefropatia membranosa apresenta-se, na maior parte das vezes, como síndrome nefrótica clássica (80%), de instalação insidiosa, e acomete preferencialmente a faixa etária entre 30 e 50 anos. O grau de proteinúria é variável (de subnefrótica até valores maiores que 20 g/d). Além da proteinúria, são comuns a lipidúria e a presença de corpos lipóides na urina. Em quase todos os casos, há hiperlipidemia e hipoalbuminemia grave na apresentação do quadro. Aproximadamente 70% dos pacientes têm função renal e Pressão Arterial (PA) normais no início do quadro.

A nefropatia membranosa apresenta espessamento da membrana basal glomerular, com complemento sérico normal.

12.7.3.2 Regra dos terços e tratamento

Um terço progride para doença renal terminal entre 10 e 15 anos, 1 terço tem remissão espontânea e 1 terço permanece com proteinúria

com função renal estável ou em lento declínio.

De todas as síndromes nefróticas, a membranosa é a que tem maior risco de fenômenos tromboembólicos (hipercoagulabilidade).

Trombose de veia renal acontece em até 30% dos casos, embolia pulmonar em até 20%, e trombose venosa profunda em até 10%.

Na evolução da nefropatia membranosa, um terço tem doença renal terminal (10 a 15 anos), um terço remissão espontânea e um terço proteinúria e função renal estável ou lento declínio.

Devido ao bom prognóstico da GN membranosa e à possibilidade de remissão espontânea, o tratamento com corticoide e imunossupressores só deve ser considerado aos pacientes com fatores de risco para progressão e àqueles com síndrome nefrótica extremamente sintomática. Além da possível terapia imunossupressora, todos os portadores de GN membranosa devem ser tratados conforme descrição no Quadro 12.9.

Quadro 12.9 - Tratamento da glomerulonefrite membranosa (síndrome nefrótica em geral)

Anti-hipertensivos	A utilização de IECA ou BRA II é recomendada a todos os pacientes, exceto se houver remissão da doença, pelo efeito de reduzir a proteinúria e permitir a progressão da patologia
Diuréticos	Devem ser usados como sintomáticos para controle do edema. Usar preferencialmente os diuréticos de alça
Estatinas	São recomendadas aos pacientes com síndrome nefrótica persistente e hipercolesterolemia com ou sem insuficiência renal, a fim de prevenir eventos cardiovasculares, lembrando que o risco é maior entre aqueles que apresentem disfunção renal, que, por si só, é fator de risco cardiovascular
Anticoagulação	É recomendada a todo paciente que desenvolve fenômeno trombótico ou que apresente hipoalbuminemia grave e persistente. A indicação de anticoagulação profilática para os demais pacientes portadores de GN membranosa ainda é controversa

12.7.3.3 Recomendações de tratamento para pacientes com glomerulonefrite membranosa

1. Paciente assintomático com proteinúria menor que 4 g/d e função renal normal:

- Manter PA \leq 130 x 80 mmHg, preferencialmente com IECAs;
- Monitorizar função renal e proteinúria a cada 3 meses;
- Usar diuréticos conforme sintomas.

2. Pacientes que apresentam proteinúria de 4 a 6 g/d:

- Iniciar IECA, mantendo PA \leq 125 x 75 mmHg;
- Observar entre 3 e 6 meses;
- Se não houver remissão espontânea no período de observação, iniciar droga imunossupressora, se necessitar de manutenção da proteinúria: clorambucila ou ciclofosfamida, associada à prednisona por 6 meses, ou apenas ciclosporina, 3,5 mg/kg/d, de 6 a 12 meses.

3. Pacientes que apresentam proteinúria maior que 8 g/d:

- Usar IECA, mantendo PA \leq 125 x 75 mmHg;

b) Iniciar imediatamente imunossupressores: clorambucila ou ciclofosfamida, associada à prednisona por 6 meses, ou apenas ciclosporina, 3,5 mg/kg/d, de 6 a 12 meses.

Quanto ao tratamento da nefropatia membranosa, paciente assintomático com proteinúria < 4 g/d e função renal normal deve ser tratado com Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), mantendo a pressão < 130 x 80 mmHg e diuréticos (se houver sintomas), com avaliação da função renal e proteinúria a cada 3 meses; pacientes com proteinúria = 4 a 6 g/d: IECA para manter pressão < 125 x 75 mmHg, e se não houver remissão em 6 meses: ciclosporina, 3,5 mg/kg/d, de 6 a 12 meses; pacientes com proteinúria > 8 g/d: IECA, para manter pressão < 125 x 75 mmHg, e ciclosporina, 3,5 mg/kg/d, de 6 a 12 meses.

É importante perceber que a corticoterapia isolada não está indicada a casos de GN membranosa, pois costuma ser ineficaz.

Quadro 12.10 - Causas e condições associadas

Idiopática: mais frequente

Infecções: hepatite B, hepatite C, sífilis congênita ou secundária, esquistossomose, malária, hanseníase, filariose, endocardite por *Enterococcus*

Doenças autoimunes: LES, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, doença de Hashimoto, doença de Graves, doença mista do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária, espondiloartropatias soronegativas, miastenia *gravis*, pênfigo bolhoso e dermatite herpetiforme

Neoplasias: mama, pulmão, cólon, estômago, esôfago, melanoma, carcinoma de células renais, neuroblastoma

Medicações: ouro, penicilamina, captopril, anti-inflamatórios, probenecida, mercúrio

Outras: sarcoidose, diabetes, anemia falciforme, doença inflamatória intestinal, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fanconi, deficiência de alfa-1-antitripsina, hiperplasia angiofolicular linfonodal

12.7.3.4 Fatores de risco para progressão e pior prognóstico

Os fatores de risco para progressão são semelhantes aos fatores de pior prognóstico:

- a) Nível elevado de creatinina (> 1,4 mg/dL) ao diagnóstico;
- b) Hipertensão;
- c) Fibrose tubulointersticial extensa na biópsia renal;
- d) Proteinúria grave (> 8 g/d);
- e) Sexo masculino;
- f) Idosos.

12.7.4 Glomerulonefrite membranoproliferativa

A GNMP, também chamada de glomerulonefrite mesangiocapilar, é caracterizada por antigenemia persistente e imunocomplexos circulantes, lesões proliferativas difusas envolvendo tanto o mesângio quanto as paredes capilares periféricas, e alargamento das alças capilares, muitas vezes com uma aparência de contornos duplos expressando um capilar; constitui uma descrição patológica e não é uma doença específica. Esse padrão de lesão pode ser observado em diversas doenças por imunocomplexo (incluindo uma condição idiopática denominada GNMP de tipo 1), em microangiopatias trombóticas (síndrome do anticorpo antifosfolípide), na nefropatia crônica do transplante renal e na doença de depósito denso (conhecida, no passado, como GNMP de tipo 2). A GNMP ou mesangiocapilar caracteriza-se pela proliferação celular no mesângio, em torno das alças glomerulares e pode ocorrer de forma primária ou secundária a várias doenças sistêmicas. Representa apenas 4% dos casos de glomerulopatia primária diagnosticada por biópsia renal no Brasil. Geralmente, os portadores de GNMP primária apresentam achados tanto de síndrome nefrótica como de nefrítica, e a hipocomplementenemia pode estar associada.

Há maior incidência dos 8 aos 30 anos, em sua forma idiopática. A GNMP de tipo 1 se assemelha ao acometimento glomerular de agentes infecciosos (hepatite C) ou doenças autoimunes (lúpus). Nesses casos, costuma haver deposição mesangial e no espaço subendotelial de imunoglobulinas e complemento. Na GNMP tipo 2, existe um autoanticorpo (fator nefrítico) contra enzima da via C3-convertase (C3bBb), implicando aumentada ativação e consumo do complemento. Há deposição de complemento no mesângio e na MBG, mas não há anticorpos. No terceiro tipo (GNMP tipo 3), há depósitos imunes em células epiteliais.

As características histopatológicas são semelhantes, independentemente da causa da GNMP: proliferação mesangial e espessamento em “duplo contorno” da parede capilar glomerular, determinados pela proliferação celular entre as alças capilares e o epitélio visceral (podócitos).

A imunofluorescência na GNMP tipos 1 e 3 é variável, usualmente positiva para IgG, IgM e C3. Na GNMP tipo 2, a imunofluorescência costuma ser positiva apenas para C3, dado que ajuda no seu diagnóstico. A nefrite crioglobulinêmica também pode ser identificada histologicamente por meio de técnicas de imunohistoquímica para crioglobulinas.

É importante ressaltar que achados membranoproliferativos (proliferação mesangial e “duplo contorno”) também podem ser encontrados em doenças trombóticas, como síndrome do anticorpo antifosfolípide, síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica e rejeição ao transplante renal.

Quadro 12.11 - Causas e condições associadas

Causas idiopáticas

GNMP tipo 1

A mais comum (depósitos imunes subendoteliais e mesangiais – consumo de complemento C3 e C4 e imunoglobulinas)

GNMP tipo 2 (ou doença de depósito denso)

Associada ao fator nefrítico, sem deposição de imunoglobulinas, apenas de C3

GNMP tipo 3

Achados da GNMP tipo 1 e da glomerulopatia membranosa; hipocomplementenemia infrequente (quando presente, C4 normal)

Causas secundárias

Imunes

LES, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren

Infecções

Hepatite B, hepatite C, HIV, abscessos viscerais, shunts, endocardite bacteriana, esquistossomose

Câncer

Doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, leucemias

Outras

Cirrose (geralmente com hepatite B ou C), sarcoidose, uso de heroína, microangiopatias trombóticas, lipodistrofia parcial

São características histopatológicas da GNMP: proliferação mesangial e espessamento em “duplo contorno” da parede capilar glomerular, determinados pela proliferação celular entre as alças capilares e o epitélio visceral (podócitos).

Uma causa secundária rara é a síndrome de Barraquer-Simons, também denominada lipodistrofia parcial progressiva ou lipodistrofia cefalotorácica. Caracteriza-se por perda progressiva do subcutâneo, em direção craniocaudal e de modo simétrico, iniciando-se na face e terminando em níveis variados da coxa, podendo também associar-se à hipertrofia do subcutâneo em quadris e coxas. Tem início espontâneo entre a primeira e a segunda décadas e é mais frequente em mulheres. Não é responsiva ao ganho de peso, produzindo aparência de inanição e envelhecimento precoce. Associa-se a nefropatias, principalmente a GNMP e alterações do complemento (C3, C5).

Figura 12.13 - Aspecto facial da lipodistrofia parcial progressiva



Fonte: adaptado de *Síndrome de Barraquer Simon*, 2007.

12.7.4.1 Manifestações clínicas e tratamento

Entre os casos de GNMP idiopática, de 30 a 40% abrem o quadro com síndrome nefrótica; 25%, com síndrome nefrítica clássica, e o

restante com proteinúria isolada associada ou não à hematúria microscópica. Em casos raros, há início da síndrome com quadro de GNRP. Há associação de história recente de infecção respiratória alta em mais de 50% dos casos que iniciam quadro de GNMP, algumas vezes com anticorpo antiestreptolisina O (ASLO) aumentado, sugerindo possível participação estreptocócica no início do quadro. Ao diagnóstico, metade dos pacientes apresenta redução do ritmo de filtração glomerular, e de 30 a 50% são hipertensos. Não há diferenças importantes na forma de apresentação da GNMP de diferentes tipos (1, 2 ou 3), mas a GNMP tipo 2 tende a apresentar síndrome nefrítica clássica com mais frequência.

A GNMP, como amiloidose e GN membranosa, constitui causa importante de trombose de veia renal, cuja hipótese deve ser levantada em portadores de GNMP que evoluem para piora aguda de função renal, associada à dor lombar, à oligúria e à hematúria.

Quanto aos exames complementares, é comum hematúria associada à proteinúria, geralmente nefrótica.

A hipocomplementenemia é frequente e, ao contrário da GN Pós-Estreptocócica (GNPE), persiste por mais de 8 semanas. Na doença crioglobulinêmica, nota-se hipocomplementenemia grave, à custa de C4.

A GNMP apresenta síndrome nefrótica (30 a 40%) e síndrome nefrítica clássica (25%), e o restante proteinúria isolada e hematúria. Além disso, guarda relação com infecção respiratória alta (> 50%), consumo de complemento presente e queda da função renal.

A GNMP faz diagnóstico diferencial com GN pós-estreptocócica, pois comumente existem síndrome nefrítica associada e consumo de complemento.

Entre os portadores de GNMP primária, de 50 a 60% evoluem para falência renal entre 10 e 15 anos, 25 a 40% permanecem com função renal estável e 10% apresentam remissão espontânea da doença.

Quanto ao tratamento da GNMP, é necessário, inicialmente, investigar causas secundárias (como LES e hepatite C) e, se presentes, devem ser tratadas.

Nas formas idiopáticas, nenhuma terapia se mostrou benéfica em estudos realizados até agora, por isso o tratamento em geral é conservador, com IECA ou BRA. Em casos de perda rápida da função renal, deve ser realizada pulsoterapia com metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias, seguida de prednisona, 1 mg/kg/d, geralmente associada à ciclofosfamida, 2 mg/kg/d VO (ou em pulsos mensais de 0,5 a 0,75 g/m² IV), de 3 a 6 meses, seguida de redução paulatina da prednisona e manutenção de corticoide em baixas doses por vários anos. Os inibidores da calcineurina podem ser considerados em doentes que não respondem a glicocorticoides ou não os toleram.

O prognóstico renal na GNMP não é bom, até 50% dos pacientes evoluem para doença renal crônica terminal no período de 5 a 10 anos.

O tratamento da GNMP é conservador, em geral, com IECA ou BRA II. Se há perda rápida da função renal, metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias, seguida de prednisona, 1 mg/kg/d, comumente associada à ciclofosfamida, 2 mg/kg/d VO (ou pulsos mensais de 0,5 a 0,75 g/m² IV), de 3 a 6 meses.

Quadro 12.12 - Glomerulonefrite membranoproliferativa

É rara, representando apenas 4% dos casos de glomerulopatia primária diagnosticada por biópsia renal no Brasil

Pode ocorrer de forma primária ou secundária a várias doenças sistêmicas

À MO, há proliferação mesangial e espessamento em “duplo contorno” da parede capilar glomerular

Pode apresentar-se como síndrome nefrótica ou nefrítica isolada e com síndrome nefrótico-nefritica

Tem alto risco de fenômenos tromboembólicos

Há consumo de complemento

Em se tratando de pacientes com sintomas de síndrome nefrótica e comprometimento hepático (ascite, hepatoesplenomegalia, aranhas vasculares e hipotrofia muscular), deve-se pensar em GNMP secundária à esquistossomose.

12.8 TRATAMENTO GERAL

12.8.1 Doença glomerular de base

O tratamento geralmente é feito com corticoide. Em alguns casos, associam-se agentes alquilantes (ciclofosfamida) e imunossupressores (ciclosporina, micofenolato de mofetila ou azatioprina).

12.8.2 Condições associadas

Tratar hepatite B, hepatite C, esquistossomose, malária, sífilis, HIV, neoplasias ou outras condições associadas.

12.8.3 Pressão arterial

Essencial, o tratamento da hipertensão arterial não pode ser esquecido. A hipertensão acelera a perda de função renal. Deve-se

buscar controle rigoroso da PA. A medicação de primeira escolha é IECA ou BRA II. É importante salientar que essas medicações mostram, em trabalhos recentes, grande poder de diminuir a proteinúria e evitar a progressão da doença renal, independentemente da ação anti-hipertensiva.

12.8.4 Hiperlipidemia

Não se devem tolerar níveis aumentados de LDL. Se necessário, prescrever estatinas.

12.8.5 Dieta

Deve ser hipossódica, porém não se deve limitar a ingestão proteica, pois isso agravaria o risco de desnutrição.

12.8.6 Diuréticos de alça

Devem ser prescritos com cuidado, pois podem levar à hipovolemia e à piora da função renal, e objetivam reduzir o edema.

O que é síndrome nefrótica?

A síndrome nefrótica é uma entidade patognomônica da doença glomerular, caracterizada por proteinúria > 3,5 g/24 horas, edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia e lipidúria. Sua presença é fator importante para o aumento no risco de infecções por perda do complemento e de imunoglobulinas, e no risco de trombozes e embolia pulmonar, por perda de antitrombina. Para a avaliação inicial, além dos exames habituais (urina tipo I, proteinúria de 24 horas, perfil lipídico, dosagem de ureia, creatinina, hemograma), deve-se avaliar se há causa associada, solicitando glicemia, fator antinúcleo e dosagem do complemento sérico. A doença de lesão mínima é a causa mais comum de síndrome nefrótica em crianças, em que há a forma clássica, associada à microscopia óptica (lesão mínima) e ao complemento normal, sem sedimento urinário ativo (cilindros hemáticos ou dismorfismo), podendo haver hematúria em 30%. A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) é a principal causa de síndrome nefrótica em adultos. Fatores de risco incluem obesidade mórbida, refluxo vesicoureteral, anemia falciforme, lítio e infecção por parvovírus B19. Caracteriza-se por síndrome nefrótica clássica, associada à redução da função renal, depósitos de IgM e C3 na imunofluorescência, hematúria (50%), sem consumo do complemento, com rara remissão espontânea. A GESF secundária ocorre por sequela (lúpus, vasculites e nefropatia por IgA), sobrecarga (nefropatia por refluxo, nefrosclerose hipertensiva, anemia falciforme com isquemia) e hiperfluxo (nefropatia diabética, anemia falciforme e obesidade mórbida). A nefropatia membranosa é mais frequente em brancos, > 40 anos,

homens, e pode ser secundária (25%) a: lúpus, hepatites B e C, sífilis, malária, carcinomas e neoplasias hematológicas. Caracteriza-se por síndrome nefrótica clássica, função renal normal, espessamento da membrana basal glomerular na ausência de proliferação celular, com comprometimento uniforme dos glomérulos, depósitos imunes subepiteliais de IgG e C3 na imunofluorescência e complemento sérico normal. Em sua evolução, 1 terço tem doença renal terminal (de 10 a 15 anos), 1 terço remissão espontânea e 1 terço proteinúria e função renal estável ou lento declínio. Já a glomerulonefrite (GN) membranoproliferativa tem síndrome nefrótica (de 30 a 40%) e síndrome nefrítica clássica (25%), e o restante proteinúria isolada + hematúria. Guarda relação com infecção respiratória alta (> 50%), consumo de complemento presente e queda da função renal. Suas características histopatológicas são proliferação mesangial e espessamento em “duplo contorno” da parede capilar glomerular, pela proliferação celular entre as alças capilares e o epitélio visceral (podócitos).

INTRODUÇÃO ÀS DOENÇAS GLOMERULARES

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi



Quais são as **apresentações clínicas** das **doenças glomerulares?**

11.1 INTRODUÇÃO

A incidência de doenças renais é crescente no Brasil e no mundo. Entre elas estão doenças que afetam o glomérulo, tanto de forma primária (Doenças Glomerulares – DGs – primárias) como de forma secundária a doenças sistêmicas (*diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, HIV, infecções).

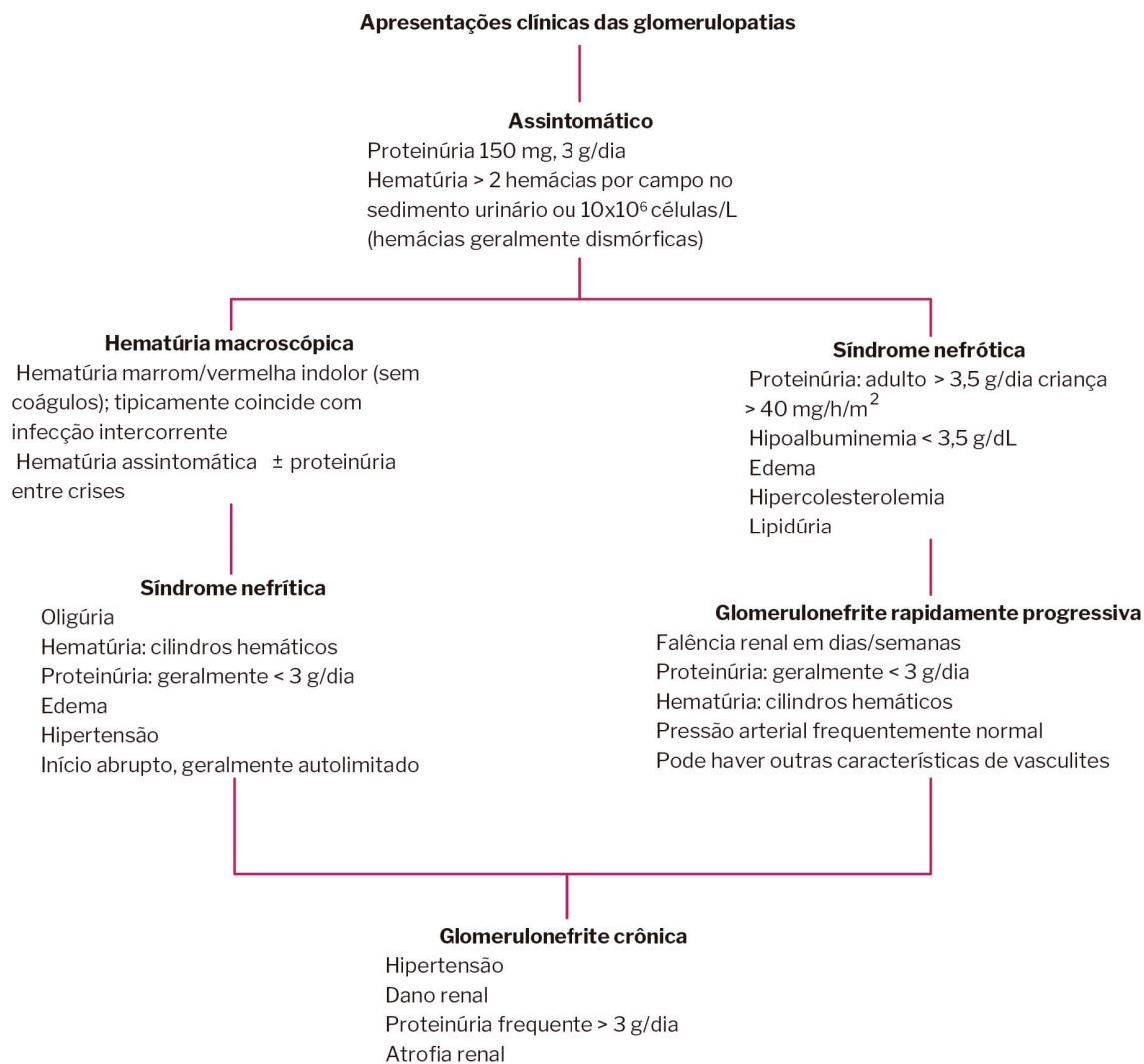
O glomérulo é afetado por ampla variedade de processos patológicos. Alguns são agudos e autolimitados, enquanto outros levam à perda progressiva da função renal em decorrência da desorganização do aparelho de filtração normal pela ação de processos inflamatórios, degenerativos ou infiltrantes, que culminam em esclerose glomerular e consequentes atrofia tubular e fibrose intersticial. De fato, as DGs são responsáveis por mais de 50% dos casos de doença renal crônica.

Independentemente do mecanismo da lesão envolvido, a lesão glomerular é acompanhada por alterações na função, estrutura e permeabilidade do glomérulo, levando à passagem anormal de proteínas e de outros elementos, redução variável na função de filtração glomerular, além de distúrbios na excreção de sódio e água.

A apresentação clínica das DGs é bastante variada e inclui:

- a) Síndrome nefrótica;
- b) Síndrome nefrítica;
- c) Doença clínica prévia ou concomitante ao acometimento renal;
- d) Doença com lesão renal crônica e irreversível, necessitando de diálise (insuficiência renal crônica);
- e) Alteração de exames complementares, sem sintomas (proteinúria e/ou hematúria).

Figura 11.1 - Apresentação clínica das diversas doenças glomerulares



Fonte: elaborado pelos autores.

11.2 HISTÓRIA

A maioria das doenças glomerulares não leva a sintomas relatados pelos pacientes. No entanto, o questionamento específico pode revelar edema, hipertensão, urina espumosa ou anormalidades urinárias durante testes de rotina anteriores (por exemplo: no decorrer dos exames médicos agendados).

11.3 EXAME FÍSICO

O aparecimento de edema pode sugerir a síndrome nefrótica.

Figura 11.2 - Principal característica: periorbital pela manhã



Fonte: *Nefrologia clínica*, 2015.

11.4 DEFINIÇÕES E NOMENCLATURAS

O glomérulo consiste em um arranjo em paralelo de alças capilares sustentado por células mesangiais e uma matriz mesangial. Cada glomérulo contém um tufo de capilares anastomosados formados por ramos da arteríola aferente. Cada rim é composto por cerca de 1 milhão de glomérulos.

A membrana basal glomerular forma uma barreira seletiva e não permite a passagem de substâncias aniônicas ou de grande peso molecular.

As principais definições estão descritas no Quadro 11.1. Um resumo das principais apresentações clínico-patológicas das DGs está descrito no Quadro 11.2 e será detalhado ao longo do capítulo.

Toda lesão é dita focal quando menos de 50% de glomérulos são acometidos; na forma difusa, há mais de 50% de acometimento.

Quadro 11.1 - Nomenclatura

Variáveis	Denominações
Etiologia	<p>Primária: a doença geralmente predomina nos rins; a etiologia é desconhecida</p> <p>Exemplos</p> <p>Doença de lesão mínima</p> <p>Glomeruloesclerose segmentar e focal</p> <p>Glomerulopatia membranosa</p> <p>Glomerulonefrite (GN) membranoproliferativa</p> <p>Nefropatia por IgA</p> <p>GN antimembrana basal glomerular</p> <p>Glomerulopatia do C3</p> <p>Nefropatia do C1q</p> <p>GN imunotactoide</p> <p>GN ANCA relacionada ao rim</p> <p>GN fibrilar</p>
	<p>Secundária: há uma doença sistêmica causando lesão glomerular secundariamente</p> <p>Exemplos</p> <p>GN pós-infecciosa</p> <p><i>Diabetes mellitus</i></p> <p>LES</p> <p>Amiloidose</p> <p>Mieloma múltiplo</p> <p>Infecções virais (HIV, hepatites C e B)</p>
Fator tempo	<p>Aguda: a lesão ocorre de dias a poucas semanas</p> <p>Subaguda: a lesão ocorre de semanas a poucos meses</p> <p>Crônica: a lesão ocorre durante muitos meses até anos</p>

Variáveis	Denominações
Quantidade de glomérulos acometidos	Focal: < 50% de glomérulos são acometidos
	Difusa ou generalizada: ≥ 50% de glomérulos são acometidos
Acometimento de cada glomérulo	Segmentar: apenas parte de cada glomérulo é acometida
	Global: todas as estruturas do glomérulo são acometidas
Denominação adicional	Necrose: há presença significativa de necrose glomerular
	Esclerose: há aumento homogêneo na quantidade de material extracelular (composição semelhante à da membrana basal ou à da matriz mesangial)
	Membranosa: acometimento predominante da membrana basal
	Fibrose: deposição de colágeno tipos I e III, indicando processo cicatricial
Padrão de proliferação	Proliferação: aumento da celularidade glomerular
	Intracapilar (endocapilar): proliferação das células do glomérulo – células mesangiais ou células endoteliais
	Extracapilar ou crescêntica: proliferação de células dentro da cápsula de Bowman – células parietais epiteliais e células infiltrantes (macrófagos e fibroblastos)

Quadro 11.2 - Doenças glomerulares comuns que se apresentam como síndrome nefrótica em adultos

Doenças	Associações	Testes sorológicos
Doença por lesão mínima	Alergia, atopia, anti-inflamatórios não esteroides, doença de Hodgkin	Nenhum
Glomeruloesclerose segmentar focal	Afro-americanos	-
	Infeção por HIV	Anticorpo anti-HIV
	Heroína, pamidronato	-
Nefropatia membranosa	Medicamentos idiopáticos: ouro, penicilamina, anti-inflamatórios não esteroides	Anticorpos anti-PLA2R
	Infeções: hepatite B e C; malária	Antígeno de superfície da hepatite B, anticorpo antivírus da hepatite C
	Nefrite lúpica	Anticorpo anti-DNA
	Malignidade: mama, pulmão, trato gastrointestinal	-

Doenças	Associações	Testes sorológicos
GN membranoproliferativa (GNMP) tipo I	Fator nefrítico C4	C3 ↓, C4 ↓
Doença de depósito denso (GNMP tipo II)	C3 fator nefrítico C3	C3 ↓, C4 normal
GNMP crioglobulinêmica	Hepatite C	Anticorpo antívirus da hepatite C, fator reumatoide, C3 ↓, C4 ↓, CH50 ↓
Doença amiloide	Mieloma	Plasma, cadeias leves livres, eletroforese de proteínas séricas, imunoeletroforese urinária proteína C reativa
	Artrite reumatoide, bronquiectasia, doença de Crohn (e outras condições inflamatórias crônicas), febre familiar do Mediterrâneo	
Nefropatia diabética	Outras microangiopatias diabéticas	Nenhum

Quadro 11.3 - Doenças glomerulares comuns que se apresentam como síndrome nefrítica

Doenças	Associações	Testes sorológicos
GN pós-estreptocócica	Faringite, impetigo	Títulos ASLO, anticorpo estreptozima
Nefropatia IgA	Infecção respiratória superior ou gastrointestinal	IgA sérica ↑
Nefrite lúpica	Outras características multissistêmicas do lúpus	Anticorpo antinuclear, anticorpo anti-DNA dupla-hélice, C3 ↓ C4 ↓

Quadro 11.4 - Outras doenças pós-infecciosas

Doenças	Associações	Testes sorológicos
Endocardite	Sopro cardíaco	Culturas de sangue, C3 ↓
Abscesso	-	Culturas de sangue, C3, C4 normal ou aumentado
<i>Shunt</i>	Hidrocefalia tratada	Culturas de sangue, C3 ↓

Quadro 11.5 - Doenças glomerulares que se apresentam como glomerulonefrite rapidamente progressiva

Doenças		Associações	Testes sorológicos
Síndrome de Goodpasture		Hemorragia pulmonar	Anticorpo de membrana basal antiglomerular (ocasionalmente, anticorpo citoplasmático antineutrófilo [ANCA] presente)
Vasculites	Granulomatose de Wegener	Afecções respiratórias superiores e inferiores	ANCA citoplasmático
	Poliangiite microscópica	Envolvimento multissistema	ANCA perinuclear
	GN crescêntica pauci-imune	Apenas comprometimento renal	ANCA perinuclear
Doenças do complexo imune	Lúpus eritematoso sistêmico	Outras características multissistêmicas do lúpus	Anticorpo antinuclear, anticorpo anti-DNA de cadeia dupla, C3 ↓, C4 ↓
	GN pós-estreptocócica	Faringite, impetigo	Títulos ASLO, anticorpo estreptozima, C3 ↓, C4 normal
Doenças do complexo imune	Nefropatia IgA; púrpura de Henoch-Schönlein	Rash característico ± dor abdominal	IgA sérica ↑ (30%), C3 e C4 normais
Endocardite		Sopro cardíaco; outras características sistêmicas da bacteriemia	Hemoculturas, ANCA (ocasionalmente), C3 ↓ e C4 normal

Quadro 11.6 - Classificação das doenças glomerulares, de acordo com as características clínicas

Leve

Sedimento urinário ativo sem insuficiência renal ou síndrome nefrótica

< 15 anos: GN pós-infecciosa leve, nefropatia por IgA, doença da membrana basal fina, nefrite hereditária, púrpura de Henoch-Schönlein, GN proliferativa mesangial

15 a 40 anos: nefropatia por IgA, doença da membrana basal fina, lúpus, nefrite hereditária, GN proliferativa mesangial

> 40 anos: nefropatia por IgA

Moderada a grave

Sedimento urinário ativo com insuficiência renal e proteinúria variável, que pode incluir síndrome nefrótica

< 15 anos: GN pós-infecciosa, GN membranoproliferativa

15 a 40 anos: GN pós-infecciosa, lúpus, GN rapidamente progressiva, GN fibrilar, GN membranoproliferativa

> 40 anos: GN rapidamente progressiva, vasculite (incluindo crioglobulinemia mista), GN fibrilar, GN pós-infecciosa

Síndrome nefrótica

Proteinúria grave, podendo incluir hematuria

>15 anos: doença de lesões mínimas, glomerulosclerose focal, GN proliferativa mesangial

De 15 a 40 anos: glomerulosclerose focal, doença de lesões mínimas, nefropatia membranosa (incluindo lúpus), nefropatia diabética, pré-eclâmpsia, GN pós-infecciosa (fase tardia)

> 40 anos: glomerulosclerose focal, nefropatia membranosa, nefropatia diabética, doença de lesões mínimas, nefropatia por IgA, amiloidose primária, nefrosclerose benigna, GN pós-infecciosa (fase tardia)

11.5 ALTERAÇÕES SUGESTIVAS DE QUE A DOENÇA RENAL É DE ORIGEM

GLOMERULAR

Pacientes com variados graus de sintomas podem apresentar alterações compatíveis com doença renal em exames laboratoriais, como aumento de ureia, creatinina, distúrbios eletrolíticos e alterações de sedimento urinário. As alterações urinárias que sugerem que a doença renal se relaciona ao glomérulo estão detalhadas a seguir e resumidas no Quadro 11.7.

- a) Cilindros eritrocitários;
- b) Dismorfismo eritrocitário (eritrócitos deformados por grandes variações de osmolaridade na medula renal que ocorrem nas glomerulopatias), especialmente os acantócitos (hemácias em forma de anel com protruções citoplasmáticas vesiculares – Figura 11.3;
- c) Grande quantidade de proteinúria decorrente do aumento da permeabilidade capilar;
- d) Hematúria de origem glomerular tem características peculiares, como coloração amarronzada (ou cor “de coca-cola”) da urina e ausência de formação de coágulos. Essas características distinguem a hematúria de origem glomerular daquela de origem nas vias urinárias. A hematúria das vias urinárias apresenta coloração vermelho-viva e com coágulos; já a hematúria glomerular ocorre devido à inflamação da parede capilar.

Pistas que levam à hipótese de doenças glomerulares, além do aumento de ureia, creatinina e distúrbios eletrolíticos, são alterações na urina, como cilindros hemáticos, dismorfismo eritrocitário e proteinúria > 1 g/dia.

O achado patognomônico de doença glomerular são os cilindros hemáticos.

Quadro 11.7 - Alterações urinárias sugestivas de origem glomerular da doença renal

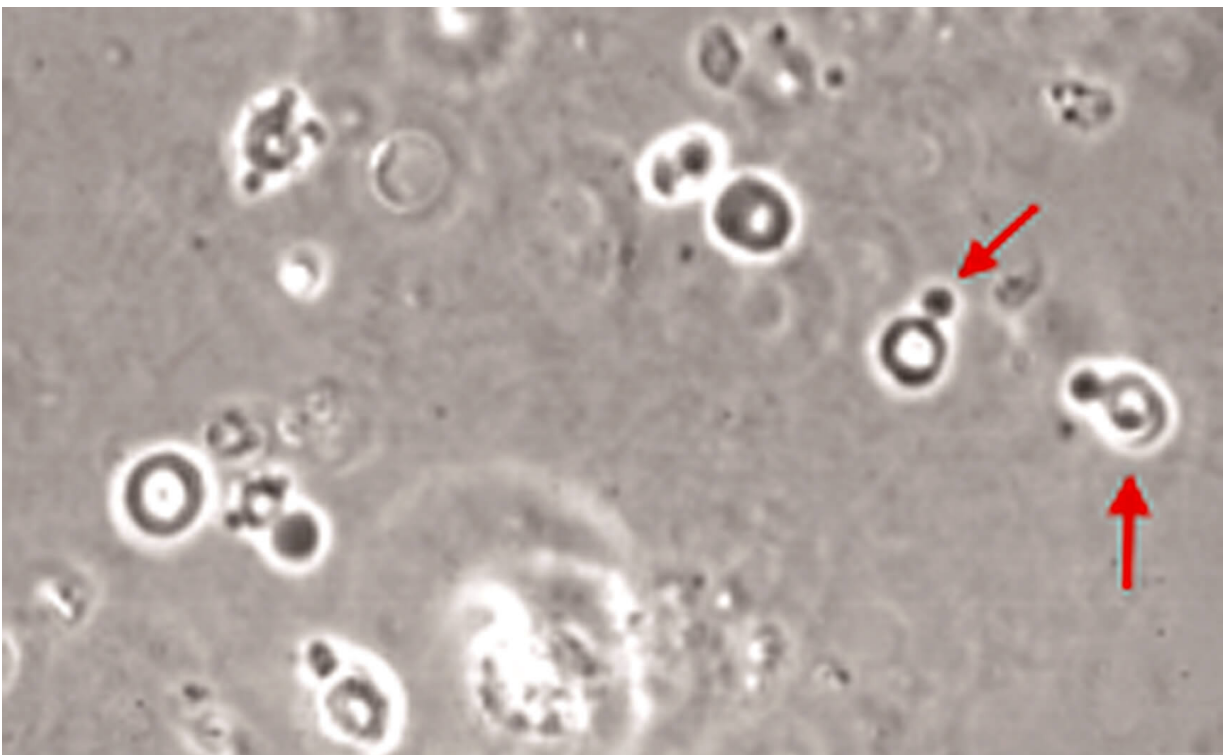
Cilindros eritrocitários (indicativos de lesão glomerular)

Dismorfismo eritrocitário (indicativo de lesão glomerular)

Grande quantidade de proteinúria (sugestiva de lesão glomerular)

Hematúria com coloração amarronzada e ausência de formação de coágulos (sugestiva de lesão glomerular)

Figura 11.3 - Microscopia óptica de fase com hemácias dismórficas e acantócitos (setas) na urina, com sangramento glomerular



11.5.1 Sistema complemento

O sistema complemento é um dos principais componentes da imunidade inata e complemento (de onde o seu nome é derivado) para as respostas desencadeadas por anticorpos. É muito usado para o diagnóstico das DGs.

Quadro 11.8 - Doenças renais relacionadas ao sistema complemento

Normocomplementenêmicas

Doença de lesões mínimas

Glomeruloesclerose segmentar e focal

GN membranosa idiopática

Doenças de depósito (*diabetes mellitus*, amiloidose)

Hipocomplementenêmicas

Nefrite lúpica

GN difusa aguda (consumo apenas de C3)

GN da endocardite bacteriana subaguda, do abscesso visceral, da nefrite de *shunt*

Glomerulopatia do C3

Quadro 11.9 - Diferenciação entre síndrome nefrótica e síndrome nefrítica

Características típicas	Nefrótico	Nefrítico
Início	Insidioso	Abrupto
Edema	++++	++
Pressão sanguínea	Normal	Elevada
Pressão venosa jugular	Normal/baixa	Elevada
Proteinúria	++++	++
Hematúria	Pode ocorrer ou não	+++
Grupo de glóbulos vermelhos	Ausente	Presente
Albumina sérica	Baixa	Normal/ligeiramente reduzida

O glomérulo é afetado por processos agudos e autolimitados ou por aqueles que levam à perda progressiva da função renal pela ação de processos inflamatórios, degenerativos ou infiltrantes. As lesões glomerulares apresentam nomenclatura própria quanto à etiologia (primária ou secundária), ao tempo (aguda, subaguda e crônica), à quantidade glomerular afetada (focal ou difusa), ao acometimento em cada glomérulo (segmentar ou global), à presença de necrose, à esclerose, à membrana e ao padrão de proliferação (fibrose, crescêntica, endocapilar). Algumas pistas que levam à hipótese de doenças glomerulares, além do aumento da ureia, creatinina e distúrbios eletrolíticos, são alterações na urina, como cilindros hemáticos, dismorfismo eritrocitário, proteinúria e hematúria.

Quais são as **apresentações clínicas** das **doenças glomerulares**?

As doenças glomerulares podem ser agrupadas em quatro síndromes clínicas: síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, glomerulonefrite rapidamente progressiva e anormalidades assintomáticas urinárias.

SÍNDROME NEFRÍTICA E GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

13

Quais são os **achados** característicos na **urina** do paciente com **nefrite**? Como a **glomerulonefrite** rapidamente **progressiva** se apresenta e quais são suas **causas** mais **comuns**?

13.1 SÍNDROME NEFRÍTICA

13.1.1 Introdução

A síndrome nefrítica aguda clássica (ou glomerulonefrite – GN – difusa aguda) caracteriza-se pelo surgimento agudo de hematuria, proteinúria não nefrótica ($< 3,5 \text{ g}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ horas}$), edema e hipertensão arterial, geralmente acompanhados de oligúria (Quadro 13.1). Esses sinais e sintomas são decorrentes de processo inflamatório agudo glomerular, que pode ocorrer de forma idiopática ou secundária a diversas doenças sistêmicas (como infecções, vasculites e colagenoses).

A hematuria é de origem glomerular, tendo por isso características peculiares: presença de dismorfismo eritrocitário (principalmente na forma de acantócitos) e cilindros hemáticos no sedimento

urinário, coloração amarronzada (ou cor “de coca-cola”) da urina e ausência de formação de coágulos. A hipertensão arterial e o edema generalizado são decorrentes da retenção volêmica secundária à inflamação glomerular. As principais complicações são hipertensão, sobrecarga de volume, hipercalemia e acidose metabólica. Os pacientes podem apresentar um ou mais desses agravantes. A diminuição da taxa de filtração glomerular observada causa retenção acentuada de sais e água, com conseqüente desenvolvimento de hipertensão e edema. O paciente pode ter crise hipertensiva aguda acompanhada de insuficiência cardíaca congestiva, edema cerebral e edema pulmonar.

Na síndrome nefrítica, a hematúria é glomerular e apresenta dismorfismo eritrocitário (acantócitos) e cilindros hemáticos no sedimento urinário, com ausência de formação de coágulos.

As formas mais comuns de GN manifestada como síndrome nefrítica são classificadas, com base nos respectivos mecanismos patológicos subjacentes, em 3 categorias: mediada por imunocomplexo (como GN pós-infecciosa, nefropatia por IgA ou nefrite lúpica), induzida por anticorpo (como doença anti-MBG – Membrana Basal Glomerular) e pauci-imune (como vasculites ANCA-associadas na ausência de imunodepósitos glomerulares detectados por imunofluorescência).

O curso clínico das doenças glomerulares individuais pode variar. Exemplificando: GN Pós-Estreptocócica (GNPE) costuma ser aguda e autolimitada, nefropatia por IgA é intermitente e crônica, e doença anti-MBG e vasculite ANCA-associadas apresentam início rápido e são progressivas, levando ao desenvolvimento de insuficiência renal em estágio terminal em um curto período, caso não sejam tratadas.

Quadro 13.1 - Características da síndrome nefrítica aguda

Hematúria dismórfica

Edema

Hipertensão arterial sistêmica

Proteinúria não nefrótica (< 3,5 g/1,73 m²/24 horas)

Oligúria

As causas da síndrome nefrítica aguda são muito variadas (Quadro 13.2).

Quadro 13.2 - Causas da síndrome nefrítica aguda

Pós-infecciosas	Pós-infecção estreptocócica, infecções virais, endocardite, abscessos viscerais
Deposição de complexos imunes	Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), nefropatia por IgA e vasculite por IgA
Vasculites sistêmicas	Poliangiite granulomatosa, poliangiite microscópica
Deposição de anticorpos	Doença de Goodpasture (anticorpos anti-MBG)

Idiopáticas

A apresentação da doença decorre de
2 fatores presentes na síndrome nefrítica aguda

Expansão de volume extracelular Deve-se à intensa inflamação glomerular. Podem surgir hepatomegalia, turgência jugular, edema periorbitário e de membros inferiores, hipertensão arterial e mesmo edema agudo pulmonar

Doença de base Nesse caso, podem predominar os achados da própria doença (por exemplo, hemorragia alveolar, doença pulmonar, vasculite sistêmica)

13.1.2 Exames complementares na síndrome nefrítica aguda

13.1.2.1 Urina tipo I

- a) Proteinúria: leve a moderada; não costuma chegar a níveis nefróticos;
- b) Hematúria: presente em quase 100% dos casos. Como a origem é glomerular, costuma haver dismorfismo eritrocitário e cilindros hemáticos;
- c) Leucocitúria: frequente, habitualmente com urocultura estéril.

13.1.2.2 Bioquímica, eletrólitos e gasometria

- a) Aumento de ureia e creatinina como regra, embora não haja correlação entre a gravidade da sintomatologia (por exemplo: hipertensão, edema pulmonar) e os níveis séricos das escórias nitrogenadas;
- b) Hipercalemia comum e possivelmente grave;
- c) Acidose de grau variado também comum.

13.1.2.3 Complemento sérico

O complemento sérico pode ser útil na diferenciação da causa da síndrome nefrítica aguda.

As causas de síndrome nefrítica aguda que cursam com complemento consumido incluem:

- a) GNPE;
- b) LES;
- c) Crioglobulinemia;
- d) GN membranoproliferativa (GNMP);
- e) Endocardite associada a *shunt*.

Por outro lado, algumas causas de síndrome nefrítica aguda cursam com complemento normal, entre elas:

- a) Vasculites sistêmicas;
- b) Doença de Berger (nefropatia por IgA);
- c) Vasculite por IgA;
- d) Doença de Goodpasture (anticorpos anti-MBG).

A proteinúria na síndrome nefrítica não é tão pronunciada (< 3,5 g/24 horas), enquanto a hematúria é quase sempre evidente (com dismorfismo), e o complemento geralmente é consumido (maior representante: glomerulonefrite pós-infecciosa).

13.1.2.4 Exames direcionados à causa da glomerulonefrite difusa aguda

- a) Dosagem de crioglobulinas no sangue e/ou sorologia para hepatites B e C;
- b) FAN e autoanticorpos (anti-DNA dupla fita, anti-Sm, entre outros);

- c) Antiproteinase 3 (c-ANCA) e antimieloperoxidase (p-ANCA);
- d) Anti-MBG;
- e) Conforme suspeita clínica (hemoculturas e/ou ecocardiograma para endocardite, entre outros).

Quadro 13.3 - Testes sorológicos e associações com síndrome nefrítica

Doenças	Associações	Testes sorológicos
GNPE	Faringite, impetigo	ASLO, C3 e C4 diminuídos
Endocardite	Sopro, febre	Hemocultura, C3 diminuídos
<i>Shunt</i>	Hidrocefalia tratada	Hemocultura, C3 diminuídos
Abscesso	História	Hemocultura, C3 e C4 normais
Glomerulopatia da IgA	Infecções respiratórias	IgA sérica aumentada
LES	Artrite, <i>rash</i> malar	FAN/anti-DNA, C3 e C4 diminuídos

13.1.3 Princípios do tratamento

Sempre que possível, deve-se tratar a causa base com:

- a) Corticoide e ciclofosfamida: vasculites associadas ao ANCA, LES;
- b) Antibioticoterapia: endocardite;
- c) Plasmaférese: doença de Goodpasture, vasculites relacionadas ao ANCA.

O suporte clínico é essencial, sobretudo na GNPE, já que a inflamação renal é autolimitada. O suporte clínico na síndrome nefrítica aguda inclui o manejo adequado da pressão arterial, da hipervolemia e da insuficiência renal.

13.1.4 Causas de síndrome nefrítica aguda

13.1.4.1 Glomerulonefrite pós-estreptocócica

A GNPE é causada por cepas nefritogênicas de *Streptococcus*, principalmente beta-hemolíticos do grupo A. É uma doença que acomete, preferencialmente, crianças em idade pré-escolar e escolar, entre 5 e 12 anos, com pico de incidência por volta dos 7 anos, e adultos jovens; o sítio da infecção estreptocócica pode ser tanto a pele quanto a orofaringe. Geralmente é autolimitada.

Os estreptococos do grupo A são responsáveis por erisipela, escarlatina, febre reumática e glomerulonefrite.

O sexo masculino geralmente é 2 vezes mais acometido, embora alguns autores relatem que, quando o processo é secundário à estreptococcia cutânea, não há predomínio de sexo.

A GNPE geralmente é precedida por infecção da orofaringe ou da pele por certas cepas “nefritogênicas” dos estreptococos beta-hemolíticos dos grupos A C e G. As cepas ditas nefritogênicas mais relacionadas a infecções respiratórias são as dos sorotipos 1, 4, 12 e 25, e a infecção de pele está mais relacionada aos sorotipos 2, 42, 49, 56 e 60.

Os casos subclínicos são mais frequentes do que aqueles com síndrome nefrítica aguda (hematúria, edema e hipertensão). Os pacientes podem ainda apresentar, comumente, sintomas gastrintestinais (dor abdominal, náuseas) e dor lombar bilateral (por intumescimento da cápsula renal). A hematúria glomerular, como é o caso, tem habitualmente cor acastanhada e não apresenta coágulos, ao contrário da hematúria proveniente das vias urinárias que é vermelho-viva com coágulos e pode persistir por mais de 1 ano. A hipertensão arterial ocorre em até 70% dos casos, é volume-dependente e pode evoluir, mas raramente, para complicações graves, como encefalopatia hipertensiva e edema agudo pulmonar.

A função renal é comprometida em até metade dos casos.

A fisiopatologia é a deposição de imunocomplexos nos rins, que promove uma reação inflamatória a qual cursa com perda da integridade da membrana basal. A lesão glomerular é induzida quando os imunocomplexos circulantes, compostos por antígeno estreptocócico e anticorpo dirigido contra esse antígeno, depositam-se no mesângio e no subendotélio do glomérulo.

Os achados anatomopatológicos principais são:

- a) Glomérulos aumentados de tamanho devido à hiperplasia (infiltração maciça de monócitos e polimorfonucleares);
- b) Raramente os pacientes podem evoluir para formação de crescentes (GN rapidamente progressiva);
- c) A microscopia óptica mostra GN proliferativa difusa com proliferação endocapilar proeminente e inúmeros neutrófilos;
- d) À imunofluorescência, depósito granular grosseiro de C3, IgG e IgM junto à parede capilar e ao mesângio;
- e) À microscopia eletrônica, depósitos subepiteliais e eletrodensos, ao longo da MBG, lembrando *humps* de camelos.

A biópsia renal está indicada apenas para casos que apresentem história natural diferente da esperada.

O diagnóstico é sugerido pela presença de síndrome nefrítica aguda há cerca de 1 a 2 semanas após infecção estreptocócica de orofaringe ou de 2 a 3 semanas após infecção de pele (período de latência). O painel de anticorpos anti-*Streptococcus* costuma ser positivo em 95% dos pacientes pós-faringite e 85% pós-infecção de pele (ASLO; anti-hialuronidase; anti-DNAse B e antiestreptoquinase).

O ASLO é o melhor indicador de infecções estreptocócicas de orofaringe, porém está presente em 70% dos quadros de GNDA secundários à faringoamigdalite estreptocócica, não sendo um exame confirmatório, e o anti-DNAse está presente nas infecções cutâneas. O complemento total e algumas de suas frações encontram-se diminuídos em cerca de 90% dos casos na fase aguda da GNPE. C3, C5 e properdina estão frequentemente diminuídos; C4

pode estar em níveis diminuídos com retorno a níveis normais entre 2 e 8 semanas a contar dos primeiros sinais de nefropatia. A uroanálise demonstra hematúria macroscópica presente em aproximadamente 50% dos casos, e microscópica observada em praticamente todos os casos, nas formas persistente ou intermitente; apresenta-se com hemácias dismórficas, cilindros hemáticos, granulados, hialinos e leucocitários, osmolaridade elevada e proteinúria positiva (raramente maciça).

O diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica ocorre pela história clínica de infecção de orofaringe ou pele, somado a quadro nefrítico, com complemento (C3 e CH50) consumido, além de ASLO/anti-DNAse B positivos.

Os principais diagnósticos diferenciais são outras GNs, que cursam com síndrome nefrítica e hipocomplementenemia, como outras GNs pós-infecciosas (como a da endocardite bacteriana), a nefrite lúpica, GNMP, além da vasculite por IgA e da nefropatia por IgA (doenças com complemento normais).

Felizmente a doença costuma ser autolimitada, com normalização da pressão arterial e recuperação da função renal em semanas. A proteinúria e a hematúria podem demorar mais tempo para normalizar. Não há nenhuma terapia específica para GNPE. O tratamento de suporte é focado nas manifestações clínicas, principalmente as complicações relacionadas à sobrecarga de volume, como hipertensão arterial e injúria renal aguda. As medidas gerais incluem restrição de sódio e água, de proteínas (nos casos em que há intensa redução da taxa de filtração glomerular) e administração de diuréticos de alça que, além de controlarem os níveis tensionais, fornecem rápida diurese. O diurético de escolha é a furosemida na dose de 1 mg/kg e dose máxima de 40 mg/d. Infreqüentemente, os pacientes têm encefalopatia hipertensiva por

hipertensão grave, por isso eles devem ser tratados imediatamente para reduzir a pressão arterial. O nifedipino oral é eficaz, enquanto os inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser utilizados com precaução devido ao risco de hipercalcemia. Em pacientes com injúria renal aguda, diálise pode ser necessária.

Não há benefício na utilização de corticoterapia, e menos de 5% dos casos podem evoluir para GN rapidamente progressiva. A antibioticoterapia para tratamento da infecção estreptocócica não previne o surgimento da GNPE, por isso não deve ser usada de forma profilática, como na febre reumática, sendo reservada apenas para os casos que apresentem infecção estreptocócica ativa. O objetivo da terapia antimicrobiana para a erradicação do *Streptococcus* do grupo A é reduzir:

- a) A duração e gravidade dos sinais e sintomas clínicos, incluindo complicações supurativas;
- b) A incidência de complicações não supurativas (por exemplo: febre reumática aguda);
- c) A transmissão dos contatos, reduzindo a infectividade.

A antibioticoterapia para tratamento da infecção estreptocócica não previne o surgimento da glomerulonefrite pós-estreptocócica, por isso não deve ser usada de forma profilática, sendo reservada apenas para os casos que apresentem infecção estreptocócica ativa.

A Sociedade Brasileira de Pediatria menciona que, na presença de GNPE, indica-se a erradicação do estreptococo, para interromper a transmissão do agente. Pode ser feito com o uso de penicilina benzatina ou eritromicina (nos alérgicos, a penicilina). A biópsia renal não deve ser realizada em todos os casos de GNPE, só naqueles com aspectos atípicos, em que sujam outras doenças que não a GNPE. As indicações de biópsia renal estão resumidas no Quadro 13.4.

Quadro 13.4 - Indicações de biópsia renal na

Idade < 2 ou > 12 anos

Oligúria por mais de 1 semana

Hematúria macroscópica por mais de 3 semanas

Hipertensão arterial por mais de 3 semanas

Hipocomplementenemia por mais de 8 semanas

Proteinúria nefrótica (> 3,5 g/1,73 m²/24 horas) por mais de 8 semanas

Proteinúria não nefrótica por mais de 6 meses

Hematúria microscópica por mais de 2 anos

Evidências clínicas ou sorológicas de doenças sistêmicas

Evidência clínica de GN rapidamente progressiva

A microscopia óptica mostra glomerulonefrite proliferativa difusa com proliferação endocapilar e inúmeros neutrófilos, enquanto na imunofluorescência há depósito granular grosseiro de C3, IgG e IgM junto à parede capilar e ao mesângio.

Outra complicação da GNPE, porém extremamente rara, é a leucoencefalopatia posterior reversível, que pode ser evidenciada nas áreas parieto-occipitais da ressonância nuclear magnética de alguns pacientes com complicações neurológicas graves. Os sintomas iniciais compreendem cefaleia, diminuição do nível de consciência, crises epiléticas e distúrbios visuais. A sintomatologia regride completamente se corrigida a tempo, antes de as causas

determinantes aparecerem. Caso contrário, instalam-se danos irreversíveis, como cegueira cortical e morte.

13.1.4.2 Glomerulonefrite aguda infecciosa, não pós-estreptocócica

A GN aguda infecciosa é uma GN mediada por imunocomplexos. Diversos outros agentes infecciosos, além do *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A, podem estar relacionados a seu desenvolvimento, os quais incluem agentes causadores de infecções bacterianas, vírus e parasitas. As infecções bacterianas mais comumente relacionadas são as prolongadas, como endocardite bacteriana, abscessos viscerais, empiemas cavitários e osteomielite. No caso da endocardite, diversas bactérias podem estar envolvidas no desenvolvimento da GN, sendo as mais comuns *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* e *Staphylococcus epidermidis*. A GN associada a estafilococos é incomum e ocorre principalmente em pacientes de meia-idade ou idosos.

O diagnóstico baseia-se na presença de manifestações extrarrenais da infecção crônica, como sinais de embolia séptica periférica na endocardite bacteriana. Há sintomas sistêmicos como febre, emagrecimento, artralgias e anemia. Clinicamente, a GN aguda pós-infecciosa se manifesta com síndrome nefrítica aguda associada à hipocomplementenemia (consumo de C3 e de C4).

Os achados histológicos desta GN são semelhantes aos da GNPE ou GNMP: hiper celularidade e depósitos imunes na parede capilar glomerular. É rara a formação difusa de crescentes.

O controle da infecção, na maioria das vezes, acarreta resolução rápida do quadro, com retorno da função renal à linha de base ou próximo a ela.

13.2 GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

13.2.1 Introdução

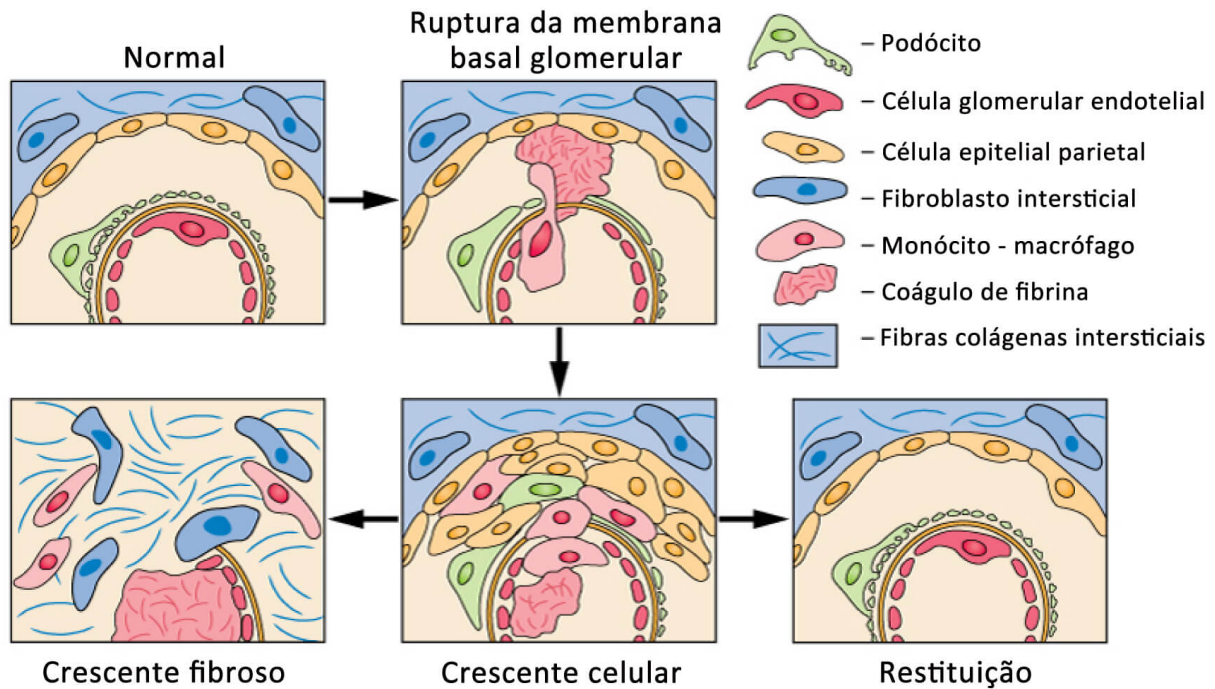
A glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva (GNRP) é definida como uma síndrome clínica na qual a injúria glomerular é tão aguda e grave que a função renal se deteriora rapidamente, em dias a poucas semanas. Pode apresentar-se como síndrome nefrítica que não é autolimitada, mas que progride rapidamente para insuficiência renal avançada, ou como rápida deterioração da função renal em pacientes em investigação para doenças sistêmicas, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Histologicamente, a GNRP apresenta alterações compatíveis com a GN crescêntica, ou seja, extensa formação de crescentes extracapilares – em > 50% dos glomérulos. A formação de crescente parece representar uma resposta inespecífica à lesão grave na parede capilar glomerular (Figura 13.1).

O termo GN rapidamente progressiva é, portanto, frequentemente usado para descrever a deterioração aguda da função renal em associação com nefrite crescente.

#IMPORTANTE

A palavra-chave da GNRP é a presença de crescentes extracapilares (> 50% dos glomérulos) ao exame histológico.

Figura 13.1 - Formação de crescentes glomerulares



Portanto, existe correlação clínica entre número de crescentes e gravidade da doença. Assim, doenças com mais de 80% de crescentes se exteriorizam, geralmente, por insuficiência renal dialítica.

A GNRP também cursa com intensa inflamação e proliferação tanto de células do próprio glomérulo quanto de células inflamatórias infiltrantes extraglomerulares.

Figura 13.2 - Glomerulonefrite crescêntica: microscopia óptica evidenciando crescente celular extracapilar circunferencial (setas) e comprimindo o tufo glomerular no centro do glomérulo

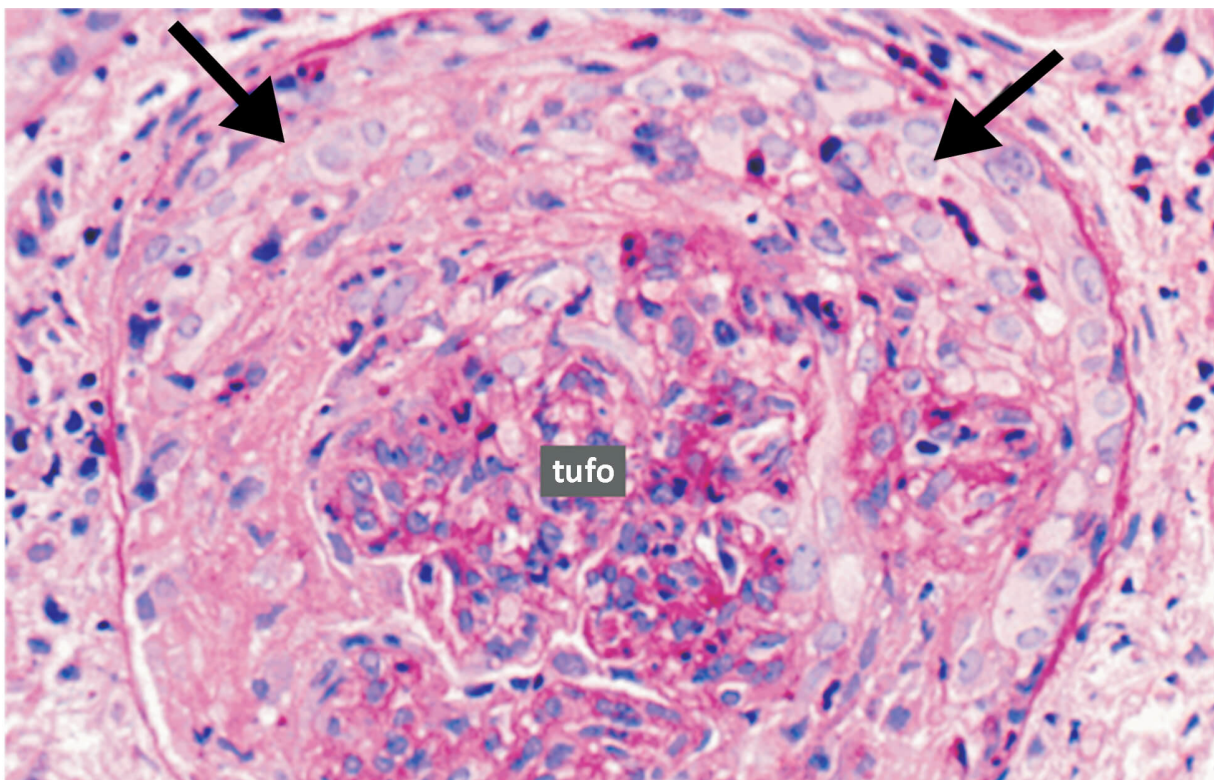
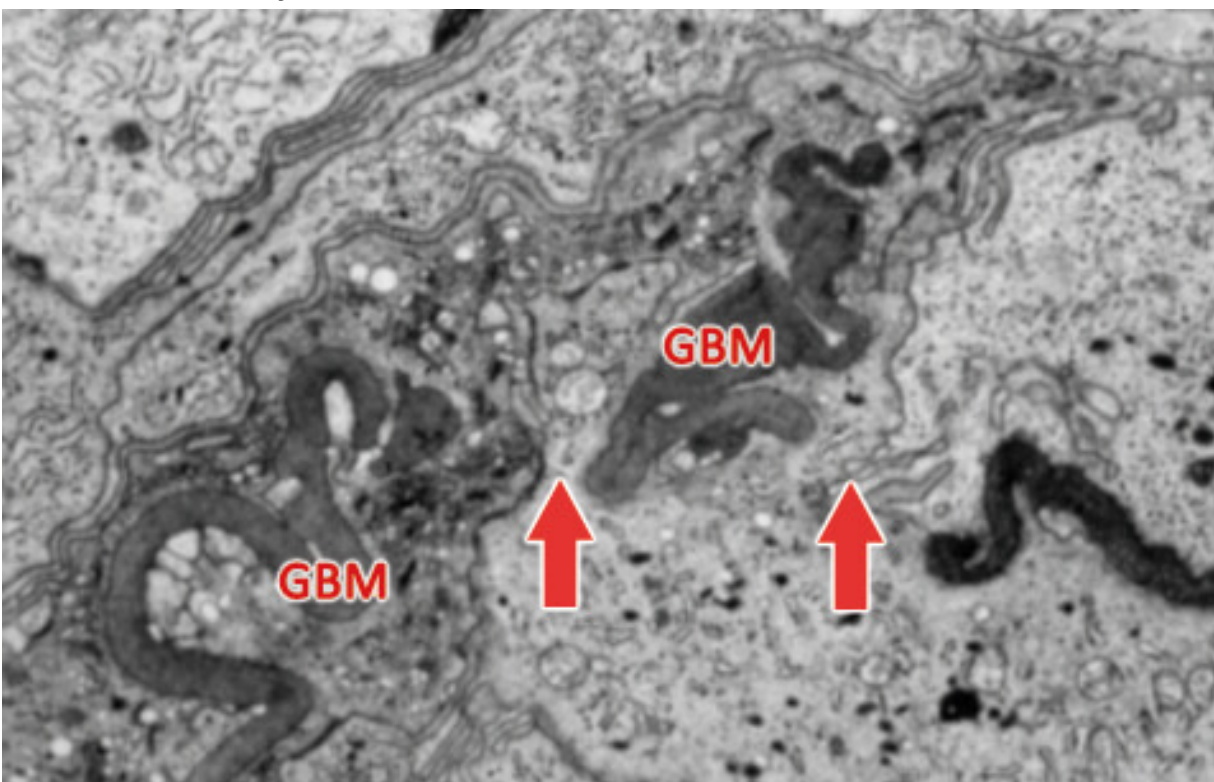


Figura 13.3 - Microscopia eletrônica na glomerulonefrite rapidamente progressiva mostrando fibrina e elementos celulares prestes a entrarem no espaço de Bowman e darem início à formação crescente



A GNRP pode ser primária ou secundária à doença sistêmica. De acordo com o mecanismo da lesão, pode ser dividida em 3 tipos. O Quadro 13.5 sumariza e classifica as doenças.

Quadro 13.5 - Classificação

Tipo I	Associada aos anticorpos anti-MBG (Membrana Basal Glomerular)
Tipo II	Mediada por imunocomplexos (na maioria dos casos, os achados sorológicos e histológicos apontam para doença subjacente, como depósito mesangial na nefropatia por IgA, anticorpos antiestreptocócicos e depósitos subepiteliais na GN pós-infecciosa, anticorpos antinucleares, detectados pela imunofluorescência de IgG, IgA, IgM, C3 e C1q, depósitos mesangiais e subendoteliais na nefrite lúpica, e crioglobulinas circulantes e “trombos” intraluminais em crioglobulinemia mista)

São 3 os grupos mais frequentes de doenças que se apresentam como GNRP: GN antimembrana basal glomerular (anti-MBG), GN de imunocomplexos e GN relacionada ao ANCA.

A tipo 1, ou GNRP anti-MBG, forma relacionada ao anticorpo anti-MBG, apresenta-se como doença de Goodpasture ou sem sinais de comprometimento pulmonar. As doenças de imunocomplexos ou tipo 2 mais comumente encontradas são nefrite lúpica, crioglobulinemia (a forma mais comum, secundária ao vírus da hepatite C), GN pós-infecciosa e nefropatia da IgA. As formas relacionadas ao ANCA, tipo 3, ou GNRP pauci-imune, apresentam-se com manifestações sistêmicas de poliangiite granulomatosa, poliangiite microscópica e granulomatose eosinofílica com poliangiite, ou com manifestação exclusivamente renal; recebem essa denominação pela ausência de imunoglobulinas na imunofluorescência da biópsia renal (Quadro 13.6).

Um achado que pode ser marcante na GNRP é o acometimento pulmonar, não só com infiltrados e nódulos, mas também com hemorragia alveolar, o que caracteriza a síndrome pulmão-rim (Quadro 13.7). Isso ocorre devido à presença de anticorpos dirigidos contra as membranas alveolares.

#IMPORTANTE

As doenças mais relacionadas à síndrome pulmão-rim são poliangiite microscópica, poliangiite granulomatosa, síndrome de Goodpasture e lúpus eritematoso sistêmico.

Quadro 13.6 - Doenças glomerulares que se apresentam como glomerulonefrite rapidamente progressiva

Doenças	Manifestações	Exames sorológicos
Síndrome de Goodpasture	Hemorragia pulmonar	Anticorpo anti-MBG (ocasionalmente anticorpo anticitoplasma de neutrófilo – ANCA – presente)
Vasculites	Poliangiite granulomatosa	Acometimento do trato respiratório superior e inferior ANCA citoplasmático
	Poliangiite microscópica	Acometimento sistêmico ANCA perinuclear
	GRRP pauci-imune	Somente acometimento renal ANCA perinuclear
Doenças autoimunes	LES	Anticorpo antinuclear, anticorpo anti-DNA de cadeia dupla, C3 ↓, C4 ↓
	GN pós-infecção estreptocócica	Faringite, impetigo Exame de sangue ASLO, anticorpo antiestreptolisina C3 ↓, C4 normal
	Nefropatia por IgA Vasculite por IgA	Púrpura palpável + artrite + dor abdominal IgA sérico ↑ (30%) C3 e C4 normais
Endocardite	Sopro cardíaco; outros sintomas de bacteriemia	Hemocultura ANCA (ocasionalmente) C3 ↓, C4 normal

Quadro 13.7 - Causas da síndrome pulmão-rim

Doenças	Marcadores
Síndrome de Goodpasture	Anticorpos anti-MBG
Poliangiite granulomatosa	Anticorpo antiproteinase 3 (c-ANCA)
Poliangiite microscópica	Anticorpo antimieloperoxidase (p-ANCA)
LES	Complemento consumido, anti-DNA dupla fita
Vasculite por IgA	Aumento de IgA sérica (30 a 50% apenas)
Pulmão “urêmico”	Síndrome urêmica e aumento de ureia e creatinina
Trombose de veia renal e embolia	Tomografia helicoidal de tórax ou angiorressonância
Doenças infecciosas	Quadro clínico, exames laboratoriais, sorologias e culturas

13.2.1.1 Apresentação clínica

Os sintomas são de início abrupto geralmente acompanhados de hematúria macroscópica, diminuição da produção de urina e edema. Mais comumente, no entanto, a GNRP tem início insidioso, com os sintomas iniciais como fadiga ou edema.

A insuficiência renal está presente no momento do diagnóstico, em quase todos os casos, com a concentração de creatinina no plasma muitas vezes superior a 3 mg/dL. O exame de urina geralmente revela hematúria dismórfica e grau variável de proteinúria. A síndrome nefrótica é incomum, e alguns pacientes não têm hematúria.

Queixas sistêmicas, incluindo a participação de órgãos extrarrenais, são comuns em pacientes com GNRP pauci-imune.

Os pacientes com doença de anticorpo anti-MBG também podem ter hemorragia pulmonar e hemoptise devido aos anticorpos dirigidos contra as membranas basais alveolares.

O paciente com GNRP apresenta hematuria macroscópica, oligúria, por vezes anúria, insuficiência renal e proteinúria variável.

13.2.2 Causas

13.2.2.1 Glomerulonefrite anti-MBG e síndrome de Goodpasture

A doença anti-MBG é de mau prognóstico associada à presença do anticorpo anti-MBG, que frequentemente está associada à GNRP (tipo I). Em cerca de 50 a 70% dos casos, é acompanhada de envolvimento vasculítico pulmonar, frequentemente associado à hemorragia alveolar (síndrome de Goodpasture). Apresenta marcador sorológico, o anticorpo anti-MBG. Seu surgimento pode estar relacionado à história de tabagismo, infecção respiratória recente ou exposição a hidrocarbonetos voláteis. A síndrome de Goodpasture pode ocorrer em todas as idades, mas acomete preferencialmente homens jovens (de 5 a 40 anos), com picos na terceira e na sexta década de vida, e relação homem-mulher de 6:1. A hemorragia alveolar geralmente precede a GN por semanas a meses. Os raios X de tórax costumam mostrar infiltrado alveolar bilateral, mais bem visualizada à tomografia computadorizada, a qual corresponde à hemorragia alveolar generalizada. O diagnóstico diferencial da síndrome de Goodpasture deve ser feito com outras causas de síndrome pulmão-rim (hemoptise + GN), como poliangiite granulomatosa e leptospirose.

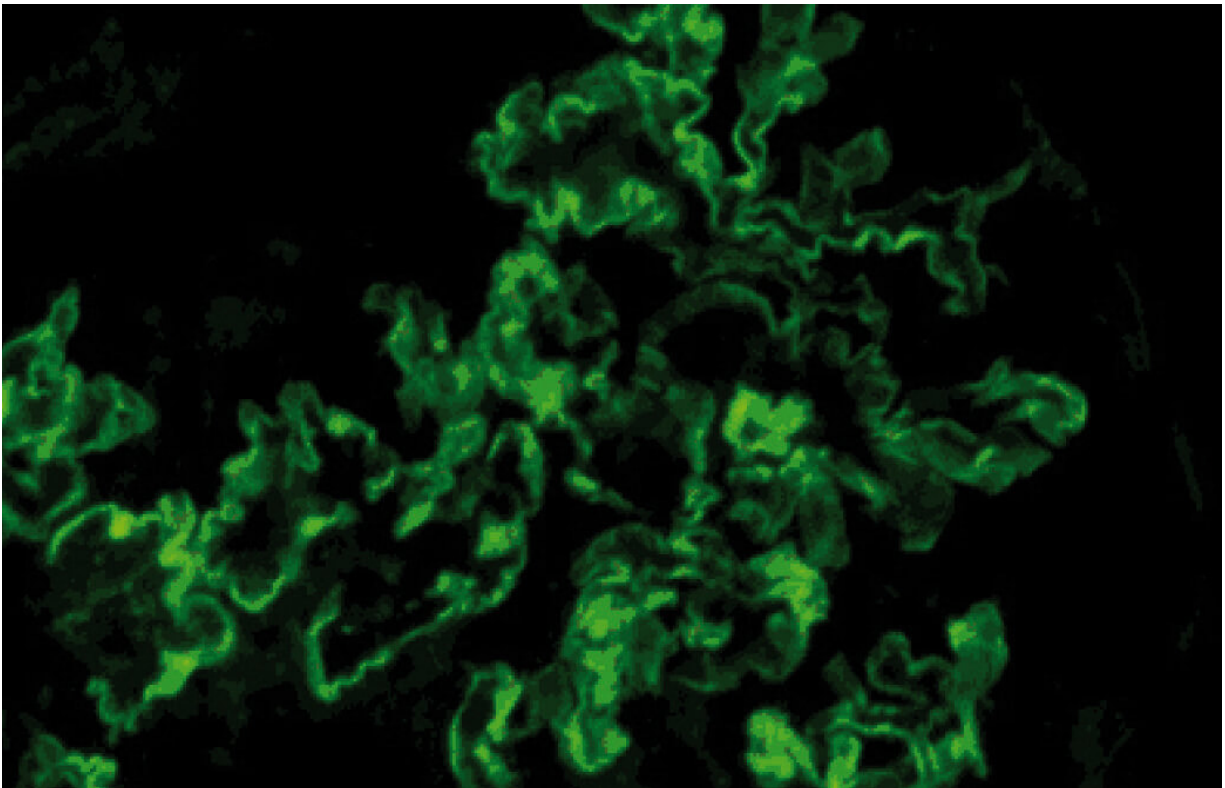
Na síndrome de Goodpasture, há hemorragia alveolar (hemoptise) associada à GN, que acomete preferencialmente homens jovens.

A GN anti-MBG (não associada à síndrome de Goodpasture) apresenta-se na faixa etária mais tardia e com GN mais heterogênea

entre os sexos que a síndrome de Goodpasture. O envolvimento renal é idêntico ao da síndrome de Goodpasture.

A histopatologia renal tem como característica a deposição linear de imunoglobulinas na MBG, geralmente da classe IgG (associada a IgA e IgM em 10 a 15% dos casos), evidenciada na imunofluorescência (Figura 13.4), comumente relacionada a crescentes extracapilares em mais de 50% dos glomérulos (GN crescêntica). A pesquisa do anticorpo anti-MBG no soro é positiva em mais de 90% dos casos, por isso é uma importante ferramenta diagnóstica.

Figura 13.4 - Imunofluorescência mostrando deposição linear de IgG na membrana basal glomerular, característica da doença antimembrana basal glomerular



Convém lembrar que o diagnóstico da GN anti-MBG é realizado com a pesquisa de anticorpo anti-MBG e biópsia renal (em alguns casos).

O tratamento da síndrome, principalmente em casos com hemorragia alveolar e perda de função renal, deve ser precoce e agressivo e inclui pulsoterapia com metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias, seguida de prednisona, 1 mg/kg/d, associada à ciclofosfamida (2 a 3 mg/kg/d VO ou em pulsos mensais de 0,5 a 0,75 g/m² IV) por 6 meses, associado ou não à plasmaférese. Após essa fase de indução, inicia-se a terapia de manutenção com prednisona 20 a 30 mg/d e azatioprina 2 mg/kg/d, de 6 a 12 meses. A plasmaférese é utilizada para remover os anticorpos anti-MBG e mediadores inflamatórios, enquanto os agentes imunossupressores minimizam a formação de anticorpos adicionais. O tratamento deve ter início precoce, pois, quando o paciente já está em diálise ou com creatinina maior que 6 mg/dL, o prognóstico é ruim.

O tratamento da GN anti-MBG envolve pulsoterapia de metilprednisolona 0,5 a 1 g/d, por 3 dias; após, prednisona 1 mg/kg/d + ciclofosfamida 2 a 3 mg/kg/d VO por 6 meses. Após indução, manutenção com prednisona 20 a 30 mg/d e azatioprina, 2mg/kg/d, de 6 a 12 meses. A plasmaférese é utilizada para remover os anticorpos anti-MBG e mediadores inflamatórios.

A sobrevida em 1 ano é de 75 a 80%, e 40% dos pacientes recuperam a função renal. A recuperação é mais frequente em pacientes que se apresentam no diagnóstico com creatinina menor do que 6 mg/dL; porém, se valores superiores a esse e oligúria associada, a recuperação da função renal é infrequente. O transplante é uma opção, mas só deve ser realizado após 6 meses dos títulos dos autoanticorpos se tornarem indetectáveis.

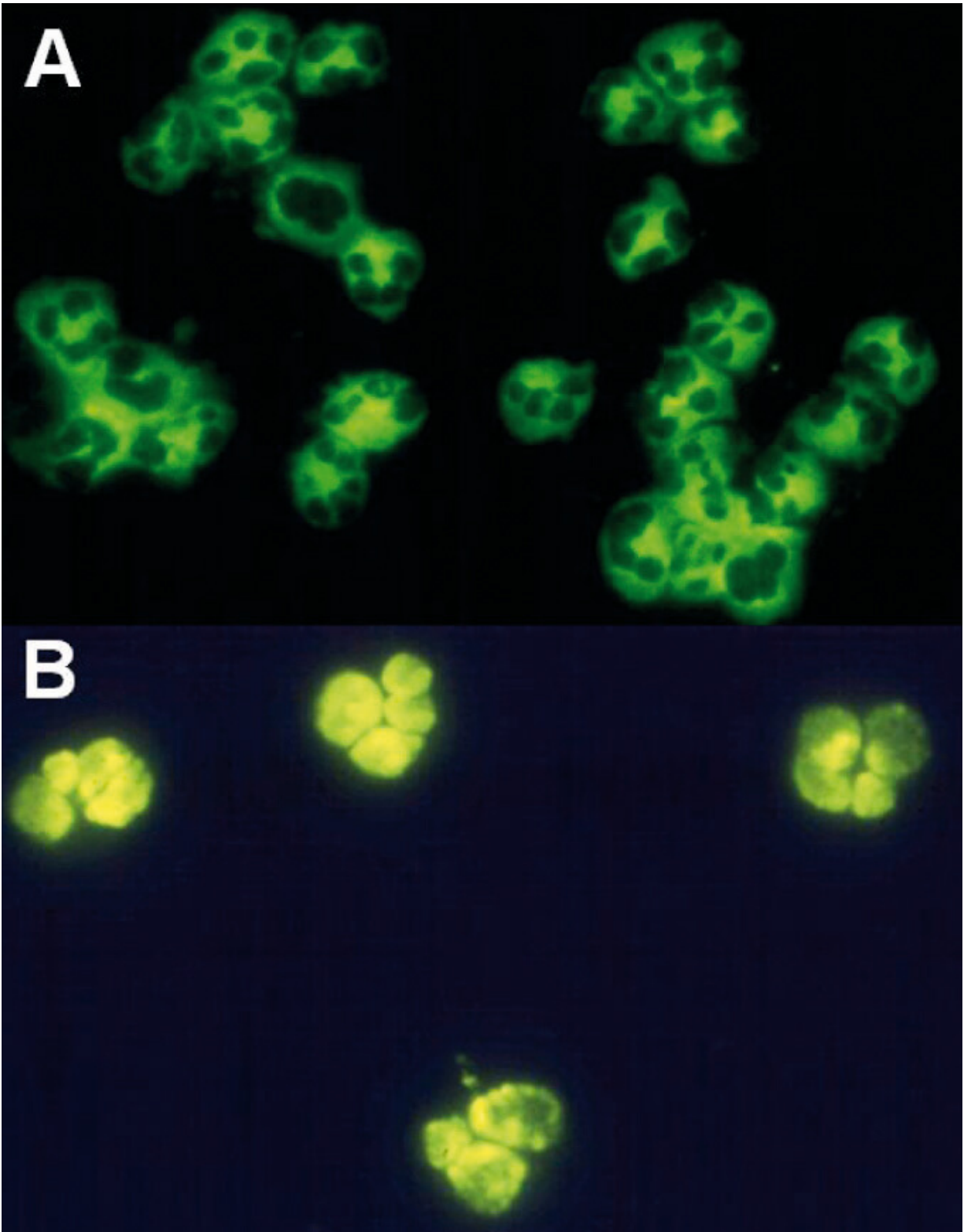
13.2.2.2 Glomerulonefrite pauci-imune (ANCA positivo) e vasculites relacionadas ao ANCA

As GNs pauci-ímmes (ANCA-relacionadas) correspondem a cerca de 60% das GNRPs, se consideradas todas as idades. Nos idosos, são a forma mais comum de GNRP e, em aproximadamente 75% dos casos, apresentam evidência de vasculites (poliangiite granulomatosa, poliangiite microscópica ou granulomatose eosinofílica com poliangiite), muitas vezes com o envolvimento de

vias aéreas inferiores e superiores, entre outras manifestações. Na GN pauci-imune, não há ativação nem consumo de complemento, por isso os níveis de complemento sérico são normais (Figura 13.5). A doença pode ser limitada ao rim (GNRP idiopática) ou decorrer de doença inflamatória sistêmica (poliangiite granulomatosa, granulomatose eosinofílica com poliangiite ou poliangiite microscópica). Cerca de 90% das vasculites pauci-ímmunes apresentam ANCA positivo, sendo que o c-ANCA (antiproteínase 3) é mais comum na poliangiite granulomatosa, e o p-ANCA (antimieloperoxidase) na poliangiite microscópica e na doença de granulomatose eosinofílica com poliangiite. Imunofluorescência negativa ou pobre é um traço característico.

As GNs pauci-ímmunes representam 75% dos casos de GNRP em idosos.

Figura 13.5 - ANCA



Legenda: (A) c-ANCA (c = citoplasmático) e (B) p-ANCA (p = perinuclear).

As vasculites ANCA-relacionadas são a principal causa da síndrome pulmão-rim. O acometimento renal ocorre na maioria dos pacientes

e se apresenta clinicamente como síndrome nefrítica clássica com sedimento urinário rico (hematúria dismórfica e/ou cilindrúria hemática e proteinúria). A distinção entre os diversos tipos de vasculite relacionada ao ANCA só é possível quando estão presentes outros sintomas característicos dela.

A biópsia renal revela GN proliferativa difusa ou focal com áreas de necrose fibrinoide glomerular e crescentes em mais de 50% dos glomérulos (GN necrosante crescêntica). A imunofluorescência caracteristicamente não revela nenhum depósito imune, por isso são chamadas GNs pauci-ímmunes.

A seguir, serão detalhadas as vasculites relacionadas ao ANCA, com destaque para as suas características peculiares.

a) Poliangiíte granulomatosa

Antes denominada como granulomatose de Wegener, é caracterizada por vasculite granulomatosa de vasos de médio e pequeno calibres, que envolve preferencialmente o trato respiratório superior e inferior e os rins. Tipicamente causa inflamação granulomatosa dos tratos respiratórios superior e inferior e GN pauci-ímmune necrosante nos rins. É mais comum na raça branca, em torno de 40 anos, sem preferência entre os sexos. Está geralmente associada à positividade do c-ANCA ou antiproteinase 3 (Figura 13.5 – A). Esse anticorpo apresenta positividade de 97% durante a atividade da doença e valores próximos a 70% quando fora da atividade. Os sintomas de vias aéreas superiores mais comuns são rinorreia, descarga nasal purulenta/sanguinolenta, úlceras orais ou nasais, sinusopatia e, com menos frequência, doença destrutiva do trato respiratório superior (como nariz “em sela”). O acometimento pulmonar é variável, incluindo nódulos pulmonares (que podem cavar), hemoptise (por hemorragia alveolar, lesões necróticas ou doença endobrônquica), tosse, dispneia, consolidação pulmonar e/ou derrame pleural. O envolvimento renal é comum e geralmente se dá na forma de síndrome nefrítica, com sedimento urinário ativo (hematúria

dismórfica, cilindros hemáticos) e graus variáveis de insuficiência renal, podendo cursar com GNRP.

A doença apresenta os seguintes critérios diagnósticos:

1. Inflamação nasal ou oral (úlceras orais ou descarga purulenta ou sanguinolenta);
2. Radiografia alterada com nódulos, infiltrados fixos e cavidades;
3. Sedimento urinário alterado, com hematúria microscópica com ou sem cilindros hemáticos;
4. Inflamação granulomatosa em biópsia de artéria ou de área perivascular.

O diagnóstico da poliangiite granulomatosa é feito com c-ANCA positivo, associado a sintomas de vias aéreas superiores (inflamação nasal ou oral, como úlceras) e pulmonares (nódulos, hemoptise, tosse, dispneia, derrame pleural), além do envolvimento renal (síndrome nefrítica, com sedimento urinário ativo – hematúria dismórfica, cilindros hemáticos).

b) Poliangiite microscópica

Vasculite de vasos de pequeno e médio calibres envolve, preferencialmente, os glomérulos e os capilares pulmonares. Não é uma doença granulomatosa como a poliangiite granulomatosa. É mais comum entre adultos com idade em torno de 50 anos e tem ligeiro predomínio no sexo masculino. Também é causa frequente da síndrome pulmão-rim. Além da lesão renal e do acometimento pulmonar (hemoptise), podem ocorrer, com menos frequência, lesões cutâneas por venulite leucocitoclástica (púrpura palpável, lesões hemorrágicas, úlceras, nódulos subcutâneos) e mononeurite múltipla. Ao contrário da granulomatose de Wegener, nesta não são acometidas as vias aéreas superiores.

O acometimento renal, de forma semelhante à poliangiite granulomatosa, consiste em GN crescêntica necrosante, geralmente associada à GNRP. O ANCA é positivo na maioria dos casos (70%), sendo p-ANCA ou antimieloperoxidase mais frequentes (Figura 13.5 – B).

Na poliangiite microscópica, há lesão renal e acometimento pulmonar (hemoptise) e, com menor frequência, lesões cutâneas por venulite leucocitoclástica (púrpura palpável, lesões hemorrágicas, úlceras, nódulos subcutâneos) e mononeurite múltipla, além de p-ANCA positivo.

Quadro 13.8 - Principais manifestações clínicas

Órgãos	Manifestações clínicas
Constitucional	Emagrecimento, febre, anorexia
Cabeça	Rinite, úlceras orais, púrpura em palatino, esclerite e uveíte
Pulmões	Capilarite pulmonar, hemorragia alveolar, infiltrado não específico, fibrose pulmonar, derrame pleural
Trato gastrointestinal	Vasculite mesentérica, aneurisma mesentérico
Rins	GNs
Pele	Púrpura palpável, úlceras, lesões vesicobolhosas
Articulações	Poli ou oligoartrite migratória, artralguas
Nervos periféricos	Mononeurites multiplex sensitivas ou motoras
Sistema nervoso central	Vasculite central

Fonte: MedicinaNET.

c) Granulomatose eosinofílica com poliangiite

Na granulomatose eosinofílica com poliangiite, há história prévia de asma e broncoespasmo, além de eosinofilia no sangue periférico.

A granulomatose eosinofílica com poliangiite, antes conhecida como síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite de vasos de médio e

pequeno calibre, habitualmente associada à granulomatose vascular e extravascular. Nela são formados granulomas e há infiltração eosinofílica tecidual. Classicamente, envolve as artérias pulmonares e cutâneas, mas pode ser generalizada. Além disso, geralmente há história prévia de asma e broncoespasmo, às vezes grave, e a presença de eosinofilia em sangue periférico é um achado característico. O rim é acometido em só 30% dos casos, e, além da GN necrosante, há infiltração renal por eosinófilos, causando nefrite intersticial. Cerca de 70 a 75% dos casos apresentam positividade para o ANCA, na maioria dos casos p-ANCA. A função renal, ao contrário das outras vasculites ANCA-relacionadas, costuma estar preservada. O tratamento das vasculites ANCA-relacionadas deve ser agressivo, com pulsoterapia com metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias, e, depois, prednisona, 60 a 80 mg/d e ciclofosfamida, 2 mg/kg VO ou em pulsos mensais de 0,5 a 1 g/m² de área corpórea. A plasmaférese pode ser realizada se há hemorragia alveolar concomitante.

13.2.2.3 Glomerulonefrite rapidamente progressiva por imunocomplexos

A GNRP por imunocomplexos é responsável por boa parte dos casos de GNRP e pode ser idiopática quando a natureza dos imunocomplexos não está relacionada a nenhuma doença específica, o que é raro. As causas mais comuns de GNRP são GNPE, GN pós-infecciosa, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatia de IgA, GN membranoproliferativa, nefrite lúpica e crioglobulinemia mista.

Na maior parte dos casos, achados sorológicos e histológicos sugerem a etiologia de base; por exemplo, depósitos mesangiais de IgA na imunofluorescência nos casos de nefropatia por IgA; anticorpos antiestreptocócicos positivos e depósitos subepiteliais de imunocomplexos e depósitos eletrodensos, ao longo da MBG, lembrando *humps* de camelos na GNPE; FAN positivo e depósitos subendoteliais de imunocomplexos na nefrite lúpica; e crioglobulinas circulantes e trombos intraluminais na crioglobulinemia mista.

A microscopia óptica mostra GN crescêntica, e a imunofluorescência evidencia depósito de imunocomplexos, variável com a causa-base.

O quadro clínico é de GNRP, porém há caracteristicamente queda do complemento (C3 e CH50). O anticorpo anti-MBG e o ANCA são, em geral, negativos. O tratamento vai depender da causa-base.

Quais são os **achados** característicos na **urina** do paciente com **nefrite**?

A síndrome nefrítica aguda clássica caracteriza-se pelo surgimento agudo de hematuria, proteinúria não nefrótica ($< 3,5\text{g}/1,73\text{m}^2/24$ horas), edema e hipertensão arterial, geralmente acompanhados de oligúria. Nela, a hematuria é glomerular, com dismorfismo eritrocitário (acantócitos) e cilindros hemáticos no sedimento urinário. Suas principais complicações são hipertensão, sobrecarga de volume, hipercalemia e acidose metabólica, e suas causas podem ser divididas em: mediada por imunocomplexo (como glomerulonefrite pós-infecciosa, nefropatia por IgA ou nefrite lúpica), induzida por anticorpo (como doença antimembrana basal glomerular) e pauci-imune (como vasculites ANCA-associadas). Seu principal representante é a glomerulonefrite pós-estreptocócica associada aos estreptococos do grupo. O diagnóstico ocorre com a história clínica de infecção de orofaringe ou pele, somada a quadro nefrítico, com complemento (C3 e CH50) consumido, além de ASLO/anti-DNAse B positivos. A microscopia óptica mostra glomerulonefrite proliferativa difusa com proliferação endocapilar e inúmeros neutrófilos, enquanto na imunofluorescência há depósito granular grosseiro de C3, IgG e IgM, junto à parede capilar e ao mesângio. O tratamento é de suporte, com manejo sintomático da hipertensão, retenção de fluidos, e menos de 5% dos casos de insuficiência renal podem evoluir com glomerulonefrite rapidamente progressiva.

Como a **glomerulonefrite** rapidamente **progressiva** se apresenta e quais são suas **causas** mais **comuns**?

Já a glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é definida como uma síndrome na qual a injúria glomerular é tão aguda e grave que a função renal se deteriora em dias a poucas semanas. Nela, a principal característica é a presença de crescentes extracapilares (> 50%) ao exame histológico. São 3 os grupos mais frequentes que se apresentam como GNRP: anti-Membrana Basal Glomerular (anti-MBG), de imunocomplexos e relacionada a ANCA. O paciente apresenta hematúria macroscópica, oligúria ou até mesmo anúria, insuficiência renal e proteinúria variável. O diagnóstico da glomerulonefrite (GN) anti-MBG é realizado com a pesquisa de anticorpo anti-MBG e biópsia renal (em alguns casos). Na poliangiíte granulomatosa, antes denominada granulomatose de Wegener, há sintomas de vias aéreas superiores (inflamações nasal ou oral, como úlceras), pulmonares (nódulos, hemoptise, tosse, dispneia, derrame pleural), além de envolvimento renal (síndrome nefrítica, com sedimento urinário ativo – hematúria dismórfica, cilindros hemáticos) e c-ANCA positivo. Na poliangiíte microscópica, há lesão renal e acometimento pulmonar (hemoptise) e, com menor frequência, lesões cutâneas por venulite leucocitoclástica (púrpura palpável, lesões hemorrágicas, úlceras, nódulos subcutâneos) e mononeurite múltipla, além de p-ANCA positivo. E, na granulomatose eosinofílica com poliangiíte, antes conhecida como síndrome de Churg-Strauss, há história

prévia de asma e broncoespasmo, além de eosinofilia em sangue periférico associado a vasculite necrosante sistêmica.

HEMATÚRIA E PROTEINÚRIA ISOLADAS

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

14

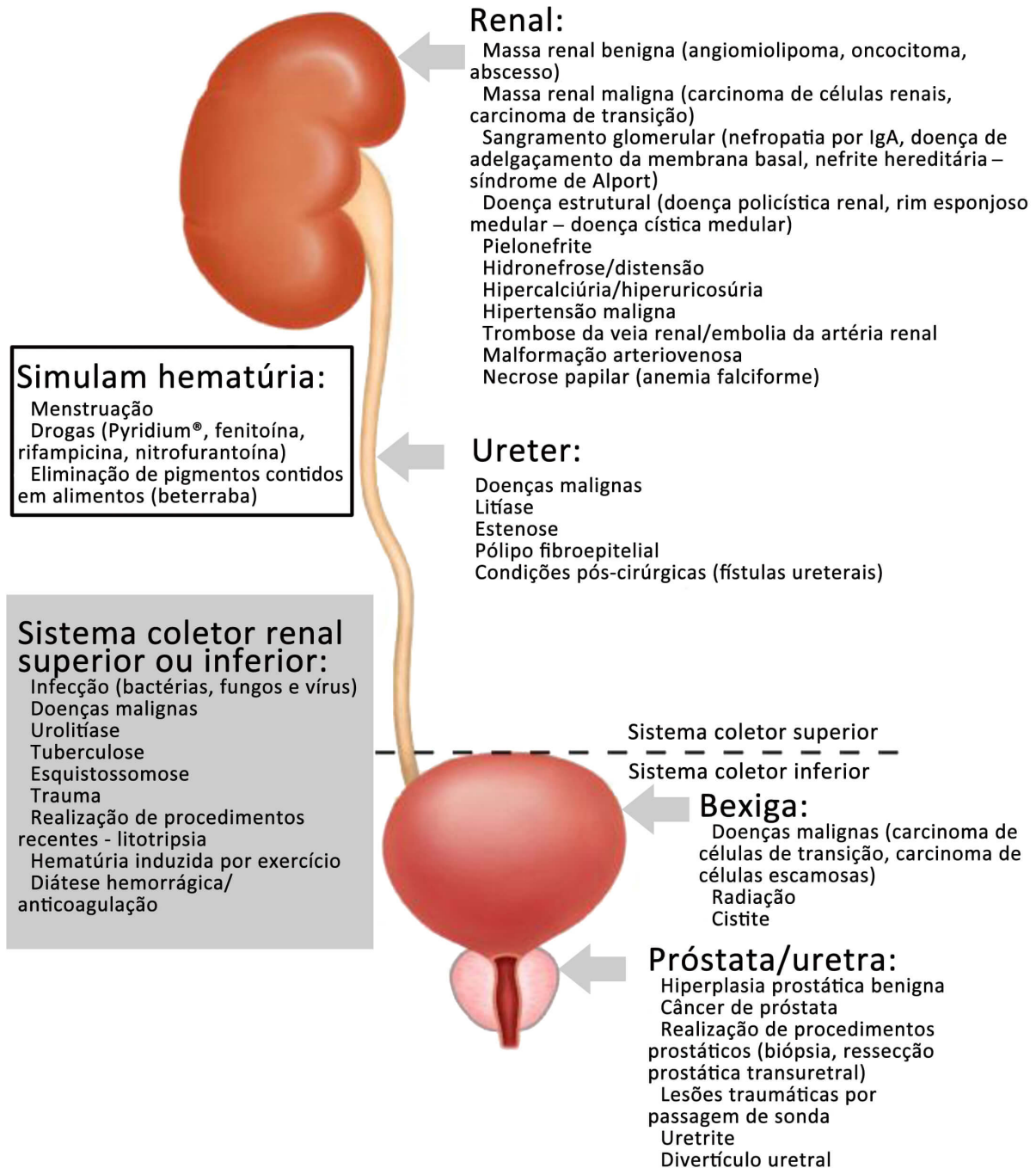
É comum hematúria e proteinúria isoladas?

14.1 HEMATÚRIA ISOLADA

Diante de um paciente com hematúria, é importante diferenciar se a origem é urológica ou glomerular. As causas urológicas são responsáveis pela maior parte dos casos de hematúria e incluem nefrolitíase, infecção do trato urinário baixo (cistite, uretrite e prostatite), tumores e trauma. A hematúria de origem nas vias urinárias (pelve renal, bexiga, uretra) apresenta coloração vermelho-viva e coágulos. A hematúria de origem glomerular tem características peculiares: coloração amarronzada (ou “de coca-cola”) da urina e ausência de formação de coágulos. Essas características a distinguem da hematúria de origem urológica. As causas de hematúria urológica não fazem parte do objetivo deste capítulo, e as principais causas glomerulares de hematúria isolada serão detalhadas a seguir.

Convém lembrar que hematúria glomerular apresenta urina de coloração amarronzada (“de coca-cola”), sem a formação de coágulos, com a presença de dismorfismo eritrocitário ou cilindros hemáticos e proteinúria ≥ 500 mg/dia.

Figura 14.1 - Causas gerais de hematúria



14.1.1 Nefropatia por IgA (doença de Berger)

#IMPORTANTE

A nefropatia por IgA é a forma mais frequente de glomerulonefrite idiopática no mundo e varia de casos leves a formas graves, com evolução para insuficiência renal crônica, responsável por cerca de 10% dos pacientes em diálise.

No Brasil, é a terceira mais frequente das glomerulopatias primárias diagnosticadas por biópsia renal, correspondendo a cerca de 20% dos casos; no entanto, provavelmente, é muito mais habitual no país, tendo em vista que casos leves de hematúria isolada não são submetidos à biópsia renal.

#IMPORTANTE

A nefropatia por IgA é a principal responsável pelos casos de hematúria macroscópica de origem glomerular.

Pode acometer qualquer idade, mas é mais comum entre a segunda e a terceira década de vida e no sexo masculino (2:1). Acomete, preferencialmente, brancos e asiáticos e é relativamente rara em negros. Manifestações de nefropatia por IgA são restritas ao rim. A deposição de IgA mesangial, que muitas vezes é clinicamente silenciosa, também pode ser observada com cirrose, doença celíaca e infecção pelo HIV (na qual também pode haver doença clinicamente aparente). Além disso, a nefropatia por IgA é raramente vista com outras doenças glomerulares, incluindo doença de lesão mínima e granulomatose com poliangiite (de Wegener). Também pode ser secundária: psoríase, síndrome de Reiter, doença de Crohn, dermatite herpetiforme, entre outras doenças.

#IMPORTANTE

Clinicamente, os pacientes podem manifestar apenas hematúria assintomática (detectada na urina tipo I) ou hematúria macroscópica com ou sem proteinúria.

A apresentação clínica mais comum (40 a 50% dos casos), forma clássica em crianças e jovens, é a hematúria macroscópica recorrente, com duração de 2 a 6 dias, algumas vezes associada à infecção de vias aéreas superiores e ao exercício físico. É importante notar que, no caso da nefropatia por IgA, o episódio de hematúria se dá de forma concomitante à infecção das vias aéreas superiores (amigdalite, faringites), e não 1 a 2 semanas após, como ocorre na glomerulonefrite pós-estreptocócica.

Na nefropatia por IgA, a hematúria ocorre concomitantemente à infecção no trato respiratório superior ou aos exercícios físicos, além de hipertensão e edema periférico serem raros (diferenciando-se da glomerulonefrite pós-estreptocócica). É a principal responsável pelos casos de hematúria macroscópica de origem glomerular.

Ao mesmo tempo que a nefropatia por IgA pode evoluir de forma benigna, outras vezes pode cursar com hipertensão, síndrome nefrítica e/ou nefrótica e perda progressiva de função renal, com evolução para doença renal terminal. Fatores que indicam pior prognóstico estão listados no Quadro 14.1.

Quadro 14.1 - Fatores que indicam pior prognóstico na nefropatia por IgA

Idade avançada ao início dos sintomas

Ausência de hematúria macroscópica

Hipertensão arterial

Proteinúria persistente e intensa (> 1.000 mg/dia)

Sexo masculino

Creatinina sérica elevada (> 2,5 mg/dL) ao diagnóstico

Biópsia com fibrose tubulointersticial, atrofia tubular, formação de crescentes, glomeruloesclerose e proliferação intensa

O diagnóstico é feito por biópsia renal, que mostra depósitos mesangiais de IgA à imunofluorescência. Pode haver, também, depósitos em alças capilares, além de expansão da matriz (lesões focais). É comum proliferação mesangial associada, acompanhada de quantidades menores ou traços de C3 (> 90% dos casos) e IgG. Raramente, pode haver a formação de crescentes extracapilares. No entanto, a biópsia renal só deve ser indicada aos casos de proteinúria > 1.000 mg/dia, síndrome nefrítica e insuficiência renal; os casos de hematúria isolada têm normalmente evolução benigna, por isso não devem ser submetidos à biópsia. Apenas 30 a 50% dos pacientes têm aumento sérico de IgA. O complemento sérico é caracteristicamente normal na nefropatia por IgA.

O tratamento, por sua vez, é de valor duvidoso.

O diagnóstico da nefropatia por IgA é realizado por biópsia renal (em casos mais graves), com depósitos mesangiais de IgA, presentes também em alças capilares; IgA sérica pode elevar-se em 50% dos casos, e o complemento sérico é normal.

A maioria dos pacientes não necessita de corticosteroides, porém aqueles com proteinúria > 0,5 g/dia podem ter benefícios com eles (prednisona 1 a 2 mg/kg). Em indivíduos com perda de função renal, óleo de peixe e, de forma mais comum, ciclofosfamida podem ser utilizados para o tratamento.

Quadro 14.2 - Características da nefropatia por IgA

É a forma mais frequente de glomerulonefrite idiopática no mundo e varia de casos leves a formas graves, com evolução para insuficiência renal crônica

É a principal responsável pelos casos de hematúria macroscópica de origem glomerular

Na microscopia óptica, observam-se proliferação mesangial e depósitos mesangiais de IgA na imunofluorescência

A apresentação clínica mais comum é a hematúria macroscópica recorrente

Não consome complemento

14.1.2 Doença de Alport

A doença de Alport é uma síndrome genética rara, de herança ligada ao X, que cursa com hematúria glomerular em crianças. Além da hematúria glomerular (com cilindros hemáticos e dismorfismo eritrocitário), pode cursar com surdez neurossensorial, anormalidades oftalmológicas (lenticone anterior) e insuficiência renal progressiva. É resultado de mutações em genes que codificam as cadeias alfa-3, alfa-4 e alfa-5 do colágeno tipo IV. A alteração histológica característica da síndrome é visualizada apenas por meio da microscopia eletrônica e consiste na separação da lâmina densa da membrana basal glomerular, produzindo aparência laminada. Não há tratamento específico para a síndrome atualmente. Em pacientes com doença de Alport e proteinúria evidente, a terapia de bloqueio da angiotensina reduz a taxa de excreção de proteínas e parece retardar a progressão da doença.

A doença de Alport possui herança ligada ao X, na qual o paciente apresenta hematuria glomerular com insuficiência renal progressiva, surdez neurossensorial e alterações oftalmológicas.

14.1.3 Doença do adelgaçamento da membrana basal

Trata-se de uma doença genética comum, de herança autossômica dominante e geralmente diagnosticada por exames de rotina em crianças. Manifesta-se, na maioria das vezes, como hematuria microscópica isolada, mas pode apresentar também proteinúria discreta. O prognóstico é excelente, e a biópsia renal normalmente não é indicada. Se a biópsia for realizada, a microscopia óptica será, em tese, normal, mas a microscopia eletrônica mostrará redução da espessura da membrana basal. Também não tem tratamento específico.

14.2 PROTEINÚRIA ISOLADA

A proteinúria isolada é definida como a presença de proteinúria no sedimento urinário, em valores acima de 150 mg/dia e abaixo de 3 g/dia, sem outras alterações e sem doença renal ou urológica prévias, e classificada como intermitente ou persistente. É, portanto, um diagnóstico feito por exame de urina. A forma persistente pode corresponder à fase inicial de diversos processos patológicos, como glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) e nefropatia diabética. A forma intermitente geralmente reflete alterações apenas funcionais, não representando processos patológicos propriamente ditos.

As formas mais comuns de proteinúria isolada intermitente são exercício intenso, desidratação, proteinúria postural ou ortostática, febre e insuficiência cardíaca congestiva.

A microalbuminúria é definida como a excreção de 30 a 300 mg de albumina/dia (equivalente à relação albumina-creatinina urinária entre 0,03 e 0,3). Esse parâmetro também é utilizado para identificar o risco de desenvolvimento de nefropatia em pacientes diabéticos, assim como risco cardiovascular em hipertensos.

O achado de outras proteínas urinárias, que não a albumina, tem significado fisiopatológico próprio. Assim, a proteinúria tubular, constatada pelo achado urinário de beta-2-microglobulina, Retinol Binding Protein (RBP) ou de outras proteínas de baixo peso molecular, é característica de doenças com comprometimento tubulointersticial, de natureza primária ou secundária a glomerulopatias (como GESF). Além de seu papel diagnóstico em relação ao tipo de proteinúria presente, os marcadores de proteinúria tubular são clinicamente úteis como de mau prognóstico em diversas doenças, como na própria GESF e no transplante renal.

A proteinúria intermitente é vista em exercício intenso, proteinúria postural, febre e insuficiência cardíaca congestiva, enquanto a proteinúria persistente ocorre na fase inicial da glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia diabética.

A proteinúria em estados de hiperprodução de proteínas, particularmente cadeias leves de globulinas, filtradas pelo glomérulo, é característica de paraproteinemias e deve ser pesquisada adequadamente, já que as proteínas não são detectadas por testes laboratoriais, que detectam somente albumina.

O achado de pequenas quantidades de albumina também ocorre em certas situações funcionais, não patológicas, como febre ou estados

hiperadrenérgicos, sendo denominada proteinúria funcional, que também é desencadeada por posição ortostática e deambulação, quando é chamada de ortostática. Quanto à indicação de biópsia renal em proteinúria assintomática, geralmente não é indicada, sobretudo se a proteinúria é inferior a 1 g/dia.

Quadro 14.3 - Formas de apresentação de hematúria

Hematúria microscópica assintomática	Nefropatia da membrana basal fina
	Nefropatia da IgA
	Glomerulonefrite membranoproliferativa
	Síndrome de Alport
Hematúria macroscópica recorrente	Nefropatia da membrana basal fina
	Nefropatia da IgA
	Síndrome de Alport
Proteinúria assintomática	GESF
	Glomerulonefrite membranosa

É comum **hematúria** e **proteinúria isoladas**?

A frequência das hematúrias e proteinúrias vai depender da origem dela. A hematúria glomerular apresenta colocação amarronzada (“de coca-cola”), sem coágulos. No âmbito das causas glomerulares, temos nefropatia por IgA, doença de Alport e doença do adelgaçamento da membrana basal. Na nefropatia por IgA, a hematúria ocorre concomitantemente à infecção no trato respiratório superior, além de hipertensão e edema periférico serem raros (diferenciando-se da glomerulonefrite pós-estreptocócica).

O diagnóstico é feito por biópsia renal (em casos mais graves), com depósitos mesangiais de IgA, presentes também em alças capilares; a IgA sérica pode elevar-se em 50% dos casos, e o complemento sérico é normal. Já a doença de Alport possui herança ligada ao X, em que o paciente tem hematúria glomerular, surdez neurossensorial, anormalidades oftalmológicas e insuficiência renal progressiva. A proteinúria isolada é definida como a presença de proteinúria no sedimento urinário, em valores > 150 g/dia e < 3 g/dia, sem outras alterações e sem doença renal ou urológica prévias, e pode ser classificada como intermitente (exercício intenso, proteinúria postural ou ortostática, febre e insuficiência cardíaca congestiva) ou persistente (glomerulonefrite proliferativa mesangial, glomeruloesclerose segmentar e focal e nefropatia diabética).

ENVOLVIMENTO GLOMERULAR EM DOENÇAS SISTÊMICAS

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

15

Quais doenças sistêmicas cursam com acometimento glomerular?

15.1 MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS RENAIS

15.1.1 Síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica

A microangiopatia trombótica é uma lesão dos vasos arteriais e capilares com espessamento da parede, trombose plaquetária intraluminal e obstrução parcial ou total da luz de vasos. As características laboratoriais, como trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática (MAHA), estão quase sempre presentes e refletem o consumo e a destruição de plaquetas e eritrócitos na microvasculatura. Foram descritas duas condições patologicamente indistinguíveis, porém clinicamente diferentes, dependendo da prevalência de lesões renais ou cerebrais: Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) e Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT). A SHU e a PTT são doenças microvasculares, que acometem arteríolas e poupam veias. Na PTT, praticamente nenhum órgão é poupado, e há agregação plaquetária em todo o corpo. Na SHU, essa deposição ocorre predominantemente nos rins. Há deposição de plaquetas com lesão e proliferação endotelial, o que ocasiona prejuízo ao fluxo sanguíneo e resulta em destruição de hemácias e formação de

esquizócitos. Bases moleculares recentemente identificadas têm permitido a diferenciação entre as duas condições. Tanto a SHU quanto a PTT são síndromes agudas.

Na PTT, as anormalidades neurológicas são dominantes, e a insuficiência renal pode ou não acontecer. A pêntrade da PTT mais cobrada nos concursos médicos é: insuficiência renal aguda + anemia hemolítica microangiopática (esquizócitos no sangue periférico) + plaquetopenia + febre + distúrbios neurológicos (encefalopatia, convulsão e déficit focal). Ela pode surgir em qualquer faixa etária. A PTT pode ser tanto adquirida quanto genética, podendo ser recorrente. Ocorre por deficiência da proteína clivadora do fator de von Willebrand, a ADAMTS13. Essa proteína quebra os multímeros do fator de von Willebrand e, na ausência do ADAMTS13, esses multímeros reagem com as plaquetas formando trombos na microvasculatura. As formas congênitas podem ser agudas e não recidivantes, ou mais comumente, crônica e recorrente. A maioria dos pacientes apresenta vários dias de sintomas inespecíficos, como fraqueza progressiva, fadiga, púrpura e sintomas gastrintestinais (por exemplo, náuseas e diarreia). Aproximadamente um terço dos pacientes não tem sintomas neurológicos; um terço pode ter sintomas inespecíficos, como confusão e dor de cabeça; um terço terá sintomas neurológicos mais graves, como anormalidades neurológicas focais transitórias, afasia, diplopia ou fraqueza, desajeitamento e dormência de um braço ou uma mão. Em muitos casos, os sintomas focais ocorrem de forma transitória.

Os portadores de SHU apresentam acometimento renal, e as alterações neurológicas são mínimas ou ausentes. Geralmente ocorrem em crianças menores de 5 anos, e na maioria dos casos (> 90% dos casos pediátricos) estão associadas à infecção por toxina semelhante à Shiga produzida por *Escherichia coli*, mas pode ser mediada por complementos. As alterações podem ser divididas em 2 grupos:

1. Primárias ou atípicas:

- a) Mutações genéticas no complemento;
- b) Anticorpos para fator H do complemento (CFH).

2. Causas secundárias:

- a) Infecção;
- b) *E. coli*;
- c) *Streptococcus pneumoniae*;
- d) Esclerodermia,
- e) Gestação;
- f) HIV;
- g) Toxicidade da droga, particularmente em pacientes com câncer ou receptores de transplantes de órgãos sólidos;
- h) Raramente visto em distúrbios de gravidez ou autoimunes. Por exemplo: Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Os pacientes com SHU causada por *E. coli* têm história de exposição a animais de exploração, ingestão de carne ou água contaminadas; tipicamente isso ocorre vários dias antes do início dos sintomas. Surto de SHU são altamente divulgados, mas a maioria dos casos é esporádica. A apresentação clínica inclui dor abdominal intensa com náuseas, vômitos e diarreia. A diarreia normalmente é sangrenta. Lesão renal, anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia ocorrem vários dias após o início da dor abdominal, e diarreia, quando os sintomas iniciais começam a se resolver.

A doença renal decorrente da PTT ou da SHU é secundária à microangiopatia trombótica renal, geralmente em associação à urinálise quase normal ou com proteinúria discreta e poucas células ou raros cilindros eritrocitários no sedimento urinário. Hipocomplementenemia está presente. Pode ocorrer insuficiência renal aguda oligoanúrica, muitas vezes necessária para a hemodiálise. Insuficiência renal crônica acomete até 40% dos pacientes.

O diagnóstico é feito, inicialmente, pela presença de febre, trombocitopenia (em geral, com púrpura) e anemia hemolítica microangiopática associada à insuficiência renal (na SHU) e/ou a

anormalidades neurológicas (nos casos de PTT), sem outra causa aparente.

Nos exames, a hemólise é comprovada pelo aumento de reticulócitos, e a microangiopatia pela presença de esquizócitos no esfregaço sanguíneo periférico. O hemograma geralmente apresenta anemia, plaquetopenia e leucocitose.

O tratamento de ambas as síndromes consiste na plasmaférese. No caso de PTT e SHU induzidas por drogas, o principal tratamento consiste na suspensão da droga, mas a plasmaférese pode ser necessária, dependendo da gravidade do caso. Recentemente, outro tratamento tem se mostrado promissor no tratamento da SHU não associado à diarreia. O inibidor do complemento terminal eculizumabe, pois ele se liga à C5 e impede a formação do complexo de ataque à membrana.

A mortalidade da PTT e SHU pode chegar a 90% sem tratamento e cai para 12 a 14% com plasmaférese. O uso de glicocorticoides associados à plasmaférese também é descrito, em dose de 1 a 2 mg/kg de prednisona até a remissão, ou metilprednisolona 1g IV, por 3 dias. A justificativa para o uso de corticoides é que a plasmaférese teria efeito apenas temporário na autoimunidade, que poderia ser a causa da PTT nesses pacientes. Contudo, o uso baseia-se apenas em pequenas séries de casos e na experiência pessoal.

A SHU é uma doença de pequenos vasos, por deposição plaquetária (microangiopatia trombótica) nos rins, lesão e proliferação endotelial. No hemograma, há anemia (hemólise – aumento de reticulócitos), plaquetopenia (consumo) e leucocitose.

O diagnóstico da SHU é feito com base em sintomas como febre associada a: trombocitopenia, anemia microangiopática e insuficiência renal.

A plasmáférese é o tratamento essencial e bem documentado para PTT. O possível benefício da plasmáférese para outras microangiopatias trombóticas primárias é menos claro.

15.1.2 Síndrome hemolítico-urêmica na infância

A SHU é a principal causa de insuficiência renal aguda em crianças menores de 4 anos. Na maior parte dos casos, ocorre de 7 a 10 dias após episódio de gastroenterite aguda, causada por *Escherichia coli* êntero-hemorrágica sorotipo O157:H7. Esse sorotipo de *E. coli* é produtor de verotoxina ou toxina Shiga-like, capaz de desencadear a síndrome. A transmissão da bactéria acontece predominantemente por meio de comida contaminada. Outros agentes infecciosos, como *Shigella dysenteriae* e *Streptococcus pneumoniae*, também podem produzir verotoxina e desencadear a síndrome.

#IMPORTANTE

Na Pediatria, a SHU está associada à gastroenterite aguda (*E. coli* êntero-hemorrágica, *Shigella* e *S. pneumoniae*).

A patogênese da SHU, nesses casos, não é completamente compreendida, mas acredita-se que a verotoxina ou algum outro fator causem lesão endotelial glomerular e consequente hiperativação plaquetária e do sistema de coagulação. Logo, há acúmulo de plaquetas no interior das alças capilares glomerulares, obstruindo o fluxo glomerular.

A histopatologia renal é semelhante à que ocorre na SHU, já descrita, do adulto, com microangiopatia trombótica renal. As alterações laboratoriais são semelhantes às descritas para a SHU do adulto.

Diferentemente da SHU do adulto, a SHU secundária a *E. coli* é autolimitada, na maior parte dos casos, com recuperação da função renal após 1 a 3 semanas, por isso não requer tratamento específico.

O tratamento é de suporte, no entanto aproximadamente 10% dos casos evoluem com necrose cortical aguda e insuficiência renal terminal irreversível.

As características clínicas úteis para distinguir entre as síndromes da microangiopatia trombótica primária incluem idade do paciente (por exemplo, criança), taxa de início dos sintomas de apresentação e presença e taxa de início de lesão renal.

Quadro 15.1 - Síndromes da microangiopatia trombótica primária e outros distúrbios sistêmicos associados à anemia hemolítica microangiopática e à trombocitopenia

Síndrome	Características clínicas	Achados laboratoriais
Síndromes da TMA primária		
PTT	<p>Pode ter anormalidades neurológicas graves</p> <p>Hereditária; pode acometer recém-nascidos, crianças com trombocitopenia ou, menos comumente, adultos. Entre os adultos, uma apresentação comum é durante a primeira gravidez</p> <p>Adquirida autoimune: incomum em crianças</p>	<p>Anemia hemolítica microangiopática grave e trombocitopenia; a lesão renal aguda é rara</p> <p>Deficiência grave de ADAMTS13 (atividade < 10%). Casos adquiridos geralmente têm um inibidor ADAMTS13 detectável (autoanticorpo)</p> <p>PTT herdada tem mutação genética ADAMTS13</p>
TMA mediada por complemento	<p>Transtornos hereditários e adquiridos podem se apresentar em crianças ou adultos</p>	<p>Insuficiência renal é proeminente</p> <p>Distúrbios hereditários geralmente têm uma mutação heterozigótica em um gene que codifica uma proteína reguladora na via do complemento alternativo (por exemplo: CFH, CFI, CD46-MCP, C3, CFB, CFHRs)</p> <p>O distúrbio adquirido tem anticorpos para complementar o fator H ou I</p>

Síndrome	Características clínicas	Achados laboratoriais
Síndromes da TMA primária		

SHU mediada por toxina Shiga (ST-HUS)	Dor abdominal; diarreia (muitas vezes com sangue); possível história de surto ou exposição a animais ou alimentos contaminados, embora a maioria dos casos seja esporádica	Insuficiência renal é proeminente. As fezes podem ser positivas para o organismo (<i>Escherichia coli</i> ou <i>Shigella dysenteriae</i>) ou toxina Shiga
TMA induzida por drogas	História de exposição ao quinino (droga antimalárica) ou outros medicamentos implicados. As formas imunomediadas têm um início abrupto com febre, calafrios, dor abdominal, náusea e lesão renal aguda anúrica. As etiologias tóxicas relacionadas à dose podem surgir gradualmente, ou o início pode ser repentino com um agente tóxico intravenoso	Imunomediada: lesão renal aguda grave; anticorpos contra plaquetas e/ou neutrófilos dependentes de drogas podem ser demonstrados Tóxico, relacionado à dose: pode ter início gradual ou súbito de insuficiência renal e hipertensão
TMA mediada por coagulação	É herdada; geralmente ocorre em crianças com menos de 1 ano	Há presença de DGKE, trombomodulina ou mutação do gene do plasminogênio
TMA mediada por metabolismo	Herdado, geralmente ocorre em crianças com menos de 1 ano, mas também em adultos	Apresenta homocisteína sérica e ácido metilmalônico elevados e baixos níveis de metionina, além de aumento do ácido metilmalônico urinário e mutação do gene MMACHC

Transtornos sistêmicos que podem se manifestar com MAHA e trombocitopenia

Coagulação Intravascular Disseminada (CID)	Pode ser causada por infecção, malignidade, hemorragia pós-parto com hipotensão ou anormalidade vascular, como um hemangioma gigante (por exemplo: síndrome de Kasabach-Merritt)	Trombocitopenia, diminuição de fibrinogênio e D-dímero elevado são típicos com CID aguda ou crônica. MAHA pode ocorrer. Prolongamento do TP e TTPa são vistos em CID aguda
Infecção sistêmica	Pode incluir organismos bacterianos, virais, rickettsiais ou fúngicos. Febre alta e calafrios são comuns	-
Malignidade sistêmica	Pode ocorrer com malignidade sistêmica oculta. Tumores de mama, próstata, pulmão, pâncreas ou gastrintestinais são frequentemente responsáveis	Depende do tumor específico
Síndromes relacionadas à gravidez (por exemplo: pré-eclâmpsia grave, HELLP)	Normalmente presente no terceiro trimestre ou no pós-parto. A hipertensão grave e o envolvimento do fígado estão frequentemente presentes. As anomalias se resolvem com o parto	Transaminases hepáticas elevadas. A lesão renal aguda é incomum
Hipertensão severa	Tipicamente, PA sistólica > 200 mmHg e PA diastólica > 100 mmHg. Recursos neurológicos, incluindo PRES, podem estar presentes. A hipertensão também pode ocorrer em TMAs primárias com envolvimento renal grave, portanto, a relação temporal é importante. As anormalidades se resolvem com o controle da PA	Frequentemente associada à insuficiência renal grave, a biópsia renal demonstra TMA idêntica às síndromes primárias de TMA

Transtornos sistêmicos que podem se manifestar com MAHA e trombocitopenia

Doenças reumáticas sistêmicas (por exemplo: LES, ES, AP)	O LES pode estar associado a: hipertensão, insuficiência renal e citopenias autoimunes. AP geralmente apresenta tromboembolismo arterial e/ou venoso, mas também pode produzir TMA	Testes sorológicos podem mostrar autoanticorpos característicos da condição subjacente; AP pode ter prolongado a PTT. A biópsia renal pode demonstrar TMA idêntica às síndromes primárias de TMA
Transplante de células hematopoéticas	Pode ocorrer com transplante autólogo ou alogênico, com chance de estar associado à exposição a: quimioterapia citotóxica, radiação, infecção sistêmica ou inibidor de calcineurina	Não há descobertas específicas
Transplante de órgão sólido	Pode estar associado à administração de inibidores de calcineurina e à infecção, como o CMV, no contexto de imunossupressão. Em pacientes que recebem um transplante de rim para uma síndrome de TMA primária, a síndrome pode recorrer no rim transplantado	A biópsia renal pode ter características de rejeição

Legenda: microangiopatia trombótica (TMA); desintegrina e metaloprotease com motivo de tipo 1 de thrombospondin, membro 13 (ADAMTS13); *diacylglycerol kinase epsilon* (DGKE); hemólise, testes de função hepática elevados e plaquetas baixas (HELLP); Pressão Arterial (PA); encefalopatia posterior reversível (PRES); Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES); Esclerose Sistêmica (escleroderma – ES); síndrome antifosfolípide (SAF); artrite psoriásica (AP); citomegalovírus (CMV); Tempo de Protrombina (TP); Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa).

15.2 DOENÇAS GLOMERULARES DE DEPÓSITO

15.2.1 Amiloidose

Amiloidose é o termo geral usado para se referir à deposição tecidual extracelular de fibrilas compostas de subunidades de baixo peso

molecular de uma variedade de proteínas, muitas das quais circulam como constituintes do plasma. Esses depósitos podem resultar em uma ampla gama de manifestações clínicas, dependendo de seu tipo, localização e quantidade de deposição. O amiloide é composto por esses precursores e por glicosaminoglicanos, proteoglicanos e amyloid P component (SAP). No rim, nota-se depósito em matriz mesangial, membrana basal e até mesmo em vasos. Com a progressão da doença, o glomérulo assume aspecto lobulado, evoluindo para esclerose. A coloração de vermelho-congo permite a confirmação diagnóstica, diferenciando a amiloidose renal de outras doenças de depósito.

As doenças por amiloide são classificadas de acordo com a composição bioquímica das proteínas precursoras séricas, que formam as fibrilas de amiloide e depósitos. As fibrilas amiloides são identificadas tanto por sua aparência característica à microscopia eletrônica quanto por sua capacidade de se ligar ao vermelho-congo na microscopia por luz polarizada. As formas mais comuns de amiloidose são AL (primária) e AA (secundária). Outras formas importantes vistas clinicamente incluem amiloidose relacionada à diálise, amiloidose hereditária, amiloidose sistêmica relacionada à idade e amiloidose órgão-específica.

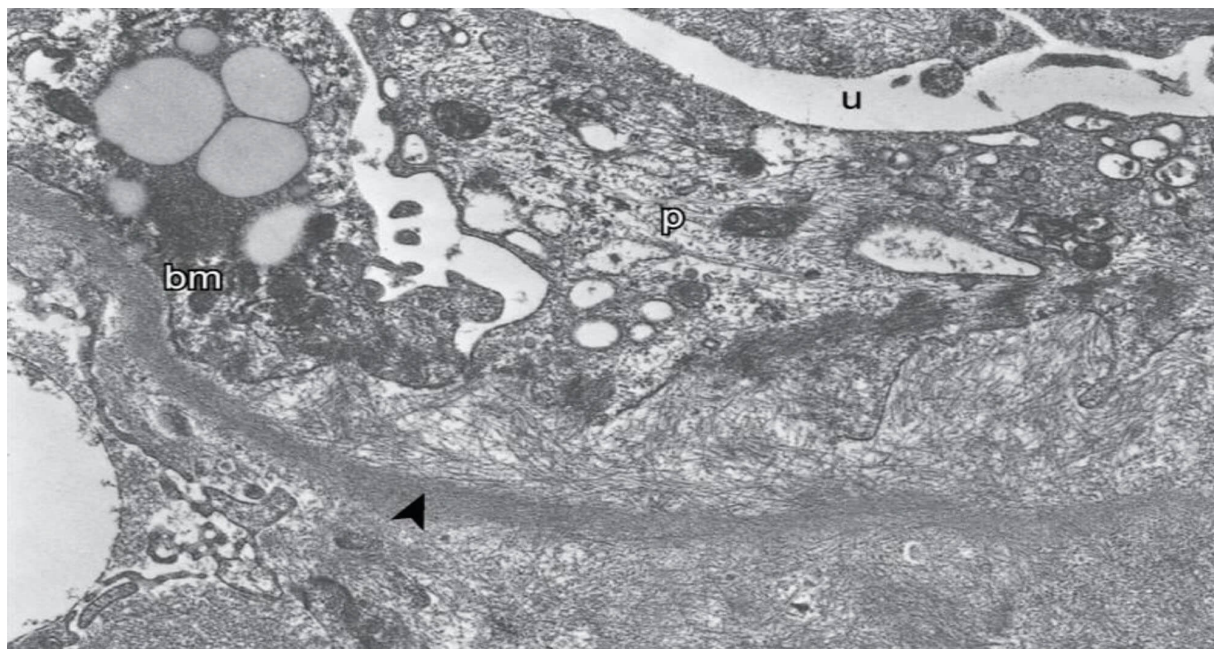
#IMPORTANTE

A coloração vermelho-congo é específica para os depósitos amiloides formados na amiloidose.

A biópsia de tecido deve ser usada para confirmar o diagnóstico em todos os casos de amiloidose, embora o diagnóstico possa ser suspeitado com base na história e nas manifestações clínicas. A imunofluorescência pode confirmar a presença de cadeia leve (em casos de amiloidose AL), assim como a natureza imuno-histoquímica do amiloide.

A Figura 15.1 demonstra depósitos de amiloides invadindo a membrana basal glomerular.

Figura 15.1 - Depósitos de amiloides invadindo a membrana basal glomerular



Fonte: *Nefrologia clínica*, 2016.

Em razão da deposição de proteínas derivadas de fragmentos de cadeia leve de imunoglobulina, a amiloidose AL é uma discrasia plasmática na qual uma imunoglobulina monoclonal é detectável no soro ou na urina da maior parte dos casos. Usualmente, afeta indivíduos com mais de 40 anos, é mais frequente em homens (65%) e os sintomas e sinais são frequentemente inespecíficos, como fraqueza, fadiga e perda ponderal. As principais repercussões clínicas, que alertam para o diagnóstico, comprometem rins, pulmões e coração, e são reconhecidas tardiamente, por isso apresentam pior evolução.

A gravidade está relacionada ao aumento dos órgãos secundários ao depósito de amiloide. Nos rins, a proteinúria, por vezes nefrótica, é encontrada em 1 terço dos pacientes e frequentemente leva à insuficiência renal. Em aproximadamente 1 quarto dos casos, identificam-se insuficiência cardíaca congestiva, miocardiopatia restritiva, baixa voltagem ao eletrocardiograma e hipersensibilidade digital, responsáveis por 50% dos óbitos nessa forma de amiloidose. Um sinal fácil de observação e que apresenta um importante valor preditivo na doença é a presença de macroglossia; ocorre na amiloidose AL, não estando presente nos outros tipos de

amiloidose. Pode ocorrer de forma isolada ou associada ao mieloma múltiplo ou, mais raramente, à macroglobulinemia de Waldenström.

A amiloidose AA pode complicar diversas doenças crônicas, nas quais há inflamação persistente ou recorrente, como artrite reumatoide e infecções crônicas. As fibrilas amiloides são constituídas por fragmentos de amiloide A sérico, que é reator de fase aguda. A forma reativa a processos inflamatórios crônicos tem sido relacionada principalmente às doenças reumatológicas, particularmente a artrite reumatoide (do adulto e juvenil), a espondilite anquilosante, a síndrome de Reiter e a artrite psoriática. O envolvimento renal geralmente se manifesta como proteinúria assintomática ou síndrome nefrótica.

A microscopia óptica da amiloidose renal revela deposição difusa glomerular de material amorfo hialino, inicialmente no mesângio e, depois, nas alças capilares. A microscopia com luz polarizada mostra birrefringência esverdeada nas amostras teciduais coradas pelo vermelho-congo. Devido ao depósito renal de material amiloide, os rins costumam cursar com tamanho normal ou aumentado na amiloidose, mesmo nos casos de insuficiência renal crônica avançada.

Na microscopia óptica da amiloidose renal, há deposição difusa de material amorfo hialino, no mesângio e nas alças capilares. Na luz polarizada, há birrefringência esverdeada nas amostras coradas pelo vermelho-congo.

Clinicamente, a doença pode ser exclusivamente renal ou, mais comumente, vir acometida por outros sistemas. Assim, a amiloidose pode gerar insuficiência cardíaca, neuropatia periférica e autonômica (é bastante característica a hipotensão postural), perda ponderal, macroglossia, alterações dermatológicas, púrpura, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia, hipotireoidismo, degeneração articular e miopatia. Além de síndrome nefrótica, a

doença pode manifestar-se apenas como proteinúria não nefrótica, acompanhada de perda variável de função renal. A suspeita diagnóstica é levantada quando o paciente apresenta proteinúria, que pode variar de subnefrótica a mais de 20 g/d. Muitos exibem os aspectos típicos da síndrome nefrótica com ou sem disfunção renal. Os pacientes também podem ter síndrome de Fanconi ou *diabetes insipidus* nefrogênico atribuível aos depósitos tubulares de fibrilas amiloides. Os rins, infiltrados por proteínas amiloides, muitas vezes são de tamanho aumentado ao serem vistos no exame de ultrassonografia. A amiloidose renal pode ser a forma de manifestação da doença amiloide ou ocorrer em pacientes com evidências clínicas de deposição amiloide em outros órgãos. Utilizando um ensaio específico e sensível, é possível detectar níveis séricos elevados de cadeias leves kappa ou lambda. O prognóstico renal é reservado, e a mortalidade chega a 40% em 3 anos.

O quadro clínico da amiloidose é composto de acometimento renal exclusivo (síndrome nefrótica) ou associado a: insuficiência cardíaca, neuropatia periférica, perda ponderal, macroglossia, hepatoesplenomegalia, anemia, hipotireoidismo e miopatia.

A meta da terapia da amiloidose AL consiste em erradicar o clone de plasmócitos produtores de cadeia leve amiloidogênica, por meio da utilização de altas doses de agentes quimioterápicos e transplante autólogo da medula óssea. O tratamento deve ser realizado em um centro especializado, por uma equipe multidisciplinar de nefrologistas, oncologistas e cardiologistas. Os regimes menos tóxicos, como a combinação de melfalana a altas doses de dexametasona, bortezomibe ou lenalidomida, são utilizados em casos de doença cardíaca severa, que não apresentam boa tolerância ao transplante de células-tronco. A abordagem da amiloidose AA consiste em erradicar a fonte de inflamação crônica, sempre que possível.

A amiloidose primária apresenta fibrila amiloide no tecido e proteína monoclonal (lambda) no soro de 70% dos pacientes, enquanto a amiloidose secundária apresenta proteína AA depositada em tecidos.

15.2.2 Crioglobulinemia

Crioglobulinas são proteínas do soro e do plasma que se precipitam em temperaturas menores que 37 °C e consistem em uma mistura de imunoglobulinas e componentes do complemento. Existem 3 tipos diferentes de crioglobulina. As crioglobulinas do tipo 1 são monoclonais e geralmente resultam do mieloma múltiplo ou da macroglobulinemia de Waldenström. As crioglobulinas do tipo 2 contêm IgG policlonal e fator reumatoide IgM monoclonal direcionado contra a imunoglobulina. A maioria dos casos são resultados da infecção por hepatite C. As crioglobulinas do tipo 3 são compostas por IgG policlonal e fator reumatoide, visto em hepatite C, LES e malignidades linfoproliferativas.

Crioglobulinemia é uma síndrome inflamatória sistêmica, que envolve vasos de pequeno e médio calibres, secundária a imunocomplexos contendo crioglobulinas.

O diagnóstico de uma síndrome de crioglobulinemia deve ser suspeitado em pacientes com artralgia, púrpura, úlceras cutâneas, glomerulonefrite e neuropatia periférica.

O critério de classificação de Brouet é o sistema mais comumente usado, que categoriza a crioglobulinemia em 3 subgrupos diferentes com base em sua composição de imunoglobulina. Esses critérios de classificação também são úteis, pois os subgrupos se correlacionam parcialmente com patogenicidade e manifestações clínicas.

Quadro 15.2 - Classificação de Brouet

Tipo I	A presença de imunoglobulina monoclonal (tipicamente IgM ou IgG) isolada é o critério para classificação desse tipo de crioglobulinemia, responsável por 5 a 25% dos casos. Tipicamente, é secundária à macroglobulinemia de Waldenström ou ao mieloma múltiplo ou doenças linfoproliferativas
Tipo II	Há mistura de imunoglobulinas policlonais associadas à imunoglobulina monoclonal, tipicamente IgM ou IgA, com atividade de fator reumatoide. Esse tipo de crioglobulinemia também é chamado crioglobulinemia mista essencial, sendo responsável por 40 a 60% dos casos. É geralmente secundária a infecção viral prolongada, particularmente por hepatite C. Outras associações clínicas com crioglobulinemia tipo II incluem outras infecções, como o vírus da hepatite B (HBV), HIV, doenças autoimunes (principalmente lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren) e distúrbios linfoproliferativos
Tipo III	Há mistura de imunoglobulinas policlonais. Esses casos são frequentemente secundários a doenças autoimunes, mas também estão associados a infecções (principalmente HCV)

Quanto à apresentação clínica, a maioria dos casos de crioglobulinemia é assintomática. Quando presentes, os sintomas variam conforme o tipo de crioglobulinemia, conforme explicitado no Quadro 15.3.

Quadro 15.3 - Sintomas de acordo com o tipo de crioglobulinemia

Tipo I	Muitos pacientes são assintomáticos. Os sinais, quando ocorrem, são relacionados à hiperviscosidade e/ou à trombose e incluem fenômeno de Raynaud, isquemia digital, <i>livedo reticularis</i> , púrpura e sinais neurológicos de hiperviscosidade (borramento visual, cefaleia, vertigem, nistagmo, tontura, surdez súbita, diplopia, ataxia, confusão mental, alteração da consciência, acidente vascular cerebral e coma)
Tipos II e III	Produzem sintomas inespecíficos e constitucionais, como artralgias, fadiga e mialgias, bem como púrpura palpável secundária à vasculite cutânea e a alterações sensoriais e motoras secundárias à neuropatia periférica. Podem ocorrer remissões e exacerbações espontâneas

Na histologia da crioglobulinemia, há glomerulonefrite membranoproliferativa com depósitos de crioglobulinas no capilar glomerular, positivos para IgM.

O acometimento renal da crioglobulinemia, na maior parte das vezes, decorre da deposição de imunocomplexos e, menos comumente, de doença trombótica (mais frequente na crioglobulinemia tipo I). A glomerulonefrite membranoproliferativa é a alteração geralmente encontrada na biópsia renal (60 a 80% dos casos), com proliferação endocapilar e subendotelial, e depósitos intraluminais de crioglobulinas. Menos comumente, a biópsia pode revelar glomerulonefrite proliferativa mesangial (20%), trombos hialinos intraglomerulares (25%) e vasculite com necrose fibrinoide (30%). Laboratorialmente há presença de hipocomplementemia, principalmente da fração C4.

Na crioglobulinemia mista, a sorologia positiva para vírus da hepatite C ocorre em até 80% dos casos.

A avaliação diagnóstica para um caso de possível vasculite crioglobulinêmica deve incluir uma história detalhada incluindo exposição à doença infecciosa (por exemplo: vírus da hepatite B ou C, HIV), história prévia de doença hematológica (por exemplo: mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström) ou doença autoimune sistêmica (especialmente LES ou síndrome de Sjögren), além de sintomas ou manifestações que caracterizem ou excluam um diagnóstico suspeito; exame físico cuidadoso; exames laboratoriais para incluir detecção de crioglobulinas, químicas séricas, urinálise, complemento (especialmente nível C4), fator reumatoide, sorologias virais (particularmente para HBV, HCV e HIV), bem como outros autoanticorpos, como anticorpos

antinucleares (ANAs) e anticorpo antineutrófilo citoplasmático (ANCA).

O tratamento da crioglobulinemia depende do distúrbio subjacente e da gravidade e natureza do envolvimento. Em pacientes com crioglobulinemia mista, o tratamento é direcionado ao distúrbio infeccioso ou autoimune subjacente, bem como à vasculite que pode ocorrer. Em pacientes com crioglobulina monoclonal (tipo I) associada ao distúrbio linfoproliferativo, o tratamento é focado na malignidade subjacente e no risco ou presença de complicações, como a síndrome de hiperviscosidade. Alguns pacientes com hiperviscosidade podem necessitar de tratamento com troca de plasma ou outras intervenções.

15.2.3 Doença de depósito de cadeia leve

A doença de depósito de cadeia leve é uma doença de superprodução e deposição de imunoglobulina monoclonal (geralmente kappa), secundária à mieloma múltiplo ou à doença linfoproliferativa. Os portadores geralmente apresentam acometimento renal, cardíaco ou hepático. Os depósitos tissulares de cadeias leves são geralmente granulares (e não fibrilares) e não se coram com vermelho-congo. O envolvimento renal se apresenta, na maior parte dos casos, como síndrome nefrótica franca e/ou insuficiência renal secundária a depósito das cadeias nos túbulos renais, lesando as células tubulares e formando grandes cilindros céreos, que levam à obstrução tubular. Em cerca de 50% dos portadores de Mieloma Múltiplo (MM), a creatinina sérica está aumentada no momento do diagnóstico e, em 20% dos casos, é maior que 2 mg/dL. A maior parte dos pacientes progride para insuficiência renal terminal, com necessidade de diálise. Pode ser exacerbada por outros fatores concomitantes (desidratação, nefropatia por contraste iodado etc.). Deve-se suspeitar de acometimento renal secundário ao MM em idosos com quadro de insuficiência renal sem grandes alterações de sedimento urinário e com proteinúria de fita negativa.

15.2.4 Glomerulonefrite fibrilar e imunotactóide

Constituem causas muito raras, porém graves, de síndrome nefrótica. São doenças de depósito fibrilar no glomérulo, que se diferenciam da amiloidose pela negatividade ao vermelho-congo. O diagnóstico de ambas as doenças só é possível por meio da biópsia renal.

A microscopia eletrônica mostra, na glomerulonefrite fibrilar, fibrilas com 20 nm de diâmetro dispostas de forma aleatória no mesângio e na parede capilar. No caso da glomerulonefrite imunotactoide, a microscopia eletrônica mostra fibrilas de maior diâmetro (de 30 a 40 nm), dispostas em feixes organizados.

A faixa etária média é de 45 anos, variando de 10 a 80 anos. A apresentação clínica abrange a presença de síndrome nefrótica franca (em > 50% dos casos), hematúria microscópica (60 a 70% dos casos), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e insuficiência renal (50% dos casos). Clinicamente, diante do diagnóstico de glomerulopatia fibrilar ou imunotactoide, o mais importante para o clínico é avaliar rigorosamente o paciente quanto à possibilidade de doenças associadas, sobretudo doenças linfoproliferativas e hepatite C.

O prognóstico é ruim. Aproximadamente metade dos casos evolui para a necessidade de diálise em 2 a 6 anos. Não há tratamento eficaz para esses tipos de glomerulopatia até o momento.

15.3 DOENÇAS SISTÊMICAS ASSOCIADAS A GLOMERULOPATIAS

15.3.1 Lúpus eritematoso sistêmico

A incidência de acometimento renal no LES é variada e pode chegar a 80% dos pacientes. A presença de alterações urinárias com ou sem alteração da função renal é comum no diagnóstico dessa doença. A nefrite lúpica manifesta-se de várias formas, as quais podem ser

diferenciadas pela biópsia renal, e sua gravidade depende do padrão de acometimento renal.

Apesar de estar presente em até 80% dos pacientes com LES, doença renal evidente só ocorre em cerca de 50% dos casos. A maioria das alterações renais surge logo após o diagnóstico de LES (nos primeiros 6 a 36 meses). Até 30% dos portadores de LES apresentam aumento dos níveis de creatinina durante o curso da doença, porém é incomum o desenvolvimento de insuficiência renal nos primeiros meses após o diagnóstico de LES. Nessa patologia, a doença glomerular é causada por uma combinação de doença por imunocomplexos (que está associada à hipocomplementenemia), formação de imunocomplexos *in situ* e microangiopatia trombótica. Nas últimas décadas, vários métodos foram criados para classificação da nefrite lúpica. O método atualmente mais utilizado foi criado em 2004 pela International Society of Nephrology em conjunto com a Renal Pathology Society (ISN/RPS 2004). Esse sistema divide a nefrite lúpica em 6 classes diferentes, com base nos achados histopatológicos, no entanto é comum a sobreposição de mais de uma classe ou que o paciente evolua de uma para outra classificação de nefrite lúpica. Tal achado era esperado, pois os tipos histológicos representam respostas inespecíficas a deposição de imunocomplexos, que é a base histopatológica da doença.

Na nefrite lúpica, a doença glomerular é causada por doença por imunocomplexos, formação de imunocomplexos *in situ* e microangiopatia trombótica.

As classes da nefrite lúpica, segundo a classificação da ISN/RPS 2004, são: classe I (nefrite lúpica mesangial mínima); classe II (nefrite lúpica mesangioproliferativa); classe III (nefrite lúpica focal); classe IV (nefrite lúpica difusa); classe V (nefrite lúpica membranosa); classe VI (nefrite lúpica esclerosante avançada). As particularidades das classes serão descritas a seguir e sumarizadas no Quadro 15.4.

Necrose fibrinoide, lesão em “alça de arame”, crescentes epiteliais e imunofluorescência rica, com a presença de várias imunoglobulinas e frações de complemento, constituem achados típicos da nefrite lúpica.

15.3.1.1 Nefrite lúpica mesangial mínima (classe I)

Pacientes com nefrite lúpica classe I têm apenas depósitos imunes mesangiais, sem hiper celularidade mesangial. A nefrite lúpica classe I representa o estágio mais precoce e mais leve do envolvimento glomerular da nefrite lúpica. Portadores dessa classe geralmente apresentam urinálise e função renal normais. Desse modo, na maior parte dos casos, a biópsia renal não é indicada.

15.3.1.2 Nefrite lúpica mesangioproliferativa (classe II)

A microscopia óptica da nefrite lúpica classe II mostra hiper celularidade mesangial ou expansão da matriz mesangial. Na imunofluorescência, é possível visualizar depósitos mesangiais de IgG e, menos frequentemente, de IgM, IgA, C3 e C1q. Clinicamente, a classe se manifesta como hematúria microscópica e/ou proteinúria. Hipertensão é rara, bem como síndrome nefrótica e insuficiência renal. O prognóstico renal é excelente, e não é necessário tratamento específico, exceto se há progressão para classe mais avançada de acometimento renal.

15.3.1.3 Nefrite lúpica focal (classe III)

A nefrite lúpica classe III é definida como aquela em que há o envolvimento de menos de 50% dos glomérulos pela microscopia óptica, com glomerulonefrite ativa ou inativa, segmentar ou global, endocapilar ou extracapilar. Essas lesões estão geralmente associadas a depósitos de imunocomplexos subendoteliais, relacionados ou não a depósitos mesangiais, de IgG (mais intenso),

IgM, IgA, C3 e C1q, revelados pela imunofluorescência. O prognóstico renal é variável e depende do número de glomérulos acometidos e da intensidade das lesões. A maioria dos pacientes apresenta hematúria e proteinúria, e alguns apresentam ainda hipertensão, alteração de função renal e/ou síndrome nefrótica. A sorologia desses pacientes geralmente aponta DNA dupla fita positivo.

Há, também, subclasses da doença classe III, determinadas pela atividade inflamatória (ou cronicidade) das lesões:

- a) Classe III (A), que é a subclasse da doença com lesões ativas. Também é chamada de nefrite lúpica focal proliferativa;
- b) Classe III (A/C), que está associada a lesões ativas e crônicas. É referida como nefrite lúpica focal proliferativa e esclerosante;
- c) Classe III (C), em que são observadas lesões inativas crônicas com cicatrizes. Também é chamada nefrite lúpica focal esclerosante.

É rara a progressão da nefrite lúpica classe III para insuficiência renal terminal quando menos de 25% dos glomérulos estão acometidos. No entanto, quando há comprometimento glomerular mais intenso (entre 40 e 50%), a progressão para insuficiência renal é mais frequente, e o prognóstico renal se assemelha ao da classe IV. O tratamento é semelhante ao da nefrite lúpica classe IV, e a intensidade e a duração dependem do grau de acometimento glomerular.

A forma de nefrite lúpica mais comum, mais grave e com pior prognóstico é a classe (IV): proliferativa difusa.

15.3.1.4 Nefrite lúpica difusa (classe IV)

Na nefrite lúpica classe IV (também conhecida como nefrite lúpica proliferativa difusa), mais de 50% dos glomérulos estão acometidos com glomerulonefrite proliferativa endocapilar com ou sem envolvimento extracapilar e mesangial concomitante. Geralmente se

associa a depósitos subendoteliais difusos, acompanhados ou não de depósitos mesangiais e/ou subepiteliais, de IgG (mais intenso), IgM, IgA, C3 e C1q, revelados pela imunofluorescência.

É a forma mais comum e mais grave de nefrite lúpica. A hematúria e a proteinúria estão presentes em todos os pacientes com doença ativa. Hipertensão, síndrome nefrótica e insuficiência renal são frequentes. Os portadores habitualmente se apresentam com hipocomplementenemia significativa e altos níveis de anti-DNA.

Há também subclasses de doença classe IV, que são determinadas pela forma de acometimento dos glomérulos afetados, se segmental (S) ou globalmente (L) e por atividade inflamatória (ou cronicidade) das lesões.

O tratamento de indução deve ser prontamente iniciado e consiste em imunossupressão agressiva, realizada, classicamente, com pulso intravenoso de corticoide (metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias), seguido de prednisona, 1 mg/kg/d VO, associado a pulsos intravenosos mensais de ciclofosfamida (0,5 a 1 g/m²) por 6 meses, com redução lenta e gradual da prednisona durante o período. Após esses 6 meses, inicia-se o tratamento de manutenção, no qual os pulsos de ciclofosfamida passam a ser trimestrais (mais 6 pulsos de ciclofosfamida), com manutenção da prednisona em doses baixas (< 20 mg/d).

Síndrome nefrótica, hematúria e disfunção renal caracterizam, habitualmente, a glomerulonefrite lúpica difusa.

Outra opção para a fase de manutenção é a azatioprina associada a baixas doses de corticoide. O prognóstico renal é ruim e, mesmo com terapia imunossupressora agressiva, pode haver piora progressiva da função renal, com evolução para insuficiência renal crônica terminal.

15.3.1.5 Nefrite lúpica membranosa (classe V)

A nefrite lúpica classe V caracteriza-se pelo espessamento difuso da Membrana Basal Glomerular (MBG) com imunodepósitos subepiteliais. Acometimento mesangial também pode estar presente. A imunofluorescência revela depósitos subepiteliais de IgG e, menos frequentemente, de IgM, IgA, C3 e C1q.

Acomete de 10 a 20% dos portadores de nefrite lúpica e se apresenta, tipicamente, como síndrome nefrótica franca, de forma semelhante à nefropatia membranosa idiopática. Hematúria microscópica e hipertensão podem também estar presentes ao diagnóstico. A função renal está, em geral, preservada, ou apenas discretamente alterada.

O tratamento deve ser realizado em pacientes com síndrome nefrótica e/ou alteração da função renal e consiste, classicamente, no uso de prednisona associado ou não à ciclofosfamida intravenosa ou à ciclosporina via oral. Se a nefrite lúpica classe V estiver associada a lesões proliferativas, deverá ser tratada como classe IV.

Síndrome nefrótica, função renal normal e reduzida atividade sorológica caracterizam glomerulonefrite lúpica membranosa.

15.3.1.6 Nefrite lúpica esclerosante avançada (classe VI)

A nefrite lúpica classe VI caracteriza-se por esclerose global de mais de 90% dos glomérulos e representa a cicatrização da lesão inflamatória prévia, bem como os estágios crônicos avançados das classes III, IV e V. Não há sinais de doença inflamatória ativa nessa classe da nefrite lúpica.

Acomete cerca de 4% dos casos de nefrite lúpica. Pacientes geralmente se apresentam com insuficiência renal crônica lentamente progressiva, associada a proteinúria e alterações

discretas no sedimento urinário. Nesses casos, não há benefício com terapia imunossupressora.

Quadro 15.4 - Classificação segundo a International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (2004)

Classes	Nomenclaturas	Achados clínicos	Laboratório	Tratamentos
I	Nefrite lúpica mesangial mínima: depósitos imunes mesangiais, sem hiper celularidade mesangial	Habitualmente assintomática	Ausência de hematuria e proteinúria Creatinina normal	Sem indicação de tratamento específico
II	Nefrite lúpica mesangioproliferativa: depósitos imunes mesangiais, com hiper celularidade mesangial	Possivelmente nenhum sintoma; ocasionalmente, hipertensão	Proteinúria discreta Hematuria discreta Creatinina normal	Sem indicação de tratamento específico
III	Nefrite lúpica focal: glomerulonefrite em < 50% dos glomérulos, associada a depósitos imunes subendoteliais	Possíveis hipertensão, síndrome nefrítica ou mesmo nefrótica	Proteinúria Hematuria Creatinina normal a alta Complemento baixo e DNA dupla fita positivo	Se evolução para aumento de creatinina e sedimento ativo, possível necessidade de uso de corticoide com ou sem ciclofosfamida

IV	Nefrite lúpica difusa: glomerulonefrite em >50% dos glomérulos, associada a depósitos imunes subendoteliais	Hipertensão e edema Pode haver oligúria, síndrome nefrítica ou nefrótica ou glomerulonefrit e rapidamente progressiva	Proteinúria Hematúria intensa Creatinina normal ou alta Complemento consumido DNA dupla fita fortemente positivo	Imunossupressão agressiva com pulso de corticoide (metilprednisolona, 0,5 a 1 g/d, por 3 dias), seguida de prednisona, 1 mg/kg/d VO, com pulsos mensais de ciclofosfamida
V	Nefrite lúpica membranosa: espessamento difuso da MBG com imunodepósitos subepiteliais	Síndrome nefrótica	Proteinúria nefrótica Pode haver hematúria e hipertensão associadas	Medidas anti-hipertensivas, antiproteinúricas e hipolipemiantes, além de corticosteroides, com ou sem ciclofosfamida
VI	Nefrite lúpica esclerosante avançada: esclerose global em > 90% dos glomérulos	Insuficiência renal crônica avançada	Proteinúria e hematúria discretas e perda de função renal	Terapia de substituição renal (diálise, transplante)

Nas pacientes lúpicas gestantes, o esquema de tratamento é diferente, pois não há estudos que confirmem a vantagem do uso preventivo de corticosteroides. A cuidadosa monitorização permite o tratamento precoce caso a doença entre em atividade. O uso de hidroxicloroquina é seguro e, quando suspenso, está associado a risco de reatividade lúpica. Entre os imunossupressores utilizados durante a gestação, a maior experiência referida na literatura é com a azatioprina, considerada relativamente segura durante a gravidez, podendo ser prescrita a gestantes com LES ativo. A ciclofosfamida utilizada no primeiro trimestre se associa a risco de malformação e abortamento, com menor risco de malformação nas demais fases da gestação. Há diversos casos de aborto e malformação descritos em fetos de transplantadas que fizeram uso de micofenolato de mofetila

no primeiro trimestre da gestação. O metotrexato está proscrito na gestação devido à embriotoxicidade.

15.3.2 *Diabetes mellitus*

O *diabetes mellitus* constitui uma das causas mais frequentes de doença glomerular, insuficiência renal crônica e necessidade de terapia de substituição renal (diálise, transplante). Nos Estados Unidos, é a principal causa de diálise e, no Brasil, divide o posto das principais causas de diálise com a hipertensão arterial. Os portadores de diabetes apresentam pior prognóstico do que a maioria dos outros com insuficiência renal dialítica, sendo a mortalidade, em algumas séries, de até 50% em 2 anos. Nesses casos, portanto, deve-se considerar transplante renal ou transplante duplo rim-pâncreas.

15.3.2.1 Epidemiologia

1. Diabetes tipo 1: a epidemiologia da nefropatia diabética é mais conhecida no diabetes tipo 1 do que no tipo 2, porque, no tipo 1, o início da doença é, em geral, conhecido. Cerca de 20 a 30% dos pacientes irão apresentar microalbuminúria após duração média de 15 anos do diabetes. Menos da metade desses pacientes vai evoluir com nefropatia diabética progressiva. A microalbuminúria pode regredir ou permanecer estável em grande parte dos pacientes, provavelmente devido ao adequado controle glicêmico e da Pressão Arterial (PA). No entanto, após o desenvolvimento de macroalbuminúria (> 300 mg/d), a maioria dos pacientes evolui para doença renal em estágio terminal. Mesmo após o desenvolvimento de macroalbuminúria, os controles glicêmico e da PA rigorosos podem reduzir a velocidade de progressão da nefropatia diabética, embora não sejam mais capazes de preveni-la nesse estágio;

2. Diabetes tipo 2: o diabetes tipo 1 evolui mais frequentemente para doença renal em estágio terminal que o tipo 2. Entretanto, as unidades de diálise têm mais pacientes portadores desse tipo de diabetes do que do tipo 1, devido à prevalência bem maior de *diabetes mellitus* tipo 2 (> 90% dos casos) e sua associação a fatores de risco

adicionais para o desenvolvimento de doença renal crônica. Segundo estatísticas americanas, 10 anos após o diagnóstico, as prevalências de microalbuminúria, macroalbuminúria e doença renal crônica em portadores de diabetes tipo 2 são de, respectivamente, 25, 5 e 0,8%. Adicionalmente, as taxas de progressão anual do diagnóstico de microalbuminúria, de microalbuminúria para macroalbuminúria e de macroalbuminúria para doença renal crônica são de 2, 2,8 e 2,3%, respectivamente. De modo semelhante ao diabetes tipo 1, pacientes com microalbuminúria, principalmente aqueles com controles glicêmico e pressórico adequados, podem evoluir para regressão.

As taxas de progressão da nefropatia diabética diminuíram acentuadamente ao longo das últimas décadas, devido aos cuidados médicos ideais para PA, controle glicêmico, controle de lipídios e uso de agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina.

O risco de nefropatia diabética é igual nos 2 tipos de diabetes, o que muda é a sua evolução: o diabetes tipo 1 evolui mais frequentemente para doença renal em estágio terminal que o tipo 2.

15.3.2.2 Classificação

A classificação da nefropatia diabética está descrita no Quadro 15.5. É muito importante a detecção precoce da microalbuminúria, pois o uso dos IECAs (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) pode retardar a evolução da nefropatia, uma vez que promovem vasodilatação da arteríola eferente, com consequente aumento do fluxo plasmático renal e diminuição da pressão glomerular. Além dos IECAs, outros fatores são importantes na prevenção de lesão renal, como rigoroso controle pressórico e rigoroso controle glicêmico.

Quadro 15.5 - Classificação

Típos	Características	Clearance de creatinina	Diagnósticos
I	Fases iniciais do diabetes	Significativo aumento, pelo hiperfluxo glomerular	Ausência de lesão renal
II	Fases iniciais do diabetes	Começo da redução, mas ainda normal	Ausência de lesão renal significativa
III	Persistência da microalbuminúria	Normal e evoluindo para redução progressiva	Lesão renal discreta
IV	Proteinúria (> 300 mg/24 horas)	Reduzido	Lesão renal difusa
V	Rins crônicos e destruídos	< 15 mL/min	Rins destruídos

Quando o paciente diabético apresenta proteinúria, o quadro já está muito avançado, por isso são importantes a vigilância e o tratamento efetivo de diabetes em todos os pacientes.

15.3.2.3 Histologia

São 4 as alterações histológicas glomerulares mais frequentes na nefropatia diabética: expansão mesangial, espessamento de MBG, lesão podocitária e esclerose glomerular. O achado histopatológico mais frequente é glomerulosclerose difusa. Todas as estruturas renais são acometidas: interstício, túbulos, vasos e glomérulos. Uma forma muito típica, apesar de pouco frequente, do acometimento renal do diabetes é a glomerulosclerose nodular intercapilar, conhecida como nódulos de Kimmelstiel-Wilson (Figura 15.2). Eles

se formam nas regiões periféricas do mesângio e podem ser únicos ou múltiplos.

Figura 15.2 - Microscopia óptica de nefropatia diabética que mostra lesão glomerular difusa com expansão mesangial e um típico nódulo de Kimmelstiel-Wilson no topo glomerular (seta)

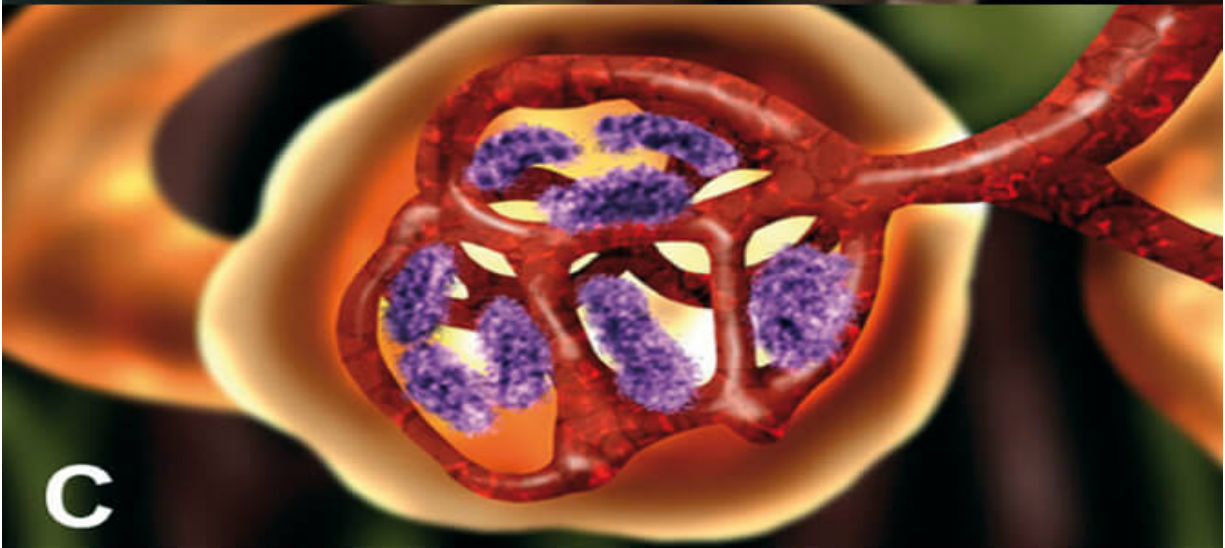
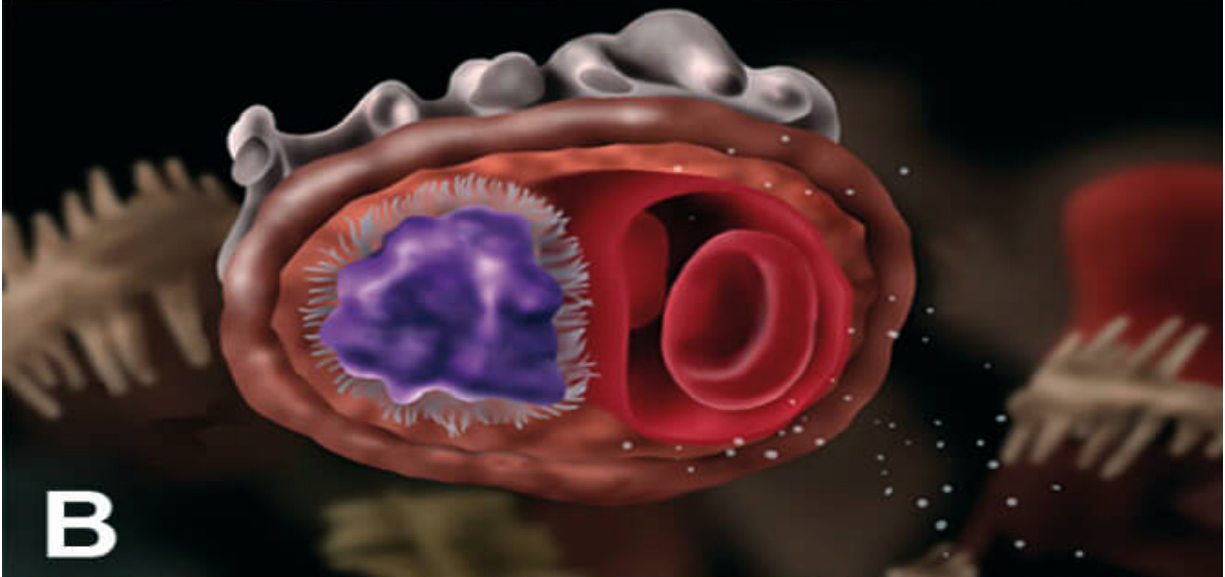
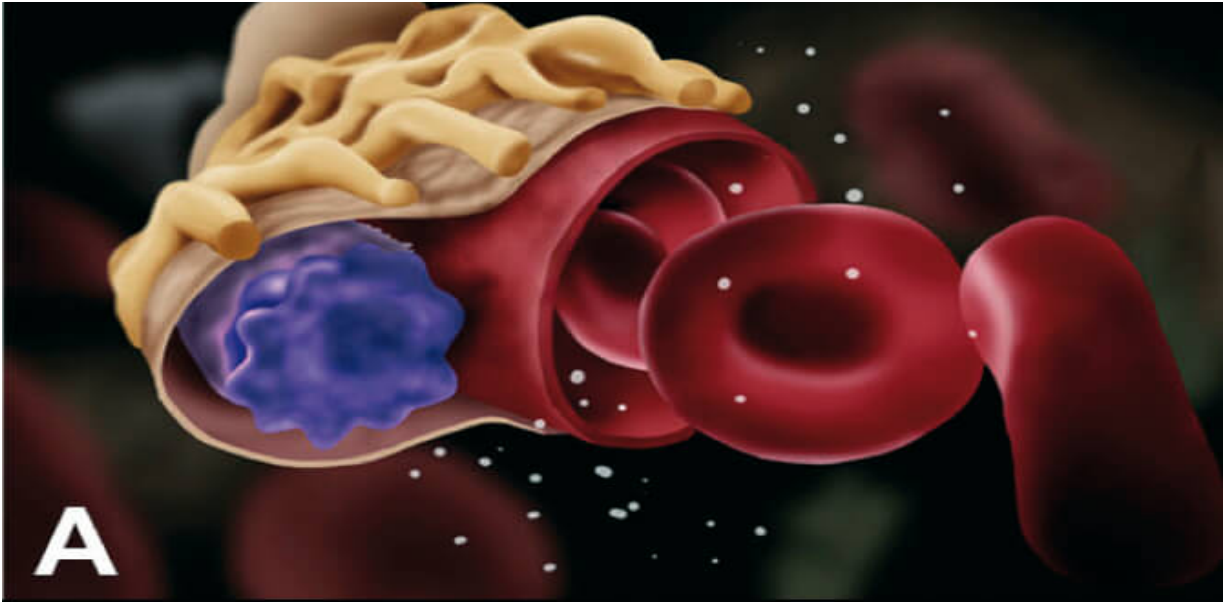
O achado histopatológico mais frequente é a glomeruloesclerose difusa.

15.3.2.4 Patogênese

Aparentemente, há processos patogênicos diferentes envolvidos na gênese da nefropatia diabética. A glomeruloesclerose, por exemplo, pode ser resultante da hipertensão intraglomerular induzida pela vasodilatação renal ou da lesão isquêmica induzida pela estenose dos vasos que suprem o glomérulo.

- 1. Hiperfiltração glomerular:** o papel da hipertensão glomerular e da hiperfiltração na nefropatia diabética é reforçado pelo benefício proporcionado pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina. O antagonismo dos efeitos pró-fibróticos da angiotensina II também parece ser um fator significativo para o efeito protetor induzido por IECAs e ARAs-II (Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II);
- 2. Hiperglicemia:** pode induzir diretamente à expansão mesangial e à lesão glomerular, talvez, em parte, por aumento da produção de matriz mesangial ou por glicosilação de proteínas da matriz;
- 3. Citocinas:** ativação de citocinas, agentes pró-fibróticos, inflamação e fator de crescimento endotelial vascular parecem estar envolvidos na deposição de matriz mesangial na nefropatia diabética.

Figura 15.3 - (A) Aspecto normal dos capilares glomerulares; (B) aspecto do capilar após alterações morfológicas; (C) esclerose glomerular após alterações microvasculares



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

15.3.2.5 Fatores de risco

- 1. Suscetibilidade genética:** parece ter papel importante tanto na incidência quanto na gravidade da nefropatia diabética, cujo risco de desenvolvimento aumenta significativamente em pacientes com história familiar positiva para a doença;
- 2. Idade:** a relação da idade com o início e a progressão da nefropatia diabética é incerta;
- 3. PA:** há correlação entre a hipertensão e o desenvolvimento de nefropatia diabética;
- 4. Hiperfiltração:** metade dos portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 nos primeiros 5 anos apresenta ritmo de filtração glomerular 25 a 50% acima do normal e parece ter risco aumentado para o desenvolvimento de nefropatia diabética. A hiperfiltração glomerular no diabetes tipo 1 é tipicamente associada à hipertrofia glomerular e ao aumento do tamanho renal. A associação entre esses fatores hemodinâmicos e estruturais e o desenvolvimento da nefropatia diabética pode estar relacionada tanto à hipertensão intraglomerular (a qual é secundária à hiperfiltração) quanto à hipertrofia glomerular (que aumenta o estresse das paredes capilares glomerulares). A terapia com o objetivo de reverter essas mudanças, com controle adequado e precoce da glicemia e dos níveis pressóricos, pode retardar a progressão da nefropatia diabética. No diabetes tipo 2, cerca de 45% apresentam aumento do ritmo de filtração glomerular ao diagnóstico, porém o grau de hiperfiltração é menor que no diabetes tipo 1 (de 20 a 40%, em média). Os portadores de diabetes tipo 2 são, em geral, mais velhos do que os com diabetes tipo 1 e têm com maior frequência doença arteriosclerótica associada, o que limita o aumento da filtração glomerular e do tamanho do rim na fase de hiperfiltração da nefropatia diabética. A importância da hipertensão intraglomerular na patogênese da nefropatia diabética pode explicar por que a HAS é um importante fator de risco para o desenvolvimento dessa nefropatia;

5. **Controle glicêmico:** o risco de nefropatia diabética é maior em pacientes com mau controle glicêmico;
6. **Raça:** a incidência e a gravidade da nefropatia diabética são de 3 a 6 vezes maiores em negros do que em brancos. Ascendência mexicano-americana ou indígena Pima também estão relacionadas;
7. **Obesidade:** associa-se ao maior risco de doença renal crônica em diabéticos. Entretanto, perda de peso pode reduzir a proteinúria e melhorar a função renal nesses pacientes;
8. **Tabagismo:** pode aumentar a albuminúria e o risco de doença renal crônica em estágio terminal em diabéticos. Adicionalmente, pode reduzir a sobrevida desses pacientes, após o início da diálise;
9. **Anticoncepcionais orais:** estão sendo estudados.

Os principais fatores de risco da nefropatia diabética são tabagismo, obesidade, raça (negros), controle glicêmico ineficiente, hipertensão e idade.

15.3.2.6 Correlação entre nefropatia e retinopatia diabética

Portadores de diabetes tipo 1 associado à nefropatia diabética frequentemente apresentam outros sinais de doença diabética microvascular, como retinopatia e neuropatia diabéticas. A retinopatia é facilmente detectada clinicamente pelo exame de fundo de olho e, tipicamente, precede o surgimento da nefropatia. No entanto, o paciente pode apresentar retinopatia avançada e não apresentar nefropatia diabética.

Com base na frequente associação entre retinopatia e nefropatia diabéticas, sugere-se que a causa da doença renal crônica seja atribuída ao diabetes na maior parte dos pacientes que apresentam tanto microalbuminúria quanto retinopatia diabética. Porém, devem

ser consideradas outras causas de doença renal crônica em pacientes nos quais a retinopatia diabética esteja ausente.

15.3.2.7 Tratamento da nefropatia diabética

As medidas terapêuticas com maior eficácia na prevenção e na desaceleração da progressão da nefropatia diabética são o adequado controle glicêmico e da PA, com ênfase para o uso de IECA e ARA-II.

a) Controle glicêmico

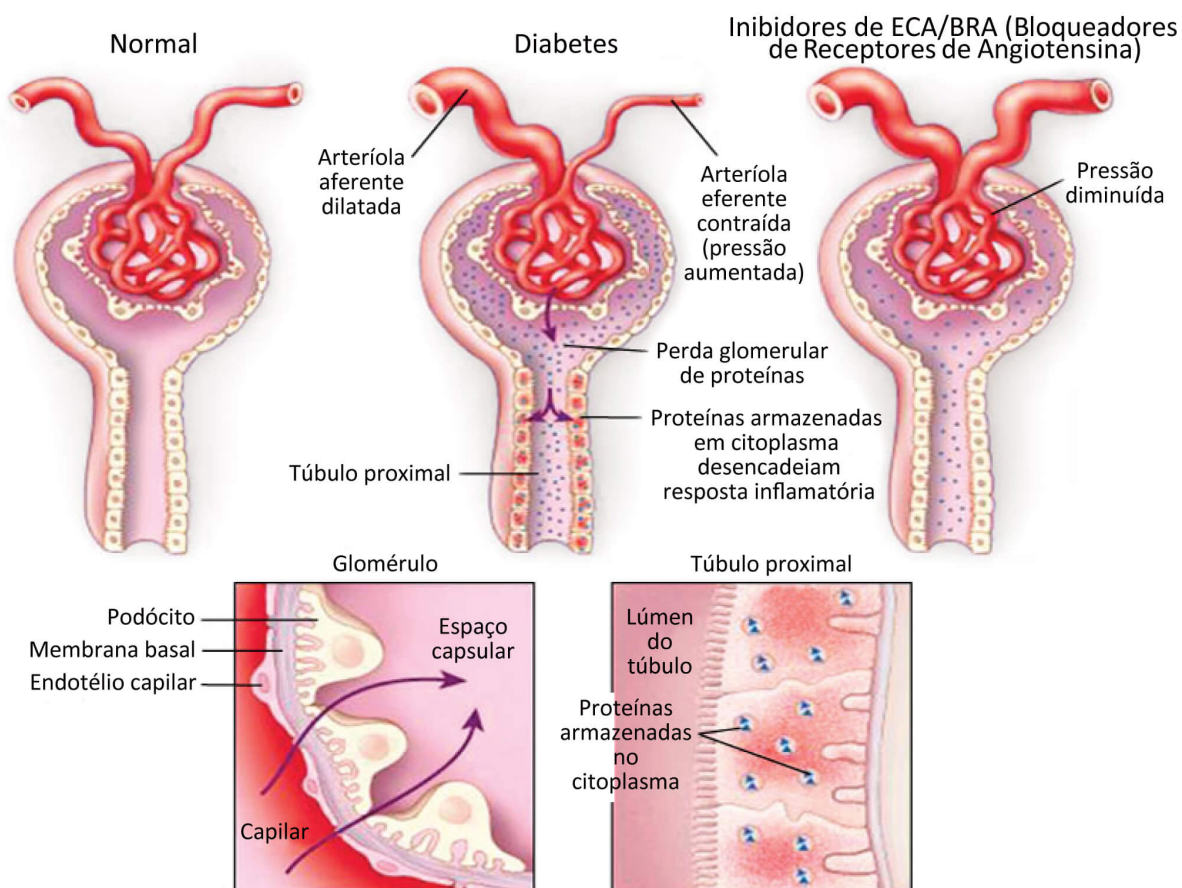
O controle glicêmico adequado pode reverter parcialmente a hipertrofia e a hiperfiltração glomerulares, que são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da nefropatia diabética. Adicionalmente, o controle glicêmico é capaz de reduzir o desenvolvimento e a progressão da nefropatia diabética, além de estabilizar ou reduzir a proteinúria em pacientes com macroalbuminúria.

b) Controle pressórico

O uso de IECA ou ARA-II como parte da terapêutica anti-hipertensiva em diabéticos não só reduz a proteinúria, mas também diminui a taxa de progressão da doença renal crônica, mesmo na ausência de controle glicêmico adequado. Todavia, o controle pressórico rigoroso é mais importante para a prevenção e a redução da taxa de progressão da nefropatia diabética do que o uso isolado de IECA ou ARA-II. Portanto, na maior parte dos casos, é necessária associação a outros anti-hipertensivos a fim de manter adequado controle pressórico. Resumindo, a PA de diabéticos deve ser mantida abaixo de 130 x 80 mmHg ou de 120 x 75 mmHg se a proteinúria for > 1 g/24 horas, e os agentes de escolha inicial são IECAs ou ARAs. Quando é necessária a associação a outros agentes para controle pressórico adequado, podem-se associar antagonistas dos canais de cálcio, como o verapamil ou o diltiazem, que apresentam efeito protetor adicional contra progressão da nefropatia diabética. O bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina com IECA associado

a ARA-II não está indicado no momento, pois nenhum estudo demonstrou benefício em longo prazo dessa associação na preservação da função renal e há aumento de efeitos adversos.

Figura 15.4 - Comparação esquemática de um néfron normal, néfron com nefropatia diabética e um néfron após a administração de IECA/BRA



Fonte: ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

Duas complicações potenciais da terapia com inibidores da IECA ou BRA em pacientes com doença renal crônica são a queda inicial na TFG e o desenvolvimento de hipercalemia. Uma queda inicial na TFG resultando em elevação na creatinina sérica é devido à redução associada na pressão capilar glomerular. O aumento da creatinina sérica acontece tipicamente cedo, durante o ajuste da dose. Aumentos agudos tardios da creatinina sérica (em oposição aos aumentos graduais devido à progressão da doença) podem ocorrer se os diuréticos forem iniciados ou se a dose for aumentada ou, ainda, se algum outro insulto renal for sobreposto, como o uso de AINH. Uma elevação na creatinina sérica de 30 até 35% acima da linha basal

que se estabiliza nos primeiros 2 a 4 meses de terapia é considerada aceitável e não é uma razão para descontinuar a terapia com essas drogas. Já a hipercalemia devido à remoção do estímulo mediado pela angiotensina II para a liberação de aldosterona é mais provável de ocorrer em pacientes nos quais a concentração plasmática de potássio é elevada.

c) Proteinúria

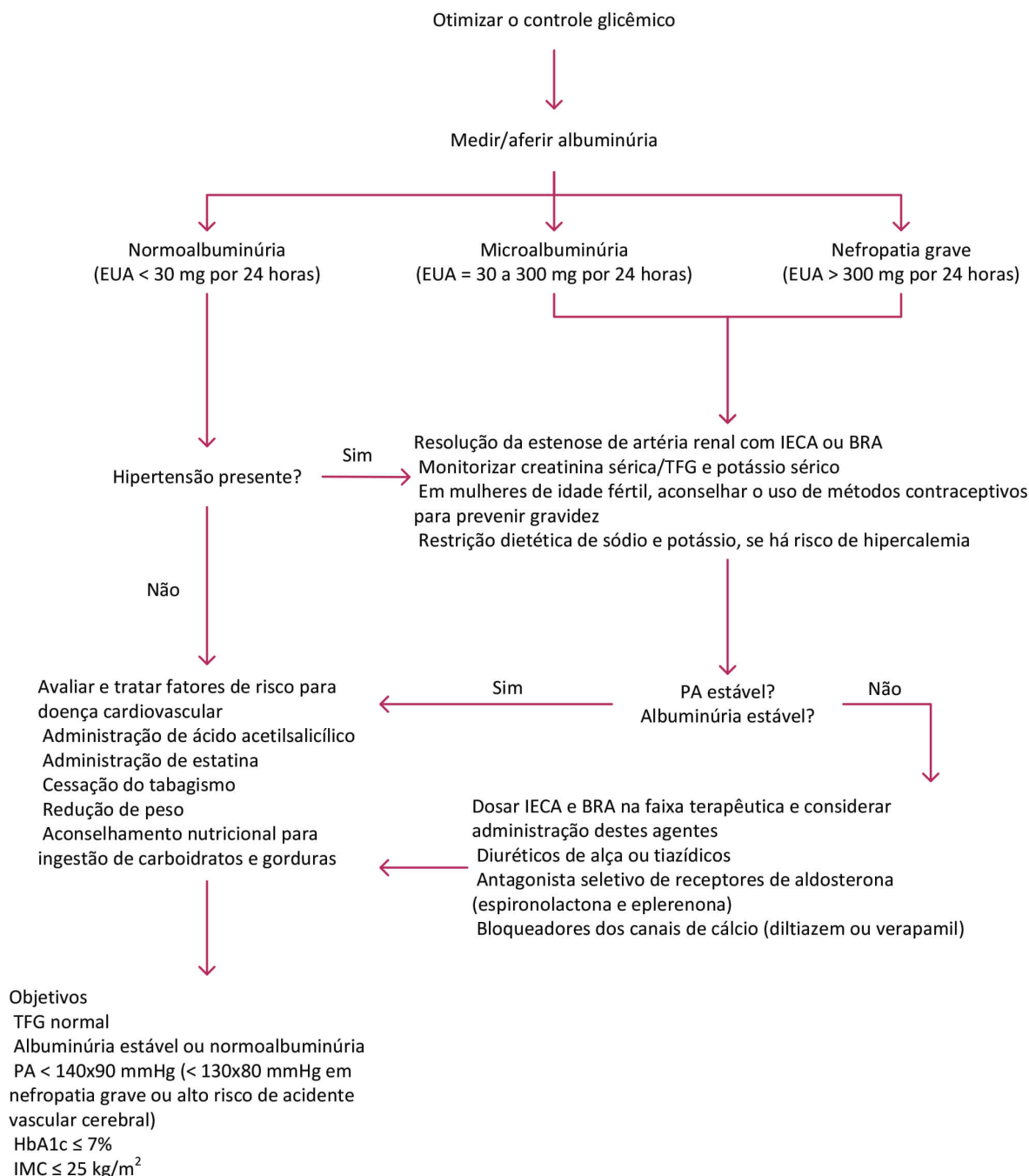
Pacientes com nefropatia manifestada com macroalbuminúria devem ser tratados com IECAs ou ARAs, mesmo se os níveis pressóricos estiverem abaixo do alvo de 130 x 80 mmHg. A proteinúria deve ser reduzida para menos de 0,5 a 1 g/d, ou, se esse alvo não for possível, para menos de 60% da proteinúria basal.

d) Controle lipídico

O tratamento da dislipidemia parece ser capaz de retardar a progressão da nefropatia diabética.

O tratamento da nefropatia diabética é feito com base nos controles glicêmico, pressórico e de proteinúria (uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina II), além do controle lipídico.

Figura 15.5 - Tratamento da nefropatia diabética



Legenda: Excreção Urinária de Albumina (EUA); Taxa de Filtração Glomerular (TFG); hemoglobina glicada (HbA1c); Índice de Massa Corpórea (IMC). **Fonte:** elaborado pelos autores.

O papel da restrição proteica dietética é incerto em diabéticos, particularmente em vista de problemas com a complacência em pacientes que já estão sendo tratados com restrição de carboidratos e gordura simples. Além disso, é incerto se uma dieta pobre em

proteínas é significativamente aditiva a outras medidas destinadas a preservar a função renal, tais como IECAs e controle agressivo da PA e glicemia.

15.3.3 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é uma das principais causas de doença renal terminal com necessidade de hemodiálise no Brasil e no mundo. No Brasil, é a principal causa da doença renal terminal em 35,2% dos pacientes em hemodiálise, segundo censo de 2010 da Sociedade Brasileira de Nefrologia. No entanto, essa prevalência pode estar superestimada, pois, como o diagnóstico de nefrosclerose hipertensiva geralmente é presuntivo, não se pode descartar glomerulopatia primária ou outra causa em pacientes não submetidos à biópsia renal. A nefrosclerose hipertensiva é mais comum e mais grave entre negros.

A lesão renal decorrente da HAS pode se apresentar de 2 formas, que serão detalhadas a seguir: nefrosclerose hipertensiva benigna e nefrosclerose hipertensiva maligna.

#IMPORTANTE

A maioria dos pacientes com hipertensão arterial desenvolve nefrosclerose, principalmente os da raça negra.

15.3.3.1 Nefrosclerose hipertensiva benigna

A nefrosclerose hipertensiva benigna decorre da lesão endotelial causada pelo aumento crônico da PA em artérias interlobulares e arqueadas e arteríolas aferentes renais.

a) Patologia

A nefrosclerose hipertensiva caracteriza-se histologicamente por envoltimentos vascular, glomerular e intersticial.

1. Doença vascular: o acometimento vascular da nefrosclerose hipertensiva decorre da lesão endotelial causada pelo aumento crônico da PA nas artérias interlobulares, arqueadas e arteríolas aferentes renais (pré-glomerulares). Podem ocorrer 2 tipos de alterações vasculares: hipertrofia da camada média e espessamento da íntima das artérias arqueadas e interlobulares renais, além da arteriosclerose hialina (deposição de material hialino na parede das arteríolas aferentes, com redução progressiva do lúmen e isquemia glomerular satélite);

2. Glomeruloesclerose: os glomérulos podem apresentar tanto esclerose global focal (que afeta alguns glomérulos de forma completa) quanto segmentar e focal (que afeta alguns glomérulos de forma parcial);

3. Nefrite intersticial: a doença vascular e glomerular é frequentemente associada à nefrite intersticial intensa.

#IMPORTANTE

São características histopatológicas principais da nefrosclerose benigna: hipertrofia da camada muscular arterial, duplicação da lâmina elástica interna e espessamento da camada íntima.

b) Manifestações clínicas

O risco é maior entre negros, portadores de doença renal crônica por outras causas (principalmente por nefropatia diabética) e pacientes com níveis pressóricos elevados persistentes. Portadores se apresentam tipicamente com história de HAS de longa data, piora lenta e progressiva da função renal e proteinúria leve.

Hiperuricemia (independentemente do uso de diuréticos) é um achado relativamente precoce da nefrosclerose hipertensiva benigna

e parece refletir a redução do fluxo sanguíneo renal induzida pela doença vascular. A proteinúria fica discretamente aumentada (< 1 g/24 horas) na nefrosclerose benigna, o que reflete a natureza, em geral, focal do comprometimento glomerular.

Apesar de ser a causa mais frequente de doença renal crônica no Brasil e uma das principais no mundo, a velocidade de progressão da nefrosclerose hipertensiva benigna é lenta na maior parte dos casos, e apenas uma minoria dos hipertensos (de 0,2 a 2%) evolui para doença renal crônica progressiva. Como o número de hipertensos no mundo é muito grande, é uma das principais causas de doença renal crônica em fase terminal, mesmo com essa pequena taxa de progressão.

#IMPORTANTE

Os principais fatores de risco da nefrosclerose hipertensiva benigna são raça negra, comorbidades (*diabetes mellitus*, doença renal parenquimatosa associada) e elevações da pressão arterial.

c) Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente inferido de acordo com as manifestações clínicas, pois a biópsia, na maior parte dos casos, não é indicada. Os pacientes acometidos geralmente têm longa história de HAS, tipicamente associada a: retinopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda, sedimento urinário relativamente normal, rins de tamanho reduzido e piora progressiva da função renal, frequentemente relacionada à proteinúria (que inicialmente é não nefrótica).

Os fatores mais importantes para o diagnóstico, do ponto de vista clínico, são a hipertensão preceder o surgimento da proteinúria e/ou

da insuficiência renal e não haver outra causa de doença renal mais provável.

d) Tratamento

O risco de progressão da nefrosclerose hipertensiva benigna para insuficiência renal é inversamente proporcional ao grau de controle pressórico, portanto o tratamento consiste no controle dos níveis tensionais com anti-hipertensivos.

IECAs e ARAs-II são os anti-hipertensivos de escolha para renoproteção em hipertensos que apresentem doença renal crônica com proteinúria. Não há consenso quanto ao anti-hipertensivo de primeira escolha nos casos de nefrosclerose hipertensiva benigna sem proteinúria.

15.3.3.2 Nefrosclerose hipertensiva maligna

A nefrosclerose hipertensiva maligna faz parte de uma síndrome, a hipertensão maligna, uma emergência hipertensiva definida como aumento abrupto dos níveis tensionais, geralmente até valores acima de 180 x 120 mmHg, acompanhado de retinopatia hipertensiva graus 3 e 4, com hemorragia retiniana, exsudatos moles ou papiledema. Lesão de outros órgãos-alvo pode ocorrer na hipertensão maligna, como nefrosclerose maligna, edema agudo de pulmão e encefalopatia hipertensiva.

Nela podem ocorrer 2 formas de lesão vascular: necrose fibrinoide (depósito de material eosinofílico composto por fibrina e, muitas vezes, infiltrado inflamatório); arteriosclerose hiperplásica ou lesão arteriolar “em bulbo de cebola” (espessamento da íntima decorrente da proliferação concêntrica de células musculares lisas entremeadas a um depósito laminar de colágeno). Ocorre insuficiência renal aguda em razão da isquemia glomerular difusa acentuada, muitas vezes com necessidade de hemodiálise. A doença vascular renal leva à isquemia glomerular e à ativação do sistema renina-angiotensina-

aldosterona, o que pode resultar em exacerbação adicional da hipertensão e da hipocalemia.

O diagnóstico é feito na presença de paciente com quadro de hipertensão maligna associada à insuficiência renal, proteinúria, hematúria micro ou macroscópica e lesões retinianas compatíveis com hipertensão maligna (Figura 15.6). O sedimento urinário pode mostrar sinais de lesão glomerular, como a presença de cilindros hemáticos, piocitários e granuloses.

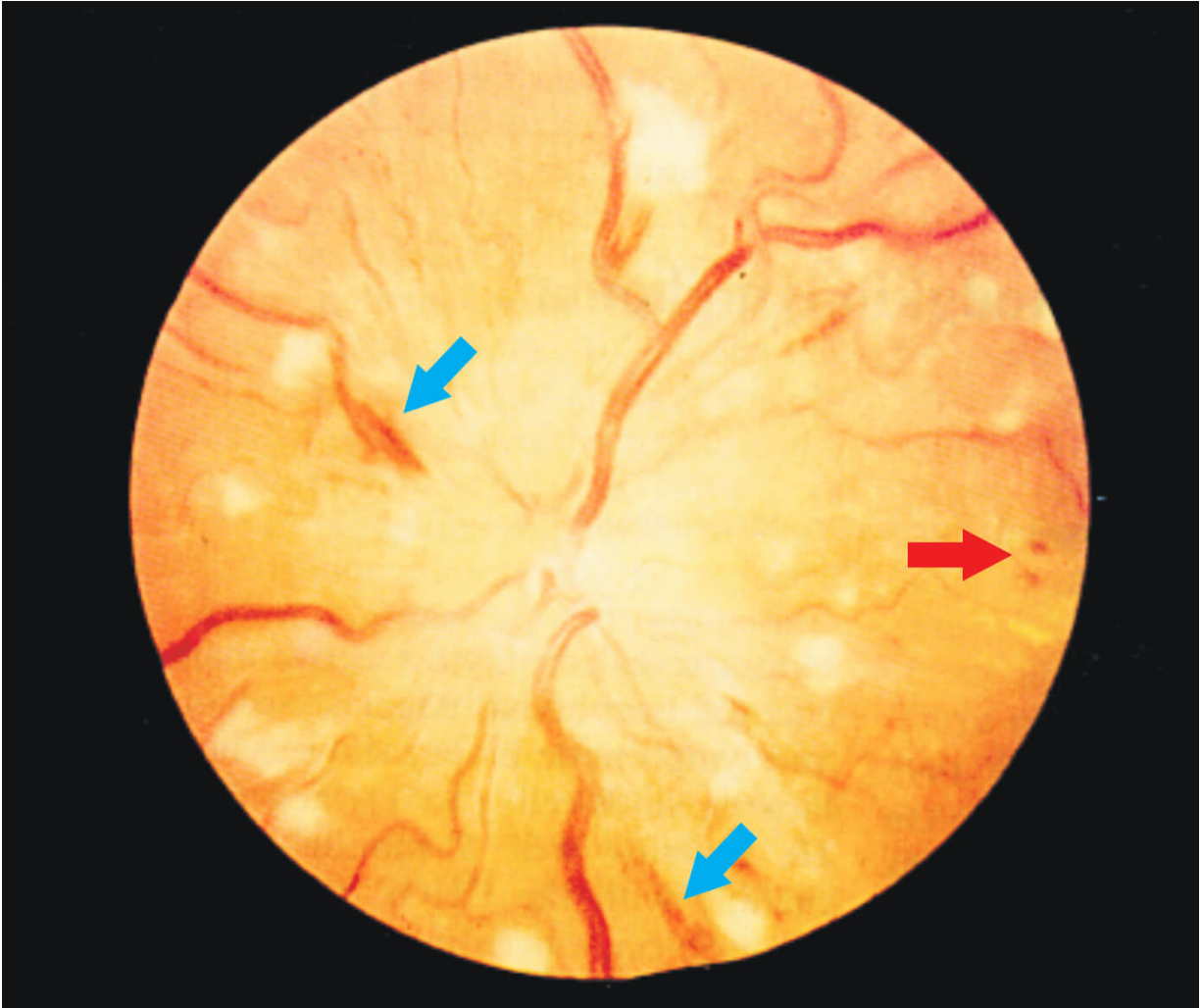
O tratamento é semelhante ao de outras emergências hipertensivas e consiste no controle efetivo e agressivo da PA, inicialmente com medicações intravenosas, como nitroprussiato de sódio. Posteriormente, devem-se iniciar medicamentos orais, o que permite o desmame dos anti-hipertensivos intravenosos.

Convém ter o cuidado de não reduzir a PA muito abruptamente, para evitar isquemia cerebral, cardíaca e/ou renal, portanto deve ser reduzida em no máximo 25% nas primeiras 2 a 6 horas de tratamento. Posteriormente, a pressão deve ser reduzida para níveis < 140 x 90 mmHg em 2 a 3 meses. Se não tratada, o prognóstico renal é ruim, com grande parte dos pacientes evoluindo para rins terminais com necessidade de diálise. O tratamento precoce e agressivo propicia recuperação da função renal em muitos pacientes.

#IMPORTANTE

Nos pacientes com nefrosclerose maligna, deve-se procurar sempre um fator de agudização, como a doença renovascular aterosclerótica ou o uso insuficiente ou inadequado de medicação.

Figura 15.6 - Exame de fundo de olho em portador de hipertensão maligna e retinopatia hipertensiva grau IV que mostra papiledema, diversos exsudatos moles, numerosas hemorragias “em chama de vela” (setas azuis) e hemorragias puntiformes (seta vermelha)



Quais doenças sistêmicas cursam com acometimento glomerular?

Várias doenças sistêmicas têm como característica o acometimento glomerular no seu curso. As principais a abordar são Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU), Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT), doenças de depósito (amiloidose, crioglobulinemia, glomerulonefrite fibrilar), lúpus eritematoso sistêmico, *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica. A SHU é uma doença de pequenos vasos, caracterizada predominantemente por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal. A PTT apresenta todos os sintomas presentes na SHU, além de febre e sintomas neurológicos.

A amiloidose é uma doença de depósito que pode ter acometimento renal exclusivo (síndrome nefrótica), ou ligada a: insuficiência cardíaca, neuropatia periférica, perda ponderal, macroglossia, hepatoesplenomegalia, anemia, hipotireoidismo e miopatia.

A crioglobulinemia é uma síndrome inflamatória sistêmica, que envolve vasos de pequeno e médio calibre, secundária a imunocomplexos com crioglobulinas. A nefrite lúpica pode se manifestar de várias formas, que podem ser diferenciadas pela biópsia renal, e sua gravidade depende do padrão de acometimento renal. O *diabetes mellitus* é uma das causas mais comuns de doença glomerular, insuficiência renal crônica e necessidade de terapia de substituição renal (diálise, transplante). Na nefrite diabética, o achado histopatológico mais frequente é glomeruloesclerose difusa. A hipertensão arterial

sistêmica é uma das principais causas de doença renal terminal, e a lesão renal dela decorrente pode ter duas formas: nefrosclerose hipertensiva benigna e nefrosclerose hipertensiva maligna. A primeira decorre da lesão endotelial causada pelo aumento crônico da pressão. Já a segunda faz parte de uma síndrome, a hipertensão maligna, definida como aumento abrupto dos níveis tensionais, geralmente até valores acima de 180 x 120 mmHg.

DOENÇAS TUBU- LOINTERSTICIAIS

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Natália Corrêa Vieira de Melo

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

16

Como se **manifestam** as doenças **tubulointersticiais**?

16.1 INTRODUÇÃO

As doenças tubulointersticiais (DTIs) dos rins caracterizam-se por alterações funcionais e histológicas envolvendo, primordialmente, os túbulos e o interstício, mais do que os glomérulos ou a vasculatura renal, e formam um grupo com etiologias diversificadas que apresentam rápida deterioração da função renal ou comprometimento crônico e insidioso dos rins. Um mesmo agente pode causar mais de um tipo de lesão, dependendo da dose, da duração de exposição e das variações individuais de resposta do indivíduo afetado. Podem ocorrer, ainda, alterações de segmentos específicos do néfron, o que vai resultar em diversas formas de DTIs específicas, com sintomatologia relacionada ao segmento do néfron acometido.

Nas DTIs que acometem, preferencialmente, as estruturas medulares/papilares renais, o comprometimento da concentração urinária é o distúrbio predominante, ocasionando poliúria e nictúria. As acidoses tubulares renais decorrem do comprometimento da acidificação distal da urina (tipos I e IV) ou da reabsorção proximal de bicarbonato (tipo II). O acometimento tubular proximal resulta no prejuízo de absorção de diversas substâncias, entre elas glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato, o que constitui a síndrome de Fanconi.

Nas DTIs que acometem estruturas medulares/papilares renais, há o comprometimento da concentração urinária, enquanto, no acometimento tubular proximal, há o prejuízo de absorção de substâncias, como glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato.

É importante lembrar que o túbulo e o interstício renal podem ser acometidos secundariamente a doenças glomerulares ou vasculares. Histologicamente, as DTIs são caracterizadas por edema intersticial, infiltração cortical e medular de leucócitos polimorfonucleares e necrose focal de células tubulares.

Nas formas cronificadas das DTIs, predominam tecido cicatricial no interstício, monócitos e ampla destruição de túbulos (atrofia, dilatação luminal e espessamento da membrana basal glomerular).

Quadro 16.1 - Distúrbios tubulares específicos

Distúrbios do néfron proximal	Glicosúria
	Aminoacidúria renal
	Fosfatúria
	Acidose tubular renal tipo II
	Síndrome de Fanconi
Distúrbios da alça de Henle	Síndrome de Bartter
	Uso de diuréticos de alça
Distúrbios do néfron distal	Síndrome de Gitelman
	Acidose tubular renal tipo I
	Acidose tubular renal tipo IV
	Síndrome de Liddle
	Nefropatia perdedora de sal
	<i>Diabetes insipidus</i> nefrogênico

16.2 ETIOLOGIA

As causas das DTIs são extensas e didaticamente divididas em nefrites tubulointersticiais agudas (NIAs) e crônicas (NICs – Quadros 16.2 e 16.3) e em distúrbios tubulares específicos. Elas serão discutidas separadamente ao longo do capítulo.

16.2.1 Nefrite intersticial aguda (NIA)

A causa mais frequente de NIA é o uso prévio de medicações.

Quadro 16.2 - Causas de nefrites intersticiais agudas

Medicamentos (75%)	Antibióticos: betalactâmicos, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, rifampicina, aciclovir e etambutol
	Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs)
	Diuréticos: furosemida, triantereno e tiazídicos
	Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e valproato
	Outros: captopril, ranitidina, cimetidina, omeprazol, mesalazina, indinavir e alopurinol
Infecções (5 a 10%)	Bactérias: <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Yersinia</i>
	Vírus: Epstein-Barr, citomegalovírus, HIV e hantavirose, poliovírus principalmente em pacientes submetidos a transplante renal
	Outras: leptospirose, calazar, <i>Mycoplasma</i> e <i>Rickettsia</i>
Idiopáticas (15 a 20%)	Síndrome uveíte-nefrite intersticial
	Sarcoidose

16.2.2 Nefrite intersticial crônica

As causas mais comuns de DTIs crônicas são:

- a) Nefropatia por uso crônico de analgésicos;
- b) Medicamentos: ciclosporina, lítio, chumbo;
- c) Mieloma múltiplo;
- d) Anemia falciforme;
- e) Nefropatia por ácido úrico;
- f) Nefrocalcinose;
- g) Refluxo vesicoureteral;
- h) Doença renal policística.

Quadro 16.3 - Causas de nefrites intersticiais crônicas

Toxinas exógenas	Nefropatia por analgésicos
	Nefropatia por chumbo
	Outras nefrotoxinas: lítio, ciclosporina, metais pesados
Toxinas metabólicas	Hiperuricemia
	Hipercalcemia
	Outras: hipocalcemia, cistinose, doença de Fabry, hiperoxalúria
Neoplasias	Linfomas, leucemias e mieloma múltiplo
Autoimunes	Síndrome de Sjögren
Hereditárias	Doença renal policística
	Doença cística medular
	Doença medular esponjosa
Outras	Nefropatia associada à doença falciforme
	Pielonefrite crônica
	Obstrução crônica do trato urinário
	Refluxo vesicoureteral
	Nefropatia associada à radioterapia
Nefropatia tubulointersticial crônica secundária associada a doenças glomerulares e a doenças renais vasculares	

16.3 ACHADOS CLÍNICOS

As manifestações clínicas e laboratoriais (Quadro 16.4) são variadas e, em parte, dependem da etiologia de base. De maneira geral, podem surgir:

- a) Redução da taxa de filtração glomerular (insuficiência renal);
- b) Disfunção tubular proximal, levando a hipocalcemia, aminoacidúria, glicosúria, fosfatúria e bicarbonatúria;
- c) Defeito na acidificação renal; em fases mais tardias, predomina uma acidose metabólica hiperclorêmica;
- d) Defeito na concentração urinária;
- e) Destruição predominante de ductos coletores (amiloidose, uropatia obstrutiva): predomínio de acidose – tubular tipo I;
- f) Destruição predominante de medula e papilas renais (nefropatia por analgésicos e nefropatia associada à doença falciforme): predomínio de dificuldade em concentrar a urina, com nictúria e poliúria;
- g) Outros sinais da doença de base podem surgir e predominar sobre os achados.

O quadro clínico das DTIs é composto de insuficiência renal, acidose metabólica hiperclorêmica, hipercalemia, poliúria, proteinúria seletiva e síndrome de Fanconi (disfunção global dos túbulos proximais com perda urinária de fosfato, aminoácidos, glicose, potássio e bicarbonato).

Quadro 16.4 - Achados clínicos e laboratoriais

Disfunção	Mecanismo
Redução do <i>clearance</i>	Obstrução da microvasculatura renal
	Obstrução de túbulos
Perda de sal	Disfunção de túbulos distais com reabsorção de sódio prejudicada
Acidose hiperclorêmica	Redução da produção de amônia
	Incapacidade de acidificar os ductos coletores (acidose tubular renal distal)
	Redução da reabsorção proximal de bicarbonato
Hipercalemia	Dificuldade na excreção de potássio
	Resistência relativa à ação da aldosterona em túbulos distais
Síndrome de Fanconi	Disfunção global dos túbulos proximais, ocasionando perda urinária de fosfato, aminoácidos, glicose, potássio e bicarbonato
Poliúria	Disfunção da medula renal, levando a: nictúria, poliúria e isostenúria
Proteinúria seletiva	Perda renal de proteínas de baixo peso molecular, devido à disfunção tubular proximal

16.4 NECROSE DE PÁPILA

Mais da metade dos pacientes que desenvolvem necrose papilar tem diabetes, quase sempre em conjunto com infecção do trato urinário;

mas a condição também pode ser uma complicação da doença falciforme, do uso abusivo de analgésicos ou da uropatia obstrutiva. As papilas renais são vulneráveis à isquemia por causa do fluxo sanguíneo lento da vasa recta, e insultos isquêmicos relativamente modestos podem causar necrose papilar. As características clínicas são aquelas típicas da pielonefrite. Em alguns casos, apresenta-se como hematúria macroscópica indolor associada a náuseas, vômitos, dor abdominal ou dor em flancos, febre e hipertensão arterial. A tomografia é o procedimento diagnóstico preferido. Os achados radiológicos incluem contorno papilar irregular, dilatação do fórnice calicinal, extravasamento do contraste para o parênquima e imagem papilar em forma “crescente” circundada por contraste, o chamado sinal “do anel”.

Figura 16.1 - Pielograma retrógrado que mostra necrose papilar em nefropatia por abuso de analgésico



Nota: todos os cálices são anormais, com necrose papilar completa no cálice inferior e necrose papilar parcial nos outros. Os cálices superiores mostram cavidades de tamanhos diferentes em razão do desprendimento parcial das papilas (setas amarelas).

16.5 NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

A NIA é uma forma de reação de hipersensibilidade aguda que se manifesta por inflamação tubulointersticial difusa e está associada, na maior parte dos casos, à ingestão de determinados medicamentos; além disso, cursa com declínio súbito da função renal. A síndrome da nefrite intersticial aguda é caracterizada por Lesão Renal Aguda (LRA) e por numerosos achados clínicos. Há presença de infiltrado celular (linfócitos, monócitos, eosinófilos, plasmócitos) e edema (ou fibrose) no interstício renal.

É causada por desordens autoimunes ou outra doença sistêmica (por exemplo: lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, sarcoidose) e infecções (por exemplo: *Legionella*, leptospirose).

16.5.1 Etiologia

A principal causa é o uso de medicamentos, como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, rifampicina, ciprofloxacino, vancomicina, isoniazida, fluoroquinolonas, tiazídicos, diuréticos de alça, antagonistas dos receptores H₂, omeprazol, alopurinol e AINEs. Além dos medicamentos, a NIA pode ser secundária não só a infecções sistêmicas ou do parênquima renal, mas também a doenças sistêmicas. Adicionalmente, pode ser idiopática.

Os AINEs, agentes etiológicos importantes na NIA, têm diversos outros efeitos adversos renais potencialmente importantes e incluem:

- a) O desenvolvimento de insuficiência renal aguda em decorrência vasoconstrição renal;
- b) Agravamento da hipertensão subjacente;
- c) Distúrbios eletrolíticos como hipercalemia, hiponatremia e edema;
- d) Aumento do risco de câncer de células renais.

O efeito primário dos AINEs é inibir a ciclooxigenase (prostaglandina sintase), prejudicando a transformação final do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos. Eles induzem à produção de prostaglandinas, além de aumentarem a pressão arterial e piorar o controle da hipertensão arterial em pacientes já sendo tratados. As prostaglandinas são substâncias que mantêm o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, sobretudo nos casos em que há redução do volume sanguíneo efetivo. Os AINEs impedem o efeito vasodilatador das prostaglandinas, causando vasoconstrição renal e redução na taxa de filtração glomerular, podendo evoluir para necrose tubular aguda. Além disso, podem causar NIA com infiltrado intersticial composto principalmente de linfócitos T, que se manifesta com síndrome nefrótica.

Os anti-inflamatórios não seletivos devem ser utilizados com precaução em tais pacientes e, se necessário, com a dose eficaz mais baixa e pelo menor tempo possível. Além disso, se a pressão arterial estiver elevada durante o tratamento, a interrupção ou a redução da dose são geralmente preferidas em relação à adição de anti-hipertensivos. Todos os indivíduos (hipertensos ou não) são suscetíveis ao descontrole pressórico. Os AINEs são analgésicos eficazes para a dor crônica, quando utilizados como agentes isolados ou em combinação. O uso crônico de analgésicos, como o ácido acetilsalicílico e o paracetamol, não substitui o efeito dos AINEs e tem risco de nefrotoxicidade (principalmente acetaminofeno). E o uso de AINE pode causar progressão entre aqueles que têm doença renal preexistente, afetando mais os pacientes renais do que os indivíduos com função renal normal.

As principais causas de NIA são:

- a) Drogas: 70 a 75%;
- b) Infecções: de 4 a 10%;
- c) Doenças sistêmicas incluindo sarcoidose, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico e outros, de 10 a 20%.

Pensa-se em NIA sempre que há história do uso de antibióticos (betalactâmicos como penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e

outras classes como sulfonamidas, rifampicina, isoniazida), tiazídicos, diuréticos de alça, antagonistas dos receptores H₂, omeprazol, alopurinol e anti-inflamatórios não esteroides.

16.5.2 Diagnóstico

Na maior parte dos casos, apresenta-se como insuficiência renal aguda, frequentemente associada ao início recente de uma nova medicação.

- a) Febre (27% dos casos);
- b) *Rash* cutâneo (15%);
- c) Eosinofilia (23%) – encontrada principalmente em NIA induzida por drogas.

Figura 16.2 - *Rash* maculopapular em paciente com nefrite intersticial aguda induzida por drogas



Fonte: *Acute interstitial nephritis*, 2010.

Porém, apenas 10% apresentam a tríade de erupção cutânea, febre e eosinofilia.

Pode haver insuficiência renal aguda oligúrica ou não oligúrica, mas a fração de excreção de sódio é geralmente maior que 1%.

A tríade clássica (10%) da NIA é composta por febre, *rash* cutâneo e eosinofilia.

O exame de urina pode mostrar hematúria não dismórfica e, frequentemente, piúria, associada ou não a cilindros leucocitários. Ocasionalmente, pode haver eosinofilúria. A ausência de eosinofilúria não descarta a doença, ressaltando que a maioria dos pacientes não apresenta essa alteração no sedimento urinário. Além disso, a eosinofilúria pode estar presente em outras doenças (ateroembolismo por cristais de colesterol, prostatite, infecções urinárias, câncer de bexiga e glomerulonefrite rapidamente progressiva).

Geralmente ocorre proteinúria de leve a moderada, mas, quando a NIA está associada ao uso de AINEs, pode haver proteinúria maciça (muitas vezes associada à glomerulopatia tipo lesão mínima ou, raramente, à nefropatia membranosa).

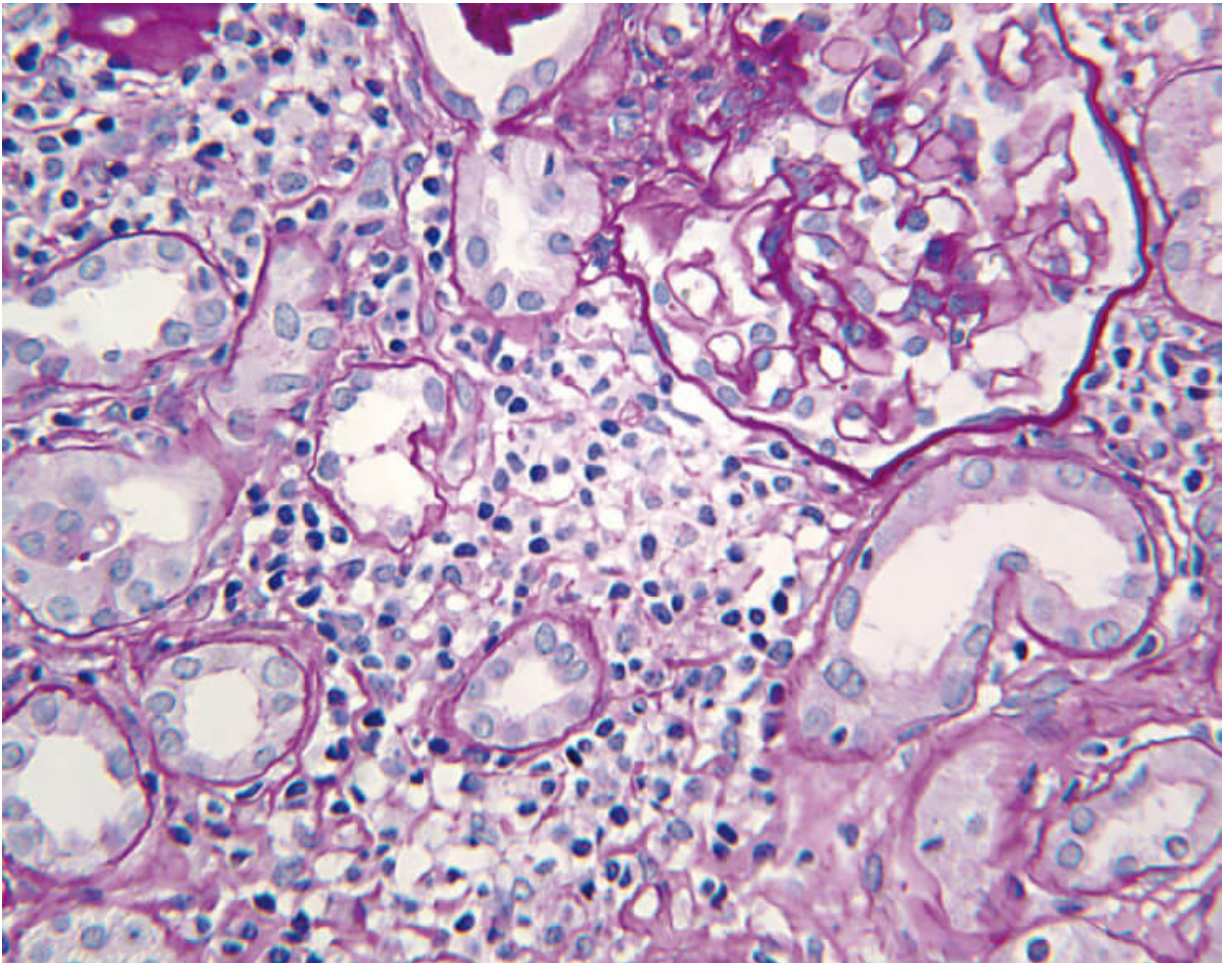
O quadro clínico pode ser inicialmente confundido com glomerulonefrite aguda. O diagnóstico se baseia na exclusão de outras causas e é confirmado pela biópsia renal.

No tecido de biópsia renal, observam-se edema e infiltração renal por polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos, eventualmente com predomínio de eosinófilos.

A imunofluorescência pode mostrar um padrão de depósito linear de complemento e anticorpos na membrana basal tubular. A lesão clássica de “tubulite” é encontrada quando as células inflamatórias invadem a membrana basal tubular.

O diagnóstico de certeza da NIA só pode ser fornecido pela histologia renal (“tubulite” – invasão inflamatória na membrana basal tubular).

Figura 16.3 - Biópsia renal: o córtex mostra infiltrado intersticial difuso, predominantemente mononuclear, infiltrado inflamatório sem alteração glomerular; ao centro, os túbulos são mais separados, devido ao edema e à inflamação, diferentemente do padrão demonstrado na parte inferior direita da imagem, que apresenta maior normalidade



Alguns pacientes com nefrite intersticial apresentam a síndrome de nefrite tubulointersticial e uveíte (TINU). Os que assim se apresentam, ocasionalmente, têm achados sistêmicos, incluindo febre, perda de peso, fadiga, mal-estar, anorexia, astenia, dor abdominal e no flanco, artralgias, mialgias, cefaleia, poliúria e/ou noctúria. Os pacientes com uveíte geralmente revelam dor ocular

bilateral ou vermelhidão acompanhada de fotofobia e diminuição da acuidade visual, geralmente após o início da doença renal. A patogênese da síndrome TINU é desconhecida. A maioria dos pacientes acometidos são adolescentes e mulheres jovens. O diagnóstico diferencial inclui sarcoidose, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, síndrome de Behçet e doenças infecciosas, como tuberculose, brucelose, toxoplasmose e histoplasmose.

Um exame não muito utilizado, porém capaz de evidenciar nefrite intersticial, é a cintilografia com gálio. O citrato de gálio é um radiomarcador que se impregna nos tecidos com processo inflamatório e apresenta sensibilidade de 65% e especificidade de 58% para o diagnóstico de NIA. Apesar dos níveis baixos de sensibilidade e especificidade, o exame diferencia com precisão a NTA isolada da NIA. Como na NTA isolada o processo inflamatório é praticamente ausente, não há captação do gálio na topografia renal. Cabe ressaltar que 35% das NIAs são agravadas pela presença concomitante de NTA, provavelmente devido à limitação do fluxo sanguíneo renal pelo processo inflamatório.

16.5.3 Tratamento

O tratamento consiste em descontinuar a medicação. Não se sabe com certeza a influência dos corticosteroides na terapêutica (não há estudos controlados e randomizados de qualidade), embora muitos autores recomendem o seu uso nas primeiras semanas do quadro.

16.6 NEFRITE TUBULOINTERSTICIAL CRÔNICA

A NIC é uma doença inflamatória crônica do túbulo e do interstício renal caracterizada por infiltração celular, diferenciação e proliferação do fibroblasto, deposição aumentada de proteínas da matriz extracelular com fibrose intersticial renal e atrofia e perda tubular, geralmente associada ao infiltrado intersticial

mononuclear. Além disso, é responsável por 10 a 20% dos casos de insuficiência renal terminal.

16.6.1 Etiologia

A NIC pode ser decorrente da persistência de quadro de NIA ou surgir sem lesão renal prévia identificável. As principais causas de NIC são toxinas exógenas ou metabólicas, como será detalhado posteriormente no capítulo.

16.6.2 Diagnóstico e tratamento

O quadro clínico depende do distúrbio tubular específico causado pela lesão tubulointersticial crônica, o que está relacionado à causa da NIC. O sedimento urinário, em geral, é semelhante ao da NIA, com hematúria não dismórfica, piúria e proteinúria de leve a moderada. Ao contrário da NIA, na NIC não há eosinofilúria.

Os achados típicos da biópsia renal dos pacientes com NIC são atrofia tubular e fibrose intersticial significativas, de forma desproporcional aos acometimentos vascular e glomerular. O tratamento consiste em suspender o uso de medicamentos nefrotóxicos ou tratar a causa-base, quando possível.

Na NIC, não há eosinofilúria como há na NIA.

16.6.3 Nefropatia associada a toxinas exógenas

A NIC secundária a toxinas exógenas manifesta-se, na maior parte dos casos, de forma insidiosa e subclínica, dificultando o diagnóstico. Muitas vezes, a história ocupacional pode ser primordial em face de paciente com alterações renais sugestivas de NIC. Em geral, abordam-se o paciente e a família acerca de hábitos e consumo de medicamentos (muitos pacientes negam o uso crônico de anti-inflamatórios).

16.6.3.1 Nefropatia por analgésicos

É resultado da utilização de agentes que contêm combinação de 2 ou mais analgésicos, geralmente codeína ou cafeína.

A nefropatia por analgésicos caracteriza-se por necrose papilar e inflamação tubulointersticial. Em casos mais graves, ocorre isquemia, necrose, fibrose e calcificação da medula renal.

O quadro clínico é insidioso, com perda progressiva da função renal, entretanto quadros agudos também podem surgir, como hematúria macroscópica, cólica renal e mesmo obstrução de vias urinárias devido a coágulos e necrose tecidual.

Um achado característico é a presença de leucocitúria que, quando persistente e associada à urocultura negativa, pode sugerir o diagnóstico.

Proteinúria, se presente, costuma ser leve ($< 1 \text{ g}/24 \text{ horas}$), e há dificuldade para concentrar a urina. Pode haver nefrocalcinose e a forma adquirida da acidose tubular renal distal.

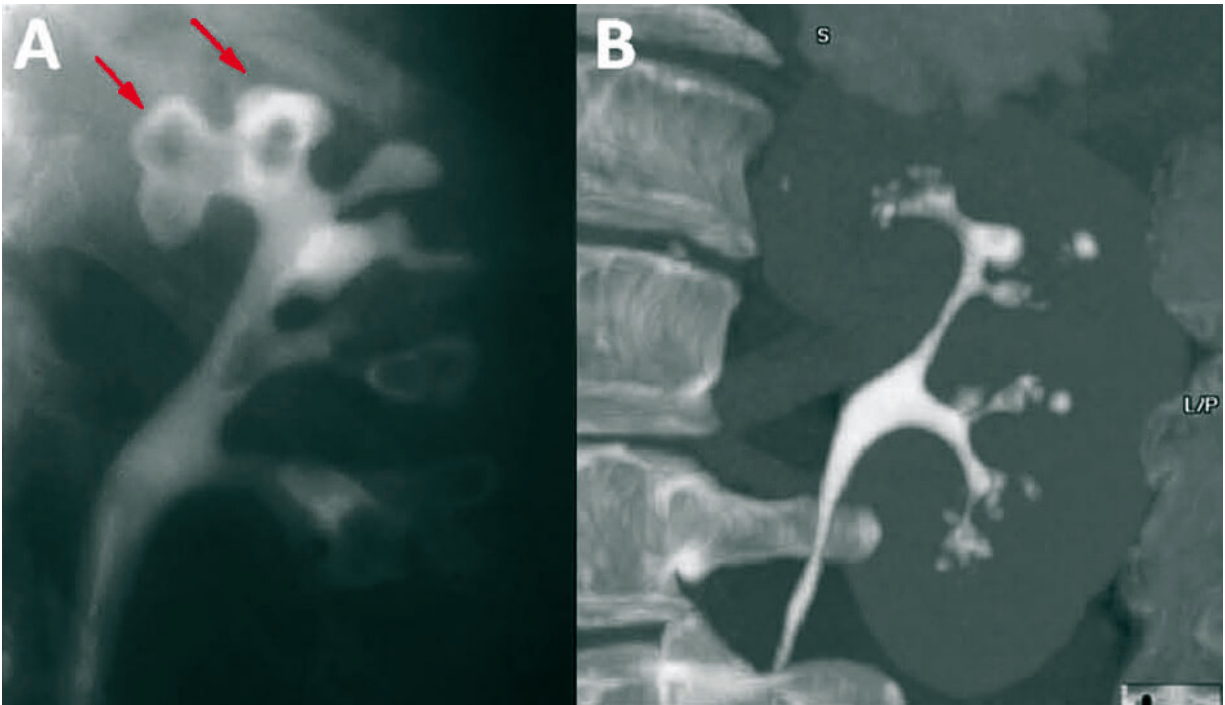
Um dado que pode ser útil é a presença de anemia mais intensa do que o esperado para o grau de azotemia, sugerindo o uso de AINEs e perdas gastrintestinais.

A urografia excretora e a tomografia sugerem o diagnóstico (rins com cálices deformados e calcificação papilar), e os pacientes podem evoluir para carcinoma de células transicionais (pelve renal ou ureter), como complicação adicional (Figura 16.4).

O tratamento é de suporte, associado à suspensão dos analgésicos.

O achado característico na nefropatia por analgésicos é de necrose papilar e inflamação tubulointersticial, podendo ainda ocorrer leucocitúria persistente, associada à urocultura negativa.

Figura 16.4 - Necrose de papila na nefropatia por analgésicos



Legenda: (A) urografia excretora que mostra falhas de enchimento nos cálices renais (sinal “do anel”), correspondentes à descamação de papilas necróticas (setas); (B) urotomografia, que mostra deformidades e alteração da estrutura dos cálices renais, compatíveis com necrose de papila.

16.6.3.2 Nefropatia por chumbo

O contato frequente com chumbo leva à DTI crônica. Em crianças, isso pode ocorrer em razão da ingestão de tintas com esse elemento químico. Em adultos, habitualmente há contato ocupacional (pintores, manuseio de baterias, trabalhadores de caldeiras, manuseio de produtos para armas de fogo, entre outros) ou consumo de bebidas alcoólicas produzidas de forma artesanal. Na quase totalidade dos casos, a exposição acontece por anos a décadas.

O chumbo é progressivamente acumulado nas células tubulares, particularmente nas células tubulares proximais, implicando destruição. Além disso, leva a alterações isquêmicas de glomérulos, da adventícia de pequenas arteríolas e à fibrose focal cortical. Por último, os rins podem atrofiar-se.

Quadro 16.5 - Achados de exames complementares

Hiperuricemia	Ocorre em todos os pacientes com nefropatia por chumbo, devido à aumentada reabsorção de urato. Cerca de 50% deles evoluem para artrite gotosa (nesse caso, também denominada gota saturnina), ao contrário de outras formas de insuficiência renal crônica, em que raramente ocorre artrite gotosa
Dosagem na urina	Há aumento da excreção de precursores das porfirinas (coproporfirina e ácido delta-aminolevulínico), assim como pode haver chumbo na urina

Quadro de dor abdominal e de neuropatia periférica também pode ocorrer, sendo o diagnóstico diferencial com porfíria intermitente aguda muitas vezes difícil de ser realizado. O achado histológico precoce é a presença de corpúsculo de inclusões intranucleares com complexo proteína-chumbo, por isso, em pacientes com insuficiência renal crônica lentamente progressiva, hipertensão, gota e rins atrofiados, é importante cogitar a possibilidade diagnóstica de nefropatia por chumbo.

O melhor teste diagnóstico confirmatório é a quantificação da excreção de chumbo após a infusão de quelante de chumbo (EDTA). Um valor maior do que 0,6 mg/24 horas constitui diagnóstico de toxicidade por chumbo, e níveis de 0,15 a 0,60 mg/24 horas já sugerem nefropatia por chumbo.

O tratamento é feito com quelantes de chumbo, além da retirada do paciente do ambiente de exposição a esse elemento químico.

Em pacientes com insuficiência renal crônica lentamente progressiva, hipertensão, gota e rins atrofiados, deve-se cogitar nefropatia por chumbo e investigar o rim, onde pode haver a

presença de corpúsculo de inclusões intranucleares com complexo proteína-chumbo.

16.6.3.3 Nefropatia por lítio

Portadores de transtorno bipolar em uso crônico de lítio podem evoluir para nefropatia tubulointersticial crônica, manifestada de forma insidiosa, evoluindo para insuficiência renal crônica.

Uma forma adquirida de *diabetes insipidus* é possível com poliúria, noctúria e isostenúria. Isso acontece porque o lítio interfere no receptor do ADH – hormônio antidiurético (fenômeno de *down-regulation*). Leve proteinúria também pode ocorrer. A poliúria ocorre em 40% dos tratados com carbonato de lítio, e poliúria > 3 L, em até 20%, mas raramente os pacientes necessitam de interrupção da medicação.

A intoxicação por lítio pode ainda apresentar quadro agudo com manifestações neurológicas com indicação de diálise de emergência, caso os níveis de lítemia estejam maiores que 3,5 a 4 mg/dL.

A toxicidade do lítio é dose-dependente, portanto, pacientes em uso de lítio devem ser monitorizados periodicamente. O tratamento consiste na suspensão do lítio e em suporte clínico. Infelizmente, alguns indivíduos acabam evoluindo para insuficiência renal crônica, mesmo após a retirada da medicação. Aqueles com *diabetes insipidus* nefrogênico apresentam resposta ao uso de diuréticos tiazídicos e/ou indometacina.

16.6.3.4 Nefropatia por ciclosporina

A ciclosporina causa lesão renal de forma aguda ou crônica. A forma crônica é caracterizada por perda progressiva da taxa de filtração glomerular, leve proteinúria e hipertensão arterial. É frequente hipercalemia, em parte em razão do aumento da resistência à ação da aldosterona em túbulos distais. Na biópsia renal, predominam:

- a) Alterações na vasculatura renal: hialinose, glomeruloesclerose segmentar e focal;
- b) Atrofia tubular e fibrose focal intersticial.

O tratamento é de suporte, sendo de grande importância o controle rigoroso da pressão arterial, e a droga de escolha para o tratamento da hipertensão arterial induzida pela ciclosporina são os bloqueadores dos canais de cálcio.

16.6.4 Toxinas metabólicas

16.6.4.1 Hiperuricemia

A hiperprodução de ácido úrico e a consequente hiperuricemia podem levar à nefropatia por urato, uma causa importante de insuficiência renal aguda. Isso ocorre, em geral, como parte de uma síndrome de lise tumoral, espontânea ou associada ao início da quimioterapia.

A insuficiência renal aguda induzida pela hiperuricemia normalmente é oligúrica em casos de aumento rápido da concentração de ácido úrico, como ocorre na síndrome de lise tumoral e na terapia citotóxica para leucemias e linfomas. Os pacientes apresentam rins de tamanho normal e, às vezes, aumentado em exames de imagem.

Nessa forma de DTI, cristais de urato são depositados em túbulos renais, sobretudo os ductos coletores, levando à obstrução intrarrenal. Como o processo ocorre bilateralmente, os pacientes podem evoluir para insuficiência renal aguda oligúrica. A determinação da relação ácido úrico urinário-creatinina urinária > 1 é sugestiva de nefropatia por urato, mas esse teste não pode ser realizado em crianças, pois muitos resultados falsos positivos podem ocorrer entre elas.

A melhor terapia para a nefropatia por urato é a prevenção em pacientes de alto risco para o seu desenvolvimento (portadores de linfomas de alto grau e leucemias).

A prevenção inclui hidratação venosa agressiva e administração de alopurinol.

Apesar da terapia preventiva, de 3 a 5% dos pacientes de alto risco desenvolvem a nefropatia por urato. Uma vez instalada, o tratamento inclui:

- a) Hidratação;
- b) Diuréticos: furosemida e/ou manitol;
- c) Alopurinol: 200 a 800 mg/d;
- d) Diálise, caso não haja resposta ao tratamento clínico.

A alcalinização da urina ainda é controversa, pois tem a desvantagem potencial de promover a deposição de cristais de fosfato de cálcio nos rins, coração e outros órgãos. Com base nessa observação, o uso de bicarbonato de sódio é recomendado somente para os pacientes com acidose metabólica.

Outra forma de acometimento renal pela hiperuricemia pode ser vista em portadores de formas menos extremas de aumento sérico de ácido úrico e é conhecida como nefropatia gotosa. Nela, a exposição crônica aos cristais de urato pode levar à doença renal. Quando em excesso, o ácido úrico pode ultrapassar a barreira glomerular e se precipitar no sistema tubular renal sob a forma de cristais, especialmente nos túbulos distais, onde o pH é mais baixo. Essa precipitação de cristais de ácido úrico leva a 3 tipos de lesão renal: obstrução tubular por cristais intratubulares, lesão intersticial com formação de microtofos e nefrolitíase por cálculos de ácido úrico.

A formação de microtofos no interstício renal dá origem à nefrite intersticial, caracterizada por perda de função renal e incapacidade de concentrar a urina.

O tratamento da nefropatia por urato envolve hidratação + furosemina e/ou manitol + alopurinol 200 a 800 mg/d – e diálise, se não houver resposta. A alcalinização da urina ainda é controversa.

Histologicamente, encontram-se cristais de urato no parênquima renal, além dos seguintes sinais sugestivos de resposta inflamatória associada: infiltração linfocitária, reação de células gigantes tipo “corpo estranho” e fibrose predominantemente de medula e papila renal.

Os pacientes costumam evoluir de forma insidiosa, e podem surgir proteinúria, dificuldade na concentração da urina e perda da função renal. Bacteriúria e pielonefrite ocorrem em 25% dos casos.

O tratamento é feito com alopurinol, entretanto é importante lembrar que formas assintomáticas de hiperuricemia não devem ser tratadas profilaticamente.

16.6.4.2 Hipercalemia

A hipercalemia crônica é possível em várias condições, como hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, metástases ósseas, síndromes paraneoplásicas, mieloma múltiplo ou intoxicação por vitamina D. As consequências incluem disfunção tubulointersticial e insuficiência renal crônica.

A lesão renal mais precoce relacionada à hipercalemia é uma degeneração focal do epitélio renal, especialmente nos ductos coletores, nos túbulos distais e na alça de Henle. Isso pode levar a: necrose tubular, obstrução e precipitação intrarrenal de sais de cálcio. Finalmente, é possível ocorrer deposição difusa de cálcio (nefrocalcinose – Figura 16.5), infiltrado inflamatório mononuclear e fibrose intersticial.

Clinicamente, o achado mais forte é a incapacidade de concentrar a urina. O paciente pode evoluir para acidose tubular renal distal, e perdas de sódio e potássio também são comuns.

A prioridade é tratar a hipercalcemia.

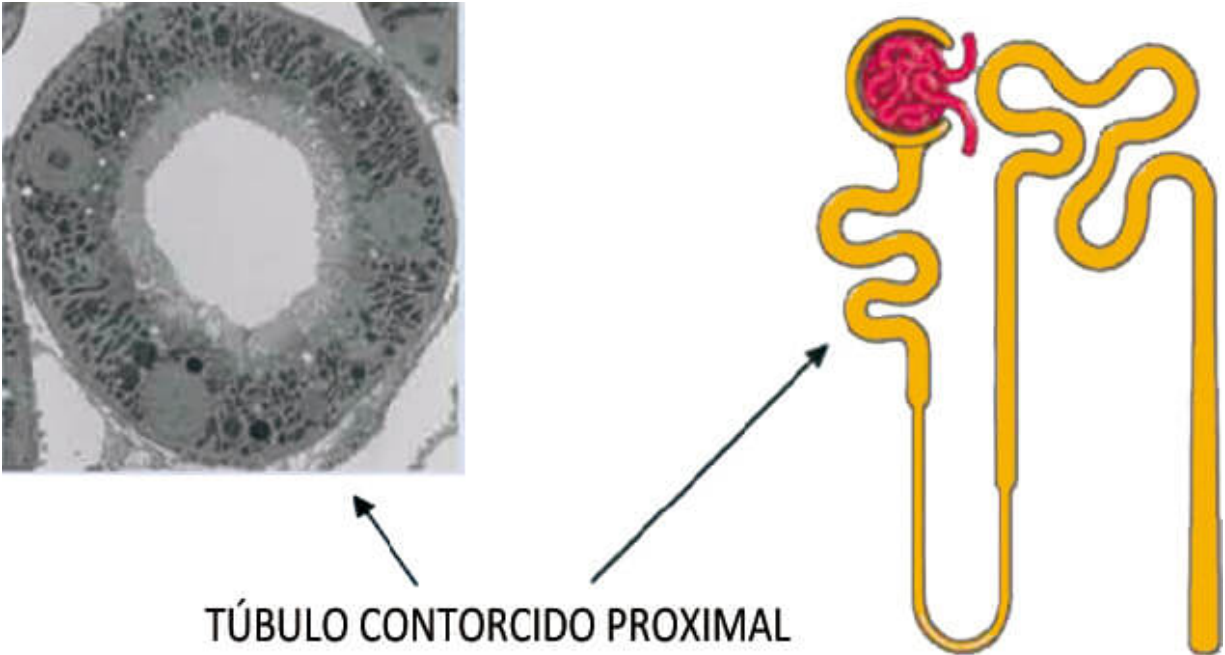
Figura 16.5 - Nefrocalcinose à ultrassonografia



16.7 DISTÚRBIOS TUBULARES ESPECÍFICOS

16.7.1 Do néfron proximal

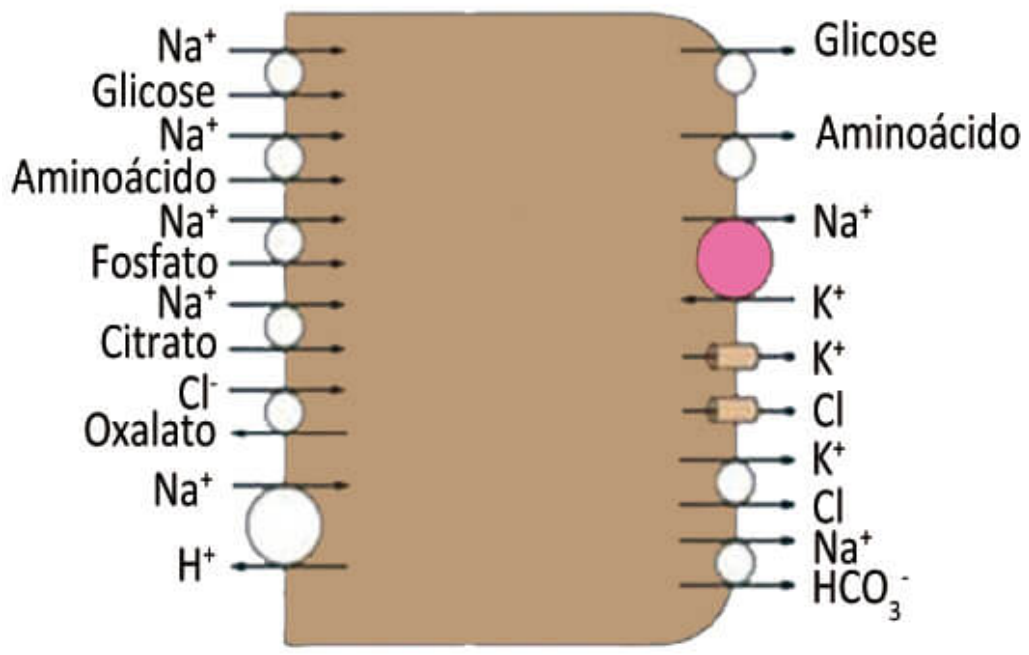
Figura 16.6 - Túbulo contorcido proximal: aspecto na microscopia eletrônica e principais mecanismos de transporte (o círculo rosa indica transporte ativo; os círculos brancos, transporte carreador-mediado; os cilindros, canais iônicos)



TÚBULO CONTORCIDO PROXIMAL

Lúmen

Interstício



O néfron proximal é essencial à reabsorção do filtrado glomerular, responsável pela reabsorção de 2 terços desse filtrado, o que inclui a maior parte dos aminoácidos, da glicose, do fosfato, do ácido úrico e do bicarbonato. Dessa forma, os distúrbios do néfron proximal, descritos a seguir, vão causar alterações na reabsorção e consequente aumento da excreção dessas substâncias.

16.7.1.1 Glicosúria renal

Caracteriza-se pela disfunção primária do túbulo contorcido proximal, isto é, quando ele se torna incapaz de reabsorver toda a glicose filtrada pelos glomérulos, independentemente da glicemia, dá origem à glicosúria na ausência de hiperglicemia. Esse dado ajuda a diferenciar a glicosúria que ocorre no *diabetes mellitus*, em que há associação com hiperglicemia (> 180 a 200 mg/dL). Trata-se de distúrbio assintomático e não necessita de tratamento; é de transmissão autossômica recessiva.

A glicosúria renal não evolui para *diabetes mellitus*.

16.7.1.2 Aminoacidúria renal

Distúrbio hereditário que torna os túbulos proximais incapazes de reabsorver um aminoácido específico ou um grupo de aminoácidos, causando a sua perda excessiva na urina. Um exemplo desse tipo de distúrbio é a cistinúria, doença causada pela disfunção hereditária do carreador de aminoácidos básicos e conseqüente aminoacidúria básica; pode associar-se a outras patologias como mongolismo, hemofilia, hiperuricemia, atraso no crescimento e distrofia muscular.

Outro exemplo é a doença de Hartnup, distúrbio hereditário que cursa com aminoacidúria neutra, por disfunção do carreador desse grupo de aminoácidos (doença autossômica recessiva). Os pacientes têm características clínicas semelhantes a pelagra, incluindo dermatite fotossensível, ataxia e comportamento psicótico. Esses sintomas parecem ser secundários à deficiência de niacina, em parte causada pela absorção intestinal inadequada de triptofano, o precursor da síntese de niacina. No entanto, a maioria dos indivíduos que herdam o defeito de transporte Hartnup não têm sintomas, então há outros fatores ambientais ou genéticos que contribuem para a doença. Esse assunto é muitas vezes cobrado nas provas, como 3 Ds (Diarreia, Demência e Dermatite).

Em algumas hiperaminoacidúrias, é fundamental o diagnóstico precoce, que, para algumas, é realizado antes do nascimento, permitindo, assim, a prevenção de lesões renais.

16.7.1.3 Fosfatúria renal

Secundária à incapacidade tubular proximal em reabsorver fosfato. A principal consequência desse distúrbio é a hipofosfatemia crônica, que pode resultar em raquitismo nas crianças ou osteomalácia nos adultos. O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X é a principal síndrome ligada a esse distúrbio e ocorre com mais frequência em crianças do sexo masculino, e seus sintomas são semelhantes aos do raquitismo clássico. Em laboratório, estão presentes fosfatúria e hipofosfatemia, com calcemia normal. Apesar da hipofosfatemia, os níveis de calcitriol estão normais (deficiência relativa). O tratamento deve ser sempre realizado em crianças e nos adultos sintomáticos, e consiste na reposição concomitante de fosfato e calcitriol. Não convém repor apenas fosfato, pois sua administração isolada causa redução da concentração plasmática de calcitriol (por meio da redução do estímulo hipofosfatêmico à sua síntese), o que pode levar ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Logo é necessária a administração concomitante de calcitriol para prevenir o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário.

O diagnóstico e o tratamento precoce evitam e corrigem tratamento inadequado e deformidades esqueléticas.

A principal consequência da fosfatúria renal é a hipofosfatemia crônica, que pode resultar em raquitismo (crianças) ou osteomalácia (adultos).

16.7.1.4 Acidose tubular renal proximal (tipo II)

Disfunção do néfron proximal em reabsorver bicarbonato, com consequente bicarbonatúria, que leva à acidose metabólica

hiperclorêmica, diminuindo a perda urinária de bicarbonato e tornando a urina ácida ($\text{pH} < 5,5$), como em outros tipos de acidose metabólica.

O aporte excessivo de bicarbonato ao néfron distal resulta em maior secreção de potássio pelo próprio néfron, com consequente hipocalcemia. A acidose metabólica decorrente desse distúrbio, além de hipocalcêmica, é hiperclorêmica e apresenta ânion-*gap* plasmático normal e ânion-*gap* urinário positivo ou neutro. O ânion-*gap* urinário ($\text{AGU} = (\text{NaU} + \text{KU}) - \text{ClU}$) é, em geral, levemente negativo e se torna mais negativo nas acidoses metabólicas de origem não renal pelo aumento da excreção urinária de NH_4^+ , para tamponar a acidose, e o consequente aumento da concentração urinária de cloro para manter o equilíbrio elétrico urinário. Já nas acidoses tubulares renais, ocorre diminuição da produção tubular de amônia (NH_3), por isso o ânion-*gap* urinário é positivo ou neutro. O tratamento consiste na reposição de álcalis, pelo menos em parte associada ao potássio na forma de citrato de potássio (devido à hipocalcemia concomitante). Adicionalmente, são necessários diuréticos tiazídicos, quando a reposição de álcalis em altas doses não é suficiente para corrigir a acidose metabólica, ou não é bem tolerada. Os diuréticos tiazídicos causam leve depleção volêmica, que age potencializando a reabsorção proximal de sódio e, secundariamente, de bicarbonato. A Acidose Tubular Renal (ATR) tipo II pode estar presente em outros distúrbios do néfron proximal, como a síndrome de Fanconi.

Na ATR, o paciente apresenta bicarbonatúria, que leva à acidose metabólica hiperclorêmica, com ânion-*gap* plasmático normal e ânion-*gap* urinário positivo ou neutro.

16.7.1.5 Síndrome de Fanconi

Disfunção generalizada da reabsorção tubular proximal, resultando em glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria (ATR tipo II), fosfatúria e uricosúria. Nessa síndrome, também ocorre deficiência relativa de calcitriol, de forma semelhante à que ocorre no raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X. Pode haver proteinúria geralmente discreta. As principais manifestações clínicas decorrem da fosfatúria (raquitismo/osteomalácia). Em adultos, pode ser secundária ao mieloma múltiplo e, mais raramente, à amiloidose e à intoxicação por chumbo. Em crianças, geralmente decorre de condição hereditária, a cistinose (diferente de cistinúria). O tratamento é essencialmente de suporte. Em casos graves, deve-se reidratar o paciente inicialmente com soro fisiológico a 0,9% e corrigir os distúrbios eletrolíticos e acidobásicos de forma parcimoniosa. Após a estabilização inicial, a maioria dos pacientes necessita de reposição oral de álcalis, pelo menos em parte, associada à reposição de potássio na forma de citrato de potássio (para a correção da acidose e da hipocalcemia). Em casos refratários à correção metabólica com a reposição dos eletrólitos, podem-se utilizar a indometacina e/ou diuréticos tiazídicos como terapia adjuvante. Quando há hipofosfatemia associada, é necessário repor fosfato e calcitriol, de forma semelhante à do tratamento do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.

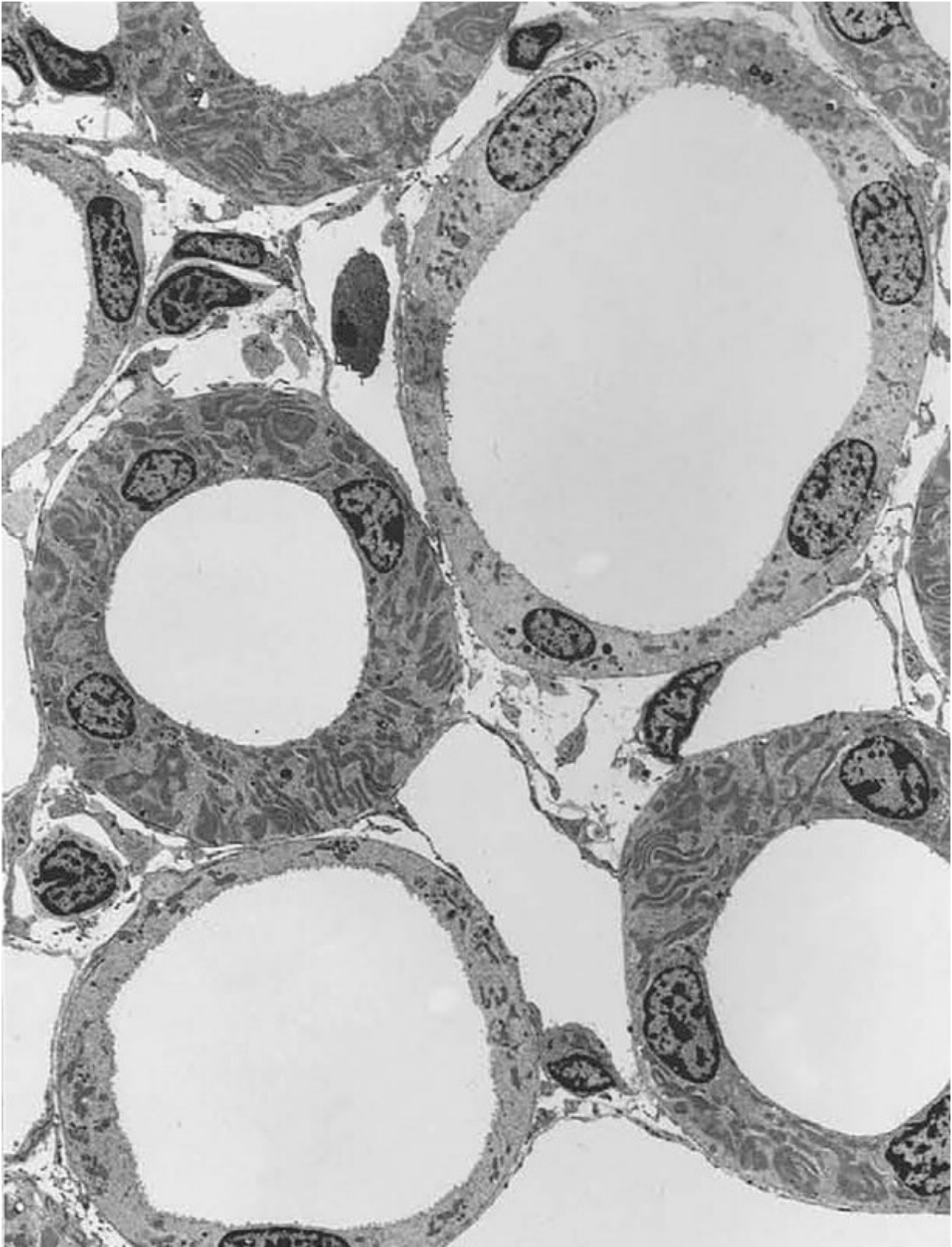
A terapia específica depende da causa-base: se secundária a drogas, geralmente há resolução da síndrome com suspensão da droga; se secundária à cistinose, deve-se tratá-la com a cisteamina, a qual reduz os níveis de cistina e melhora a função tubular proximal.

#IMPORTANTE

Síndromes tubulares proximais geram excreções isoladas ou combinadas de aminoácidos, glicose, fosfato e ácido úrico.

16.7.2 Da alça de Henle

Figura 16.7 - Alça de Henle: aspecto na microscopia eletrônica



Nos distúrbios da alça de Henle (Figura 16.7), a principal alteração se dá no mecanismo de concentração urinária, com consequente poliúria e noctúria. Os principais distúrbios são a síndrome de Bartter e o uso de diuréticos de alça, que serão detalhados a seguir.

#IMPORTANTE

Na alça de Henle, o principal problema está na concentração da urina, ocasionando poliúria e noctúria.

16.7.2.1 Síndrome de Bartter

Disfunção hereditária da porção ascendente medular da alça de Henle, ocorre habitualmente entre crianças com menos de 6 anos por disfunção do carreador Na-K-2Cl e consequente perda da capacidade de concentração urinária. As implicações desse distúrbio de concentração são poliúria e polidipsia. Devido ao maior aporte de sódio no néfron distal, há maior absorção de sódio em troca da maior secreção de cálcio no túbulo contorcido distal e de potássio e hidrogênio no túbulo coletor. Logo, a síndrome está associada à hipercalciúria (que, por sua vez, relaciona-se à nefrolitíase e à nefrocalcinose), à hipocalemia, à hiponatremia e à alcalose metabólica. Os níveis de renina e aldosterona são elevados de forma compensatória à perda crônica de sódio. Pode estar associada, ainda, ao retardo mental e do crescimento (deformidades ósseas). Devido à perda crônica de NaCl na urina e à consequente hipovolemia, há estímulo compensatório crônico do sistema renina-angiotensina-aldosterona (capaz de manutenção da pressão arterial em níveis normais ou um pouco baixos) e da produção de prostaglandinas urinárias (com efeito vasodilatador local). Os portadores são habitualmente normotensos. O tratamento consiste no uso de AINEs, para inibir a síntese de prostaglandinas, associado a diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona e amilorida. O sódio e o potássio têm seus níveis reduzidos em razão

da perda urinária crônica, e os níveis de renina e aldosterona são elevados de forma compensatória à perda crônica de sódio.

16.7.2.2 Uso de diuréticos de alça

Os diuréticos de alça agem por inibição do carreador Na-K-2Cl, portanto a intoxicação por eles causa distúrbios metabólicos semelhantes aos presentes na síndrome de Bartter, ou seja, alcalose metabólica, hipocalcemia e hipercalemiúria. O tratamento baseia-se na suspensão do diurético de alça.

16.7.3 Do néfron distal

Figura 16.8 - Túbulo contorcido distal: aspecto na microscopia eletrônica e principais mecanismos de transporte (o círculo rosa indica transporte ativo; os círculos brancos, transporte carreador-mediado; os cilindros, canais iônicos)

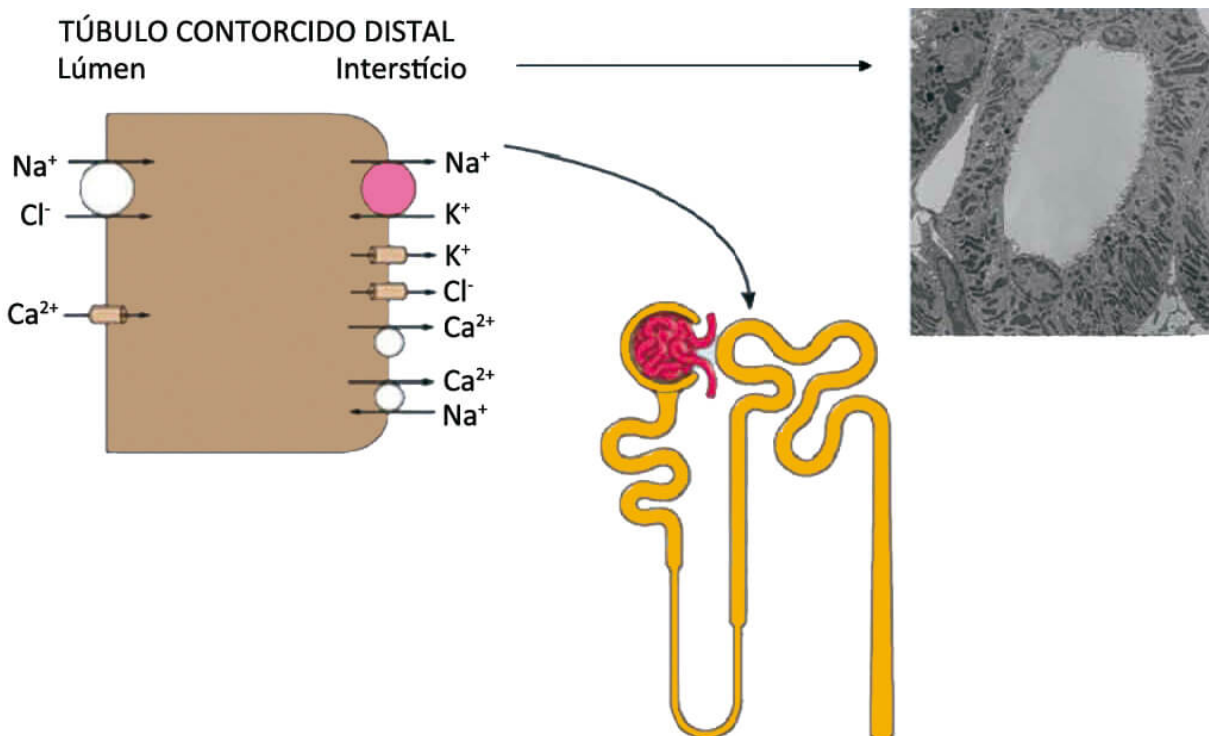
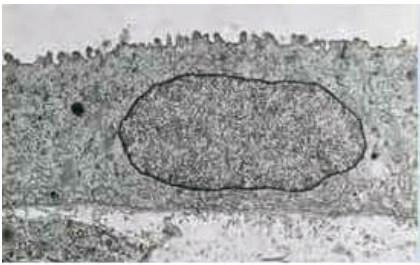
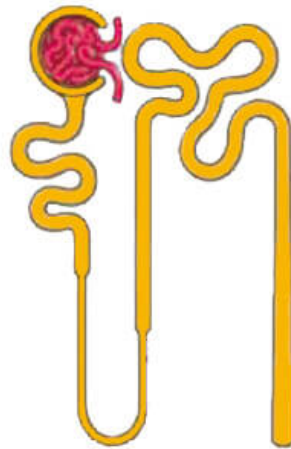
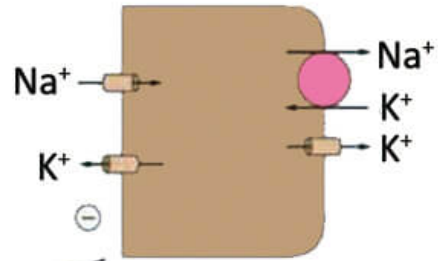


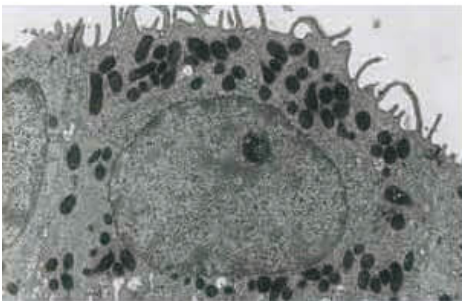
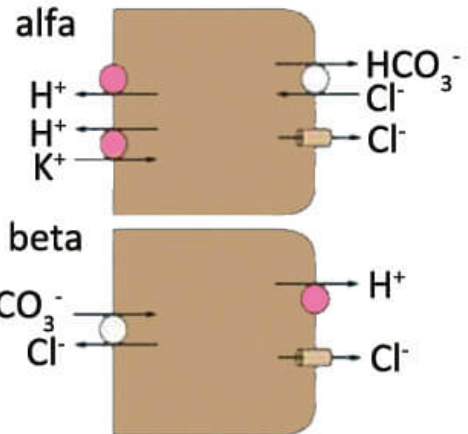
Figura 16.9 - Túbulo coletor: aspecto na microscopia eletrônica e principais mecanismos de transporte das células intercaladas (os círculos rosas indicam transporte ativo; os círculos brancos, transporte carreador-mediado; os cilindros, canais iônicos)



CÉLULAS PRINCIPAIS
Lúmen Interstício



CÉLULAS INTERCALADAS



O néfron distal, constituído pelo túbulo contorcido distal (Figura 16.8) e pelo túbulo coletor (Figura 16.9), é responsável pela reabsorção de água (regulada pelo ADH) e de 10% do sódio filtrado e pela secreção de potássio e íons hidrogênio. O principal hormônio regulador da reabsorção de sódio, associado à secreção de hidrogênio e potássio, no túbulo coletor, é a aldosterona. Os principais distúrbios do néfron distal estão descritos a seguir.

16.7.3.1 Síndrome de Gitelman

A síndrome de Gitelman, ou variante hipocalciúrica hipomagnesêmica da síndrome de Bartter, considerada uma forma mais branda, é uma tubulopatia causada por mutações no gene que codifica o cotransportador sódio-cloro, sensível aos diuréticos tiazídicos localizado no túbulo distal. É mais frequente em crianças com mais de 6 anos e adolescentes. O carreador NaCl é o mesmo inibido pelos diuréticos tiazídicos, por isso os distúrbios metabólicos presentes na síndrome são semelhantes aos que ocorrem na intoxicação por tiazídicos: alcalose metabólica, hipocalemia, hipomagnesemia e, ao contrário da síndrome de Bartter, hipocalciúria. A hipomagnesemia e a hipocalciúria acontecem porque, devido à impossibilidade de reabsorver sódio decorrente da inibição do carreador NaCl no túbulo contorcido distal, há aumento da reabsorção de cálcio e da secreção de magnésio, com consequente hipocalciúria, hipermagnesiúria e hipomagnesemia.

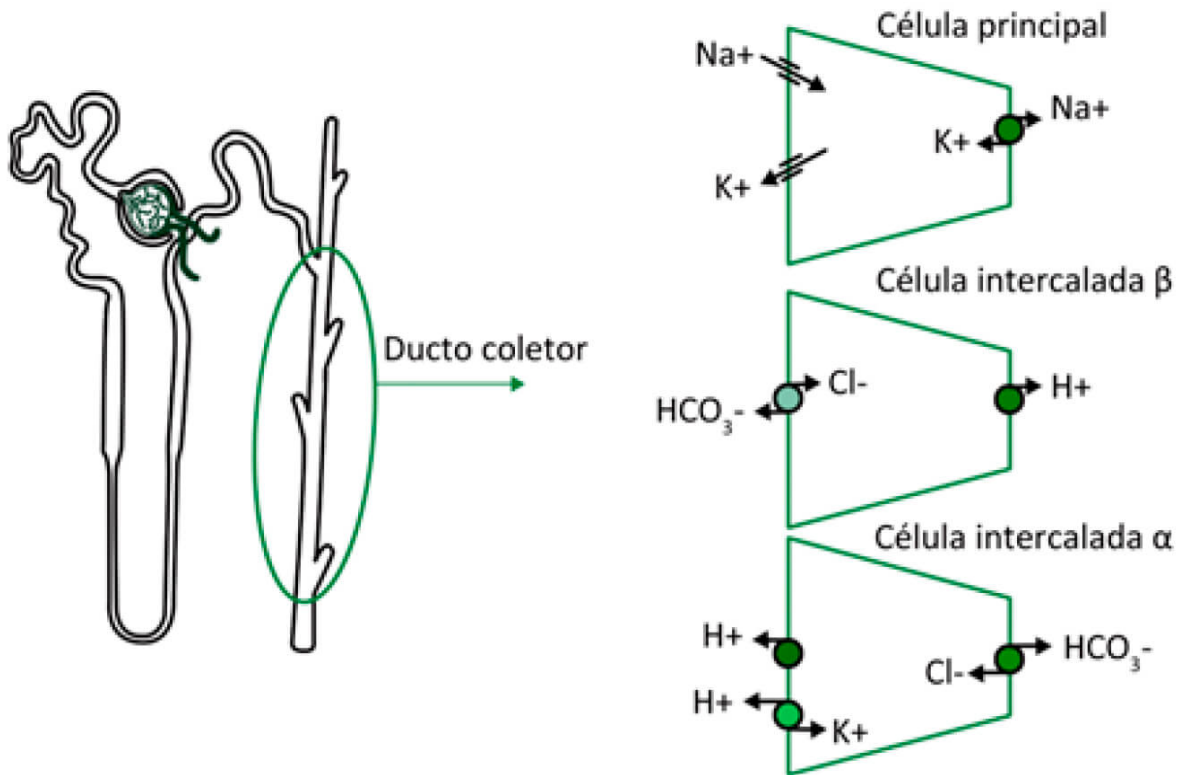
O tratamento consiste na reposição de potássio e magnésio.

16.7.3.2 Acidose tubular renal distal clássica ou tipo I

É caracterizada pela incapacidade do túbulo coletor em secretar íons hidrogênio (devido a um defeito na H^+ -ATPase das células intercaladas), com consequente prejuízo da acidificação urinária. Desse modo, o pH urinário não consegue atingir níveis menores que 5,3, mesmo na vigência de acidose metabólica grave. Na ATR tipo I, de forma semelhante às outras acidoses tubulares renais, a acidose metabólica hiperclorêmica apresenta-se com *ânion-gap* plasmático normal e *ânion-gap* urinário positivo ou neutro. Como a secreção do H^+ está inibida no néfron distal, há aumento da secreção de K^+ associada à reabsorção de Na^+ e à consequente hipocalemia. Resumindo, na ATR tipo I, ocorre acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, com pH urinário $> 5,3$. O tratamento é feito com a reposição de bicarbonato e potássio. A associação à nefrocalcinose ou à nefrolitíase é mais frequente, devido à presença de hipercalcúria e hipocitratúria, já que a acidose e a hipocalemia estimulam a reabsorção tubular de citrato. As principais causas são as doenças autoimunes (síndrome de Sjögren, artrite reumatoide,

hepatite autoimune, lúpus) e a hipercalcúria (que é o defeito primário em algumas famílias).

Figura 16.10 - Mecanismos de transporte do ducto coletor



Clinicamente, em alguns casos, a ATR tipo I pode se associar ao déficit de crescimento, osteomalácia ou raquitismo, fraqueza muscular, perda auditiva neurossensorial e progressiva falência renal. A ATR distal pode se apresentar de forma incompleta, sem acidemia espontânea, em que o defeito na acidificação urinária só se torna evidente com teste provocativo de sobrecarga ácida, geralmente realizado com sobrecarga de cloreto de amônio.

Quadro 16.6 - Causas principais de acidose tubular renal tipo I (distal)

Primária

Idiopática (esporádica)

Familiar

Autossômica dominante

Recessiva autossômica

Secundária

Doenças autoimunes

Síndrome de Sjögren

Hepatite autoimune/cirrose biliar primária

Lúpus eritematoso sistêmico

Artrite reumatoide

Drogas

Ifosfamida

Anfotericina B

Carbonato de lítio

Ibuprofeno

Outros

Rim esponjoso medular

Uropatia obstrutiva

Rejeição do transplante renal

Doença de Wilson

16.7.3.3 Acidose tubular renal distal tipo IV

É secundária à redução da estimulação do túbulo coletor pela aldosterona, devido à redução de síntese ou resistência tubular à sua ação. A aldosterona estimula a reabsorção de sódio em troca de potássio ou hidrogênio no túbulo coletor, logo, nessa síndrome, ocorrem aumento da excreção de sódio e retenção de H⁺ (acidose) e de potássio (hipercalemia). Resumindo, na ATR tipo IV, a acidose metabólica é hiperclorêmica, com ânion-*gap* plasmático normal, ânion-*gap* urinário positivo ou neutro e, ao contrário das ATRs tipos I e II, hipercalêmica. Pode ser decorrente do hipoaldosteronismo

hiporreninêmico (redução da capacidade de produção de renina pelo aparelho justaglomerular, possível em nefrites intersticiais crônicas e na nefropatia diabética); do hipoaldosteronismo hiper-reninêmico (por insuficiência adrenal, como na doença de Addison, ou por uso de IECA); do pseudo-hipoaldosteronismo (decorrente de resistência dos receptores tubulares à ação da aldosterona, como ocorre por lesão dos receptores em algumas DTIs e, de forma hereditária, por modificação do receptor da aldosterona), e do uso de diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida e triantereno). O tratamento consiste no controle da hipercalemia associado à fludrocortisona (na doença de Addison) ou à furosemida (em outros casos).

16.7.3.4 Síndrome de Liddle (pseudo-hiperaldosteronismo)

Síndrome rara, autossômica dominante, na qual há aumento primário na reabsorção de sódio pelo túbulo coletor, geralmente associado ao aumento da secreção de potássio e de H⁺. Logo ocorrem hipertensão arterial sistêmica (pela retenção de Na⁺), alcalose metabólica e hipocalemia (pela secreção aumentada de H⁺ e K⁺). A história familiar de pacientes com hipertensão em idade jovem e hipocalemia sugere a síndrome de Liddle. Os diagnósticos diferenciais incluem hiperplasia congênita de suprarrenal, resistência familiar ao cortisol, tumor de suprarrenal e síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide.

O desenvolvimento de alcalose metabólica, hipocalemia e hipertensão, típico dessa doença, simula um estado de pseudo-hiperaldosteronismo, pois o paciente tem hiporreninemia e baixas taxas de secreção de aldosterona, não respondendo, portanto, à espironolactona.

O tratamento baseia-se na administração de diuréticos poupadores de K⁺, que fecham diretamente os canais de Na⁺, como amilorida e triantereno, associados à restrição de sal na dieta, para normalizar a pressão e reverter a perda urinária de K⁺ e a hipocalemia.

16.7.3.5 *Diabetes insipidus* nefrogênico

Decorre da resistência do túbulo coletor à ação do ADH com consequente poliúria e polidipsia. Nessa síndrome, há perda da capacidade de concentração urinária, e a urina apresenta osmolalidade e densidade baixas. Ocorre hipernatremia grave, em decorrência do aumento da excreção renal de água livre, a menos que isso seja compensado pelo aumento da ingestão de água (polidipsia). Ao contrário do *diabetes insipidus* central, não apresenta resposta à administração de desmopressina ou DDAVP (análogo do ADH), o que permite o diagnóstico diferencial entre essas entidades. A poliúria é usualmente abrupta no *diabetes insipidus* central e gradual no *diabetes insipidus* nefrogênico ou na polidipsia primária. As principais causas são hereditariedade (nas crianças), toxicidade renal por lítio, hipocalcemia e hipercalcemia (nos adultos). O tratamento consiste na redução da ingestão de sódio (dieta hipossódica) associada ao uso de diuréticos tiazídicos, às vezes associados aos AINEs, como a indometacina. No *diabetes insipidus*, há perda da capacidade de regulação da osmolalidade urinária de acordo com a quantidade de soluto ingerido. Logo, quanto mais soluto for ingerido maior será o volume urinário necessário para excretar esse soluto. Por conseguinte, se a dieta contiver menor quantidade de sódio, haverá necessidade de menor volume urinário para a manutenção da osmolalidade plasmática e, conseqüentemente, redução da poliúria. Os diuréticos tiazídicos, apesar de serem agentes diuréticos, agem, paradoxalmente, no *diabetes insipidus* e causam redução do volume urinário, por meio de uma discreta redução da volemia. A hipovolemia, causada por esses diuréticos, induz ao aumento da reabsorção de sódio e água no túbulo proximal, o que, conseqüentemente, reduz o aporte de sódio e água no túbulo coletor, sensível ao ADH. Essa redução resulta na diminuição do débito urinário. Quanto aos AINEs, sua eficácia no tratamento decorre da inibição da síntese renal de prostaglandinas.

As síndromes tubulares distais apresentam defeitos de acidificação, concentração e perda de sal.

Quadro 16.7 - Distúrbios genéticos

Doenças (herança genética)	Fenótipos
Liddle (AD)	Alcalose metabólica e hipertensão
Bartter tipo I, II e III – forma clássica (AR)	Alcalose metabólica hipocalêmica, hiperclaciúria, hipomagnesemia, nefrocalcinose
Bartter tipo IV (AD) – forma artesanal	Alcalose metabólica hipocalêmica – e surdez neurosensorial, nefrocalcinose
Bartter tipo V (AD) – Bartter-like	Alcalose metabólica hipocalêmica, hipocalcemia, hiperclaciúria
ATR tipo I (AD/AR)	pH alcalino associado à acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, nefrocalcinose
ATR tipo II (AD)	Acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalácia
ATR tipo III (AR)	Osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental
Pseudo-hipoaldosteronismo I (AR)	Perda de sal, desidratação, acidose metabólica, hipercalemia e hipotensão
ATR tipo IV (AD)	Acidose metabólica hiperclorêmica, com acidificação urinária normal
Pseudo-hipoaldosteronismo II (síndrome de Gordon)	Hipertensão com renina baixa, acidose metabólica hiperclorêmica e hiperclorêmica

Legenda: Autossômica Dominante (AD); Autossômica Recessiva (AR).

Quadro 16.8 - Características dos diferentes tipos de acidose tubular renal e o potássio

	ATR hipocalêmica		ATR hipercalêmica	
	ATR tipo 1	ATR tipo 2	Hipoaldosteronismo (tipo 4 ATR)	Defeitos de volume do túbulo distal
Defeito primário	Acidificação distal prejudicada	Reabsorção reduzida de HCO ₃ proximal	Diminuição da secreção de aldosterona ou resistência à aldosterona	Reabsorção de sódio reduzida
HCO ₃ plasmático	Variável, possivelmente inferior a 10 mEq/L	Geralmente 12 a 20 mEq/L	Geralmente maior que 17 mEq/L	Geralmente maior que 17 mEq/L
PH da urina	Maior que 5,3	Variável (> 5,3 se o HCO ₃ sérico exceder o limiar reabsortivo de HCO ₃ do túbulo; < 5,3 quando o HCO ₃ sérico é reduzido a níveis que podem ser amplamente reabsorvidos apesar dos mecanismos reabsortivos do túbulo proximal estarem defeituosos)	Variável, geralmente > 5,3	Variável, geralmente > 5,3
Potássio plasmático	Geralmente reduzido (existem formas hipercalêmicas; a hipocalemia corrige em grande parte com a terapia alcalina)	Reduzido, agravada pela bicarbonatúria induzida pela terapia alcalina	Aumentado (corrigir a hipercalêmia só irá melhorar a acidose, aumentando a disponibilidade de amônio)	Aumentado (corrigir a hipercalêmia só irá melhorar a acidose, aumentando a disponibilidade de amônio)
Ânion-gap urinário	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
Relação cálcio-creatinina na urina	Aumentada	Normal	Normal	Normal
Nefrolitíase/nefrocalcinose	Sim	Não	Não	Não

Como se **manifestam** as **doenças tubulointersticiais?**

As doenças tubulointersticiais (DTIs) dos rins caracterizam-se por alterações funcionais e histológicas envolvendo primordialmente os túbulos e o interstício, mais do que os glomérulos ou a vasculatura renal. Nas DTIs que acometem estruturas medulares/papilares renais, o comprometimento da concentração urinária é o distúrbio predominante, enquanto o acometimento tubular proximal resulta no prejuízo de absorção de diversas substâncias, entre elas glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato. Dividem-se em Nefrites Intersticiais Agudas (NIAs – uso de medicações) e Crônicas (NICs – mieloma múltiplo, anemia falciforme, nefrocalcinose, refluxo vesicoureteral). A NIA é uma forma de reação de hipersensibilidade aguda que se manifesta por inflamação tubulointersticial difusa, enquanto a NIC é uma doença inflamatória crônica do túbulo e do interstício renal caracterizada por fibrose intersticial renal com atrofia e perda tubular. Sobre as DTIs específicas, podemos dividi-las quanto ao local de acometimento, como néfron proximal, em que há glicosúria renal, aminoacidúria renal, fosfatúria renal, Acidose Tubular Renal (ATR) proximal (tipo II – bicarbonatúria e acidose metabólica hiperclorêmica); síndrome de Fanconi (glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria – ATR tipo II –, fosfatúria e uricosúria); alça de Henle, com síndrome de Bartter e uso de diuréticos de alça; e do néfron distal, como síndrome de Gitelman, síndrome de Liddle e *diabetes insipidus* nefrogênico.

DOENÇA RENOVASCULAR ISQUÊMICA

Natália Corrêa Vieira de Melo
Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

17

O que você **precisa** saber sobre a **doença renovascular isquêmica?**

17.1 INTRODUÇÃO

A doença renovascular isquêmica é uma causa potencialmente reversível de doença renal crônica (nefropatia isquêmica) e hipertensão renovascular. Assim, o reconhecimento e o tratamento apropriados dessa patologia são imprescindíveis. Qualquer patologia que cause estenose da artéria renal bilateral ou de rim único pode evoluir para nefropatia isquêmica, como displasia fibromuscular, vasculites de grandes e médios vasos (como a arterite de Takayasu) e até lesões traumáticas. Entretanto, sua principal causa é a aterosclerose, correspondendo de 60 a 90% dos casos. Assim, pacientes idosos, hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos são os mais comumente acometidos por nefropatia isquêmica.

Outras denominações para essa entidade incluem doença renal crônica isquêmica, doença renovascular azotêmica ou insuficiência renal da hipertensão renovascular (azotemia é uma elevação da ureia plasmática e dos níveis de creatinina sérica. São valores de referência: ureia = 8 a 20 mg/dL e creatinina = 0,7 a 1,4 mg/dL).

Estima-se que essa doença seja responsável por 5 a 22% dos casos de insuficiência renal avançada acima dos 50 anos. No entanto, a patologia ainda é subdiagnosticada em nosso meio, não só por desconhecimento quanto aos critérios de suspeição clínica, mas

também pela indisponibilidade de exames complementares adequados para o diagnóstico.

Na maioria dos casos, a patologia evolui progressivamente para insuficiência renal terminal. Entretanto, em 25 a 30% dos pacientes, a revascularização renal cirúrgica ou percutânea permite estabilidade ou até mesmo reversão da lesão renal. Segue como grande desafio, na prática clínica atual a distinção entre os pacientes que se beneficiarão da intervenção vascular daqueles nos quais o procedimento não modifica o curso da doença ou até mesmo agrava a perda de função renal.

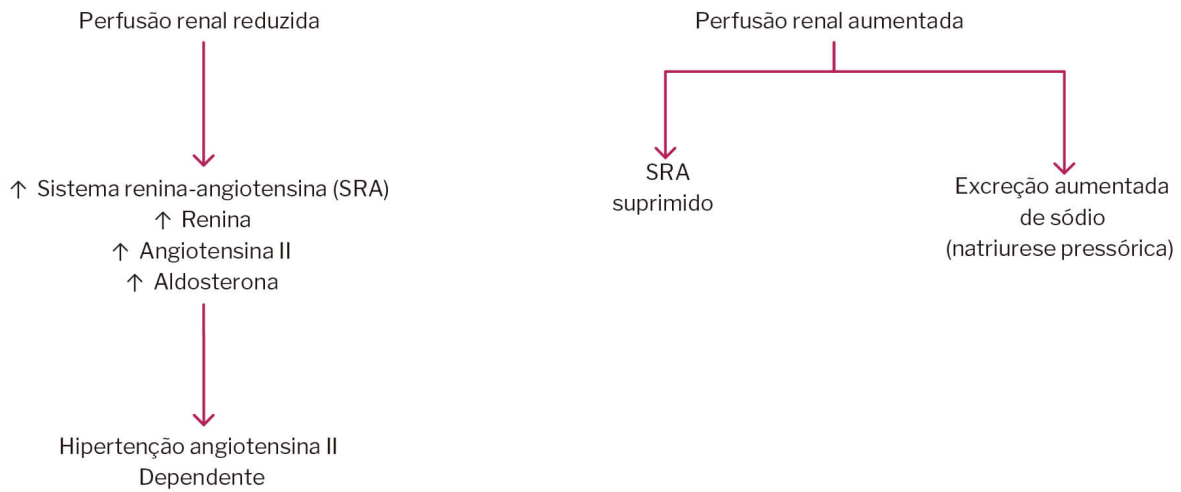
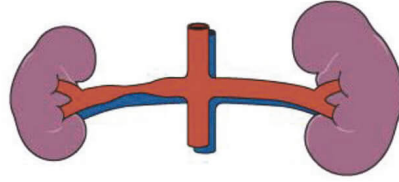
A hipertensão renovascular é causada pela hiperestimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, ocasionada pela redução do fluxo sanguíneo renal e, por conseguinte, da pressão de perfusão capilar glomerular, que é determinada pela estenose da artéria renal (Figura 17.1).

#IMPORTANTE

A principal causa de doença renovascular isquêmica é a aterosclerose, que ocorre principalmente em idosos, diabéticos, hipertensos e dislipidêmicos.

Essa hiperestimulação leva ao desenvolvimento do hiperaldosteronismo secundário, com consequentes hipertensão arterial e hipocalcemia, com altos níveis de renina.

Figura 17.1 - Estenose unilateral de artéria renal



Efeito do bloqueio do SRA

Pressão arterial reduzida
Lateralização aumentada de testes diagnósticos
Taxa de filtração glomerular (TFG) no rim estenótico pode cair

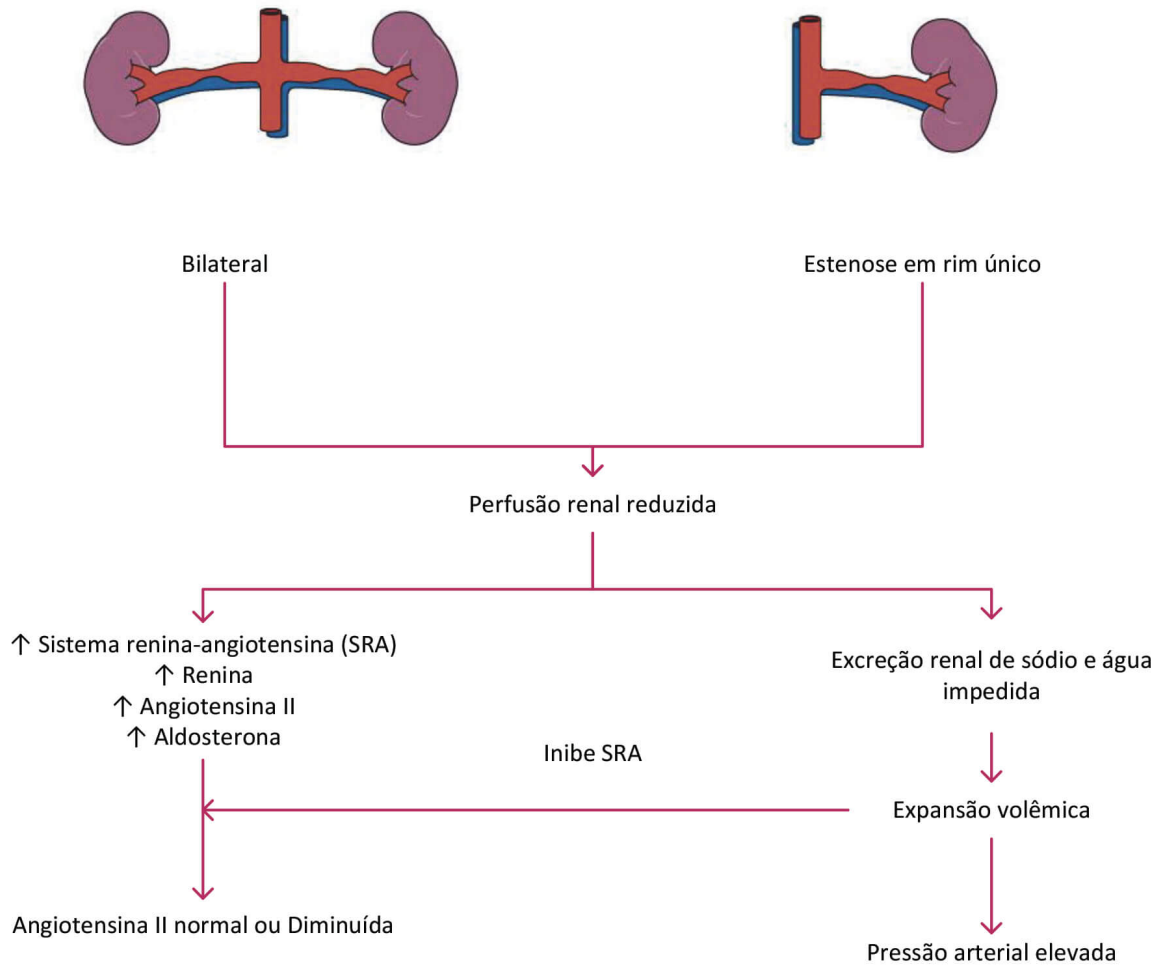
Teste diagnóstico

ARP elevada
Características lateralizadas, por exemplo, níveis de renina de veias renais, renografia com captapril

(A)

Fonte: *Nefrologia Clínica*, 2016.

Figura 17.2 - Estenose bilateral de artérias renais



Efeito do bloqueio do SRA

Pressão arterial reduzida somente após a depleção de volume
 Pode diminuir a TFG

(B)

Testes diagnósticos

ARP normal ou baixa
 Recursos lateralizados: nenhum

Fonte: *Nefrologia Clínica*, 2016.

A nefropatia isquêmica é causada por estenose significativa das artérias renais bilaterais ou por estenose significativa da artéria renal de rim único.

Estudos hemodinâmicos indicam que é necessária a obstrução de 70 a 80% do lúmen da artéria renal para alterar os gradientes de pressão e fluxo renal (“lesão crítica”). O hipofluxo renal,

determinado por uma perfusão abaixo da capacidade de autorregulação renal, induz à hipoperfusão tecidual e à ativação de diversos sistemas humorais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema simpático. A ativação deles, por sua vez, é responsável pela liberação de citocinas inflamatórias e pela lesão celular mediada por estresse oxidativo, iniciando o processo fibrogênico do interstício e causando rarefação microvascular, infiltrado inflamatório, fibrose tubulointersticial e - glomeruloesclerose (achados histológicos da nefropatia isquêmica), que causam proteinúria e redução da filtração glomerular. A partir daí, forma-se um ciclo vicioso, no qual repetidos episódios de hipoperfusão renal poderiam evoluir, em longo prazo, para fibrose e insuficiência renal. A verdadeira isquemia provavelmente acontece em estágios avançados da doença. Mecanismos protetores como redução do *shunt*, circulação colateral e redução do transporte tubular parecem evitar a ocorrência de hipóxia renal nos estágios iniciais da nefropatia isquêmica.

Deve-se suspeitar de estenose renal bilateral em portadores de hipertensão aguda grave e/ou refratária associada à insuficiência renal, sem outra causa aparente; ou em pacientes que desenvolvam insuficiência renal aguda após tratamento com Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Antagonistas do Receptor da Angiotensina II (ARA II).

Quando a estenose da artéria renal é unilateral, geralmente há apenas hipertensão renovascular por isquemia do rim acometido. Como o rim contralateral é poupado, não há insuficiência renal.

O padrão de doença renovascular que evolui para nefropatia isquêmica pode ser de 3 tipos:

- a) Estenose da artéria renal grave bilateral (geralmente acima de 50%);
- b) Oclusão da artéria renal unilateral e estenose grave contralateral;
- c) Oclusão bilateral, oclusão de aorta proximal ou oclusão de rim único.

Há diversas causas de hipertensão arterial secundárias, na maioria das vezes subdiagnosticadas. No Quadro 17.1, há exemplos de

características das diferentes causas de hipertensão arterial sistêmica secundária, incluindo a hipertensão renovascular.

Deve-se suspeitar de estenose renal bilateral em hipertensão aguda grave e/ou refratária associada à insuficiência renal, sem causa aparente, ou à insuficiência renal aguda após tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonista do receptor da angiotensina II.

A seguir, serão discutidas as causas, bem como os métodos diagnósticos e o tratamento da estenose da artéria renal.

Quadro 17.1 - Características das diferentes causas de hipertensão arterial sistêmica secundária

Patologias	Características clínicas sugestivas
Geral	<p>Hipertensão grave ou resistente</p> <hr/> <p>Aumento agudo da pressão arterial ao longo de um valor previamente estável</p> <hr/> <p>Idade comprovada de início antes da puberdade</p> <hr/> <p>Idade inferior a 30 anos, sem história familiar de hipertensão, nem de obesidade</p>
Doença renovascular	<p>Elevação aguda da creatinina sérica de pelo menos 30%, após a administração da IECA ou ARA II</p> <hr/> <p>Hipertensão moderada a grave em paciente com aterosclerose difusa e pequena oclusão renal unilateral, ou assimetria no tamanho renal de mais de 1,5 cm, que não pode ser explicado por outra razão</p> <hr/> <p>Hipertensão moderada a grave em pacientes com episódios recorrentes de edema pulmonar de <i>flash</i></p> <hr/> <p>Aparecimento de hipertensão estágio II após 55 anos</p> <hr/> <p>Sopro abdominal sistólico ou diastólico (não é muito sensível)</p>

Doença renal primária	Concentração de creatinina sérica elevada Urínalise anormal
Contraceptivos orais e anti-inflamatórios não esteroides	Nova elevação da pressão arterial temporalmente relacionada ao uso
Feocromocitoma	Elevações paroxísticas na pressão sanguínea Tríade de dor de cabeça (geralmente "batendo"), palpitações e sudorese Dosar metanefrinas urinárias e o ácido vanil mandélico na urina
Hiperaldosteronismo primário	Hipocalemia inexplicada, com desperdício urinário de potássio (no entanto, mais da metade dos pacientes são normocalêmicos)
Síndrome de Cushing	Fácies cushingoide, obesidade central, fraqueza muscular proximal e equimoses Possível histórico de uso de glicocorticoides
Síndrome da apneia do sono	Principalmente em homens obesos que roncam alto durante o sono Sonolência diurna, fadiga e confusão pela manhã (escala de Epworth ≥ 9)
Coarctação da aorta	Pulsos femorais diminuídos, atrasados ou ausentes em relação aos radiais O pulso braquial esquerdo é diminuído, como o pulso femoral, se a origem da artéria subclávia esquerda é distal à coarctação
Hipotireoidismo e hipertireoidismo	Sintomas de hipotireoidismo; sintomas de hipertireoidismo Hormônio tireoestimulante sérico alterado
Hiperparatireoidismo primário	Aumento do cálcio sérico

17.2 ETIOLOGIA

A principal causa de estenose da artéria renal é a aterosclerose, responsável por cerca de dois terços dos casos. A aterosclerose, por sua vez, predomina em pacientes com mais de 50 anos e é mais comum no sexo masculino. O acometimento se dá basicamente na porção proximal da artéria renal, podendo comprometer o óstio dela.

É comum a presença de lesões ateroscleróticas em outros vasos além das artérias renais, incluindo as artérias coronarianas, cerebrais, periféricas e até a aorta (Figura 17.3 – A). É bilateral em 20 a 30% dos casos e pode progredir com o tempo. Não se sabe precisamente sobre o mecanismo pelo qual a alteração obstrutiva arterial provoca lesão tecidual renal. São fatores de risco para nefropatia isquêmica aterosclerótica: idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva, doença aterosclerótica em outros sítios vasculares (coração, cérebro, periférico), sexo masculino, raça branca, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, tabagismo e dislipidemia.

A maioria dos pacientes com estenose da artéria renal aterosclerótica tem Doença Renal Crônica (DRC), principalmente devido à redução do fluxo sanguíneo induzido pela estenose. Em geral, a DRC clinicamente aparente ou progressiva (marcada pelo aumento na creatinina sérica) ocorre quando a estenose ameaça toda a massa renal. Assim, os pacientes com DRC resultante de estenose da artéria renal aterosclerótica geralmente apresentam estenose de alto grau de ambas as artérias renais ou estenose para um rim solitário em funcionamento. Entretanto, a estenose da artéria renal pode ser um achado acidental em pacientes com DRC causada por um distúrbio separado (por exemplo, nefropatia diabética). Pode ser difícil distinguir entre pacientes cuja doença é induzida por estenose da artéria renal e aqueles que têm uma causa alternativa de DRC.

A segunda causa mais frequente de estenose da artéria renal é a displasia fibromuscular, responsável pela quase totalidade dos casos restantes de estenose (30%).

A displasia fibromuscular é uma doença não inflamatória e não aterosclerótica, que se caracteriza pelo espessamento fibromuscular de uma ou mais camadas da artéria renal ou de seus ramos. Três subtipos foram definidos com base na camada da parede vascular afetada: 1. hiperplasia da íntima (1 a 2% dos casos); 2. displasia fibromuscular medial (95% dos casos); 3. fibrose periadventícia (1 a 2% dos casos).

A fibroplasia média é a causa mais comum de estenose da artéria renal em jovens (15 a 40 anos), com predomínio no sexo feminino (5:1). As artérias renais são as mais comumente afetadas, embora possam estar envolvidas artérias intracranianas, hepáticas, carótidas, basílicas, ilíacas e axilares. Ao contrário da aterosclerose, o acometimento da artéria renal pela fibrodissplasia se dá, principalmente, na porção distal da artéria renal ou de seus ramos.

O aspecto “de colar de contas”, nos exames de imagem, é o achado mais comum e mais sugestivo de displasia fibromuscular média (Figura 17.3 – B). Esse aspecto decorre da presença de áreas de estenose alternadas com pequenos aneurismas. A estenose progride em apenas 30% dos casos, e a oclusão total da artéria é um evento raro. Pode haver bilateralidade em 20 a 30% dos casos.

Uma causa rara, porém digna de nota, é a arterite de Takayasu, uma vasculite crônica, de etiologia desconhecida, que ocorre preferencialmente em mulheres jovens, de 10 a 40 anos. Acomete preferencialmente a aorta e seus ramos principais (entre eles, as artérias renais). A inflamação pode estar localizada em uma porção da aorta abdominal ou torácica e seus ramos ou envolver todo o vaso (Figura 17.3 – C). Pode haver estreitamento, dilatação ou oclusão dos vasos acometidos pelo processo inflamatório, e os sintomas dependerão da topografia e da extensão da lesão vascular. Se a artéria renal for acometida, poderá surgir hipertensão renovascular (unilateral) ou nefropatia isquêmica (bilateral). Exames laboratoriais refletem o estado inflamatório de maneira inespecífica, com aumento da velocidade de hemossedimentação e da proteína C reativa e hipoalbuminemia.

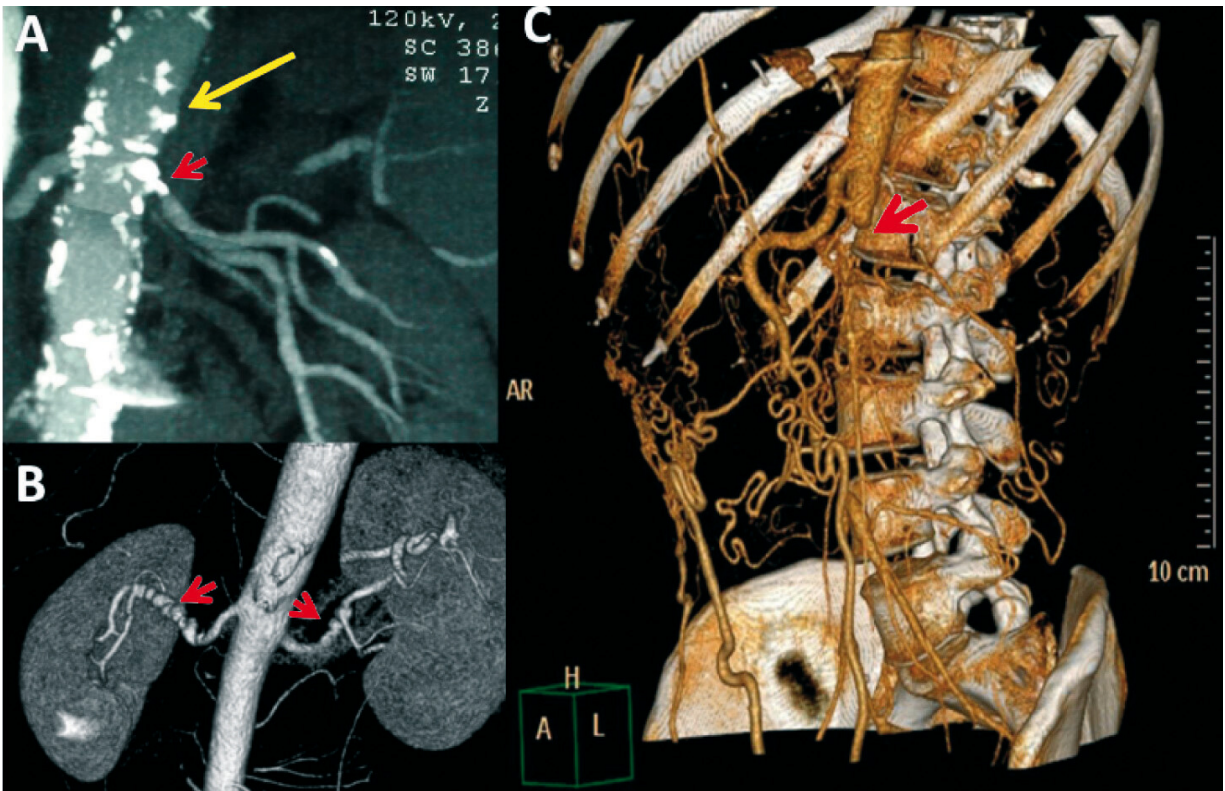
Outras causas raras de doença renovascular são as colagenoses, a dissecção aórtica com envolvimento das artérias renais, a neurofibromatose, o trauma abdominal, a radiação (estenose actínica) e o pós-transplante renal.

Enquanto a aterosclerose ocorre predominantemente em homens com mais de 50 anos, a displasia fibromuscular ocorre em mulheres jovens (de 15 a 40 anos), com aspecto “em colar de contas”. Na doença aterosclerótica, o comprometimento é basicamente da porção proximal da artéria renal e, na fibrodisplasia, o acometimento distal prevalece.

17.2.1 Fisiopatologia da nefropatia isquêmica

A hipoperfusão renal e a aterosclerose sistêmica agem em conjunto, provocando ativação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, rarefação microvascular, infiltrado inflamatório, fibrose tubulointersticial e glomerulosclerose (achados histológicos da nefropatia isquêmica), que causam a proteinúria e a redução da filtração glomerular. A verdadeira isquemia provavelmente ocorre em estágios avançados da doença. Mecanismos protetores (com linhas pontilhadas), como redução do *shunt*, circulação colateral e redução do transporte tubular, parecem evitar a ocorrência de hipóxia renal nos estágios iniciais da nefropatia isquêmica. A lesão renal, em geral, ocorre concomitantemente à nefrosclerose hipertensiva e à doença ateroembólica, que auxiliam na redução da filtração glomerular (Figura 17.4).

Figura 17.3 - Aspecto angiotomográfico das diversas etiologias da doença renovascular

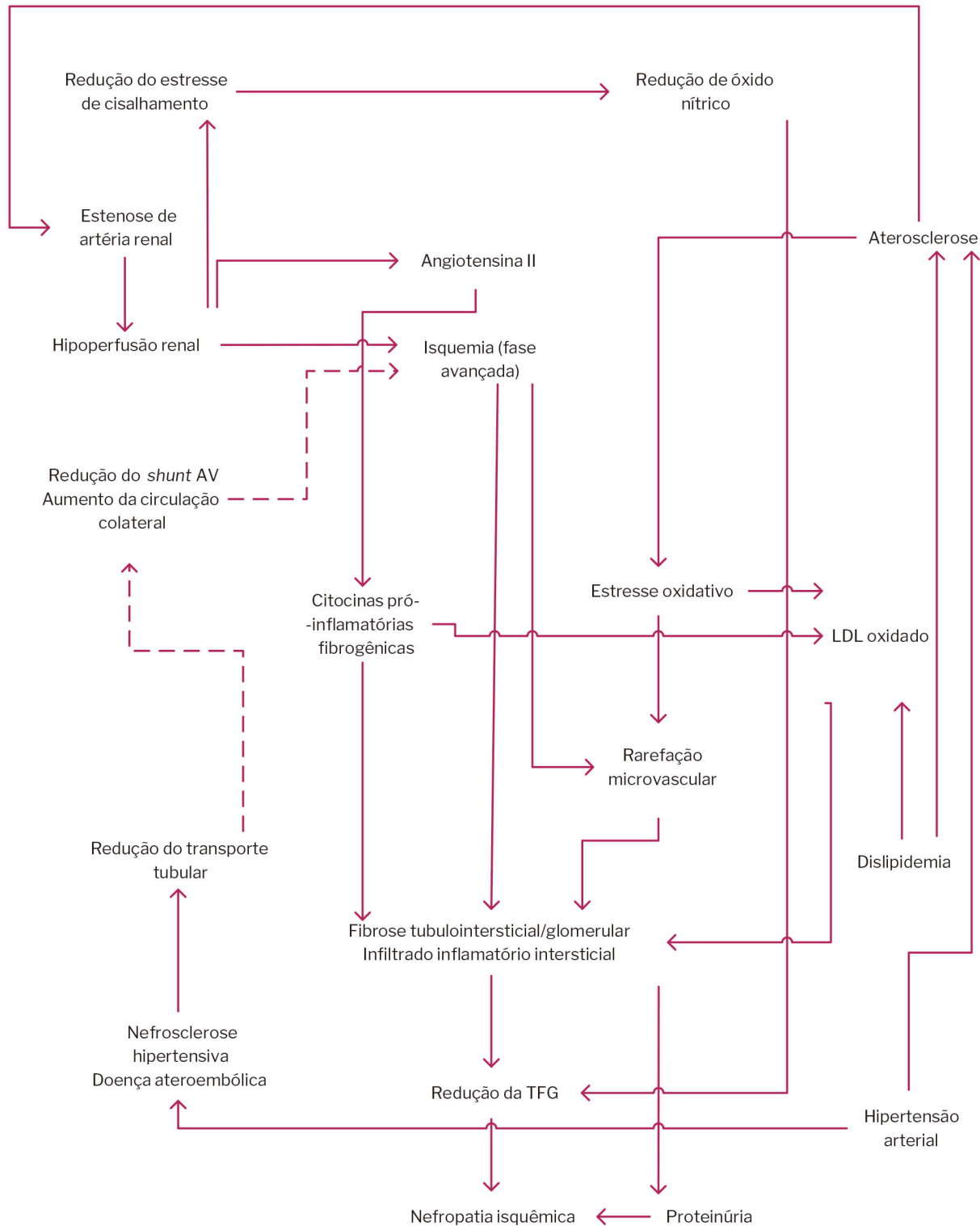


Legenda: (A) acometimento da aorta abdominal (seta amarela) e do óstio da artéria renal esquerda (seta vermelha) por placas ateroscleróticas calcificadas; (B) aspecto “de colar de contas” em ambas as artérias renais (setas) secundário à displasia fibromuscular média; (C) oclusão total da aorta abdominal (seta) secundária à arterite de Takayasu.

Quadro 17.2 - Principais diferenças das patologias relacionadas à estenose da artéria renal

Aterosclerose	É a causa mais frequente, 70% dos pacientes são do sexo masculino, com mais de 50 anos, e a lesão é frequentemente ostial
Displasia fibromuscular	Tem componente genético, acomete jovens e, mais comumente, as mulheres. Atinge, preferencialmente, grandes troncos. Acomete, ainda, a camada média
Doença de Takayasu	De causa desconhecida, acomete mais mulheres asiáticas. Compromete grandes ramos e está relacionada ao aumento da velocidade de hemossedimentação
Neurofibromatose	De causa predominantemente hereditária; notam-se manchas café com leite na pele e lesão ostial
Extrínseca	Contém tumores, fibroses, aneurisma de aorta e dissecação de aorta

Figura 17.4 - Fisiopatologia da nefropatia isquêmica



Fonte: elaborado pelos autores.

17.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Suspeita-se do diagnóstico de doença renovascular pela história clínica.

Algumas alterações que sugerem a presença dessa doença são:

- a) Hipertensão grave e/ou refratária ao tratamento;
- b) Elevação aguda da pressão arterial;
- c) Assimetria renal;
- d) Episódios recorrentes e abruptos de edema pulmonar;
- e) Aumento na concentração de creatinina após a administração de IECA ou ARA II (estenose renal bilateral), ou realização de exames contrastados com iodo.

No entanto, alguns pacientes com doença renovascular isquêmica crônica têm apenas poucos ou nenhum dos achados anteriores, porém tendem a apresentar um conjunto de achados característicos (mas não diagnósticos):

- a) Hipertensão, geralmente de difícil controle;
- b) Raça branca, história de tabagismo e idade abaixo de 30 ou acima de 55 anos;
- c) Hipocalemia devido ao hiperaldosteronismo secundário;
- d) Insuficiência renal progressiva inexplicada, com deterioração aguda ocasional, ou até anúria, se uma artéria funcional única progride para oclusão total;
- e) Sedimento urinário com poucas alterações, apenas algumas células ou cilindros e proteinúria leve a moderada.

Alguns pacientes com doença renovascular isquêmica crônica são normotensos, o que pode dever-se, em parte, a redução do débito cardíaco.

Os sinais e sintomas de doença renovascular são hipertensão grave/resistente ao tratamento, dor lombar, hipertensão e perda de função renal em indivíduos com mais de 50 anos, além da redução do tamanho renal.

17.4 EXAMES COMPLEMENTARES

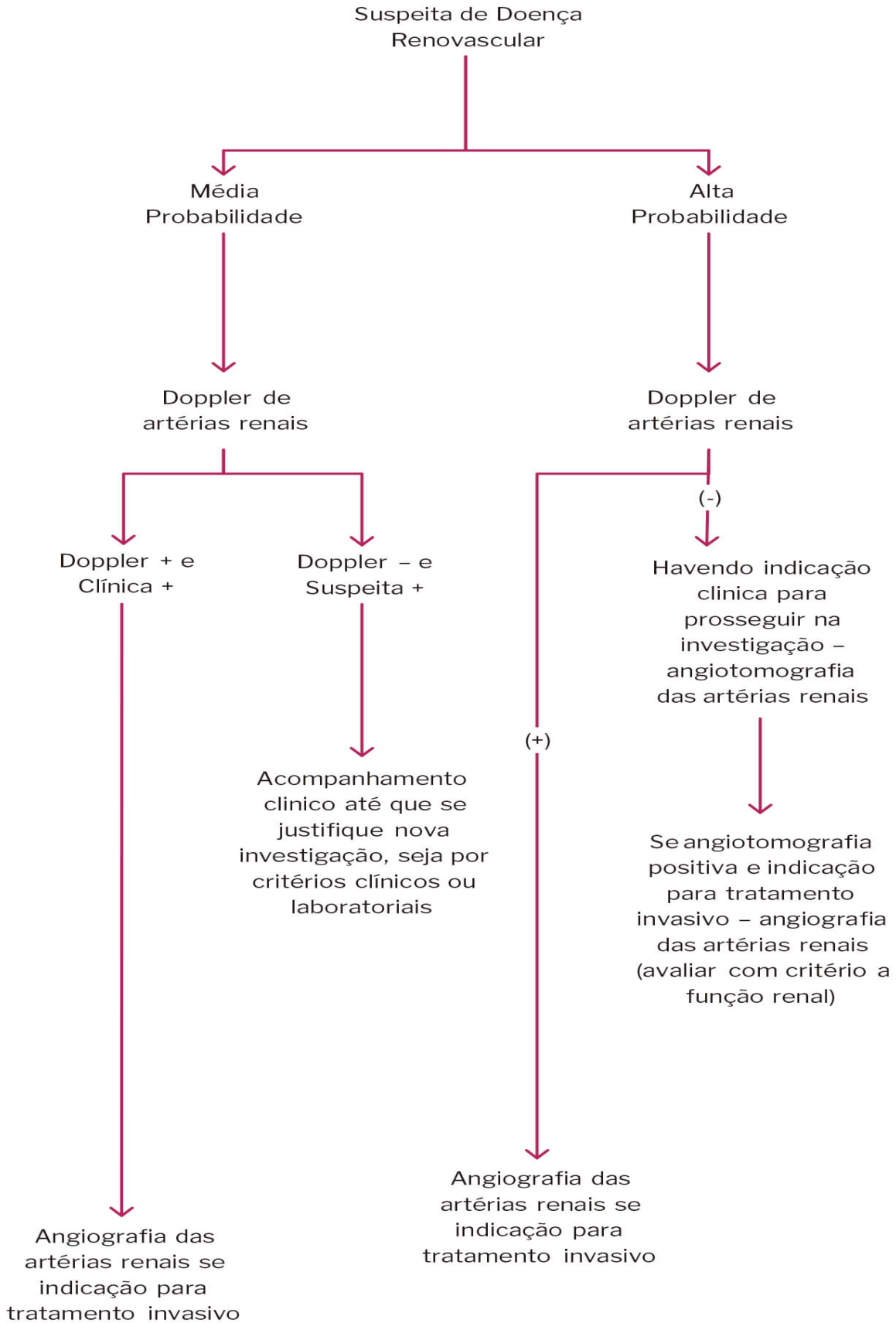
O diagnóstico é importante para o manejo terapêutico do paciente e para a avaliação de eventual benefício de tratamento da estenose. Esse benefício refere-se não apenas ao melhor controle pressórico, mas também ao retardamento do processo de progressão da doença renal crônica.

A investigação de pacientes com suspeita de nefropatia isquêmica secundária à aterosclerose de artéria renal requer uma série de exames que possibilitem a avaliação funcional e anatômica dos rins. Nenhum teste isoladamente é suficiente para diagnosticar ou excluir a doença renovascular como a causa da doença renal crônica.

O achado de estenose da artéria renal nem sempre é a causa de alteração funcional, e exames adicionais geralmente são necessários para estabelecer se a doença renovascular é responsável pela diminuição da taxa de filtração glomerular. Entretanto, o achado de estenose com lesão acometendo mais de 75% da artéria renal é considerado uma lesão de alto grau e, se for bilateral ou em rim único, pode sugerir que a causa da doença renal crônica seja a nefropatia isquêmica.

Os exames não invasivos têm seu valor principal em seu poder preditivo negativo, ou seja, um exame negativo permite a finalização da investigação diagnóstica, enquanto um exame positivo não permite o diagnóstico definitivo, mas indica a progressão da investigação. Os exames não invasivos propostos para avaliação inicial são a ultrassonografia com Doppler (se o serviço dispuser de profissional habilitado e experiente) associada à angiotomografia de artérias renais. A necessidade de outros exames não invasivos deve ser avaliada caso a caso. Na Figura 17.5, está o algoritmo proposto para investigação e seguimento de portadores de doença renovascular isquêmica.

Figura 17.5 - Investigação e seguimento



Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2016.

Quadro 17.3 - Vantagens e desvantagens dos testes não invasivos mais utilizados

Ultrassonografia renal com Doppler de artérias renais	Exame de baixo custo e não invasivo, que permite avaliar a anatomia renal e afastar obstrução e/ou nefropatia crônica, além de poder evidenciar a presença de assimetria renal (achado sugestivo de estenose da artéria renal) O Doppler de artérias renais permite medida precisa da velocidade de fluxo renal e a estimativa da gravidade da estenose da artéria renal, no entanto pode ser tecnicamente difícil quando há gás e obesidade. Outra desvantagem é que é operador-dependente, além de ser um exame demorado
Angiotomografia computadorizada helicoidal	Exame não invasivo com alta acurácia para detecção de estenose da artéria renal. Tem sensibilidade de 59 a 96% e especificidade de 88 a 98% e permite excelente avaliação anatômica, com visualização de artérias segmentares e acessórias, no entanto fornece pouca informação funcional, superestima o grau da lesão e pode precipitar a nefropatia por contraste
Angiorressonância	Permite a detecção da estenose da artéria renal com acurácia semelhante à da angiotomografia, mas também não produz muita informação funcional. Tem sensibilidade de 87 a 100% e especificidade de 92 a 100%, todavia superestima as lesões proximais e subestima as lesões distais. É contraindicada se <i>clearance</i> de creatinina < 30 mL/min, pelo risco de fibrose sistêmica nefrogênica, que pode ser precipitada pelo gadolínio (contraste usado na angiorressonância) em portadores de insuficiência renal avançada

<p>Renograma (cintilografia renal) com captopril</p>	<p>É um exame funcional, excelente para triagem de hipertensão renovascular, porém perde acurácia na insuficiência renal. Não é operador-dependente e não utiliza contraste iodado nem gadolínio. Exame totalmente normal exclui doença significativa. Alteração do ritmo de filtração glomerular após administração de captopril pode estimar a reversibilidade da lesão e orientar a terapêutica</p>
<p>Atividade plasmática de renina e atividade plasmática de renina com estímulo de captopril</p>	<p>Devido à sua baixa acurácia, a medida é de pouco valor no diagnóstico de estenose da artéria renal. A atividade plasmática de renina está aumentada em grande parte dos portadores de hipertensão essencial, e até 25% dos portadores de hipertensão renovascular podem ter atividade de renina normal. No entanto, se a atividade de renina for baixa, o diagnóstico de hipertensão renovascular se tornará muito improvável. A atividade plasmática de renina com estímulo de captopril, por sua vez, consiste na medida da atividade plasmática de renina antes e 1 hora depois da administração de 25 a 50 mg de captopril. O teste é considerado positivo quando há elevação absoluta ≥ 10 ng/mL/h, relativa $\geq 150\%$ ou quando a atividade plasmática de renina se torna superior a 12 ng/mL/h após a administração de captopril. O estímulo com este último torna o teste mais específico, mas menos sensível que a medida isolada da atividade de renina</p>

A dosagem de renina das veias renais é um exame funcional, mas invasivo, e em seguida a atividade plasmática de renina é comparada entre as 2 veias renais e entre cada veia renal e a veia cava. Se há relação $> 1,5$ entre a atividade de renina das veias renais, considera-se que há lateralização de renina; nesse caso, pode haver estenose unilateral ou bilateral assimétrica, de forma que um rim produz mais renina que o outro. Quanto à comparação com a veia cava, se a atividade de renina de uma veia renal for mais do que 20% maior que a da veia cava (semelhante à sistêmica), isso significará que esse rim está produzindo renina em excesso. No entanto, se a doença for bilateral e simétrica, não auxiliará no diagnóstico.

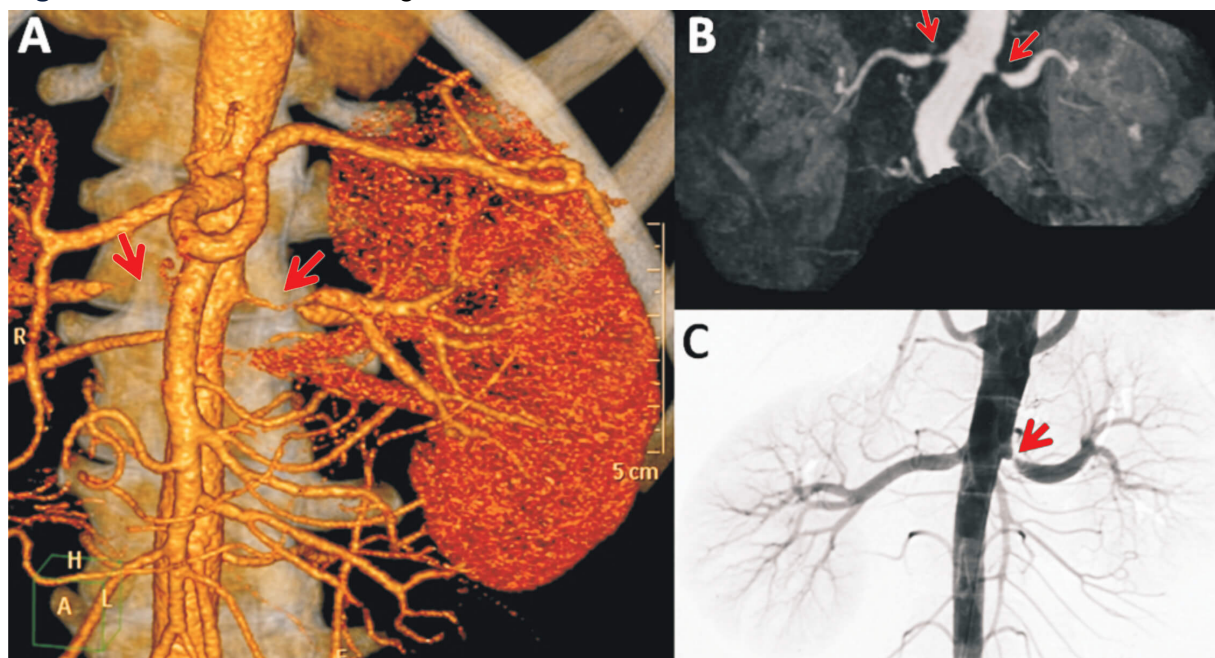
O exame considerado padrão-ouro para o diagnóstico de estenose da artéria renal é a arteriografia renal (Figura 17.5 – C). Entretanto, esse é um exame invasivo, que utiliza contraste iodado. Suas principais complicações são ateroembolismo por cristais de colesterol e nefropatia por contraste. Dependendo da extensão e da localização da estenose, seu tratamento pode ser realizado durante a

arteriografia, por meio da angioplastia da artéria renal acometida, com ou sem a colocação de *stent*.

#IMPORTANTE

O exame padrão-ouro para o diagnóstico de estenose da artéria renal é a arteriografia renal. Suas principais complicações são o ateroembolismo por cristais de colesterol e a nefropatia por contraste.

Figura 17.6 - Exames de imagem



Legenda: (A) angiotomografia que mostra estenose renal bilateral (setas); (B) angiorressonância magnética que evidencia estenose renal bilateral (setas); (C) arteriografia renal (padrão-ouro) com evidência de estenose renal esquerda (seta).

17.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Pacientes em risco para estenose da artéria renal bilateral também apresentam aumento de risco para duas entidades patológicas, que podem se apresentar de forma semelhante, mas não são corrigidas

por cirurgia ou angioplastia: nefrosclerose hipertensiva benigna e doença renal ateroembólica.

A nefrosclerose benigna tem apresentação clínica semelhante à da nefropatia isquêmica crônica: hipertensão, insuficiência renal lentamente progressiva, sedimento urinário com poucas alterações e, às vezes, evidência de doença aterosclerótica vascular. Nesse caso, só os sintomas clínicos previamente descritos podem levar à suspeita de doença renovascular e não há comprometimento significativo de fluxo renal.

Já a doença renal ateroembólica ocorre em pacientes com aterosclerose de grandes vasos, geralmente após manipulação vascular (como arteriografia), ou quando há uso de anticoagulantes, mas há relatos de ateroembolismo ocorrendo de forma espontânea. Clinicamente, pode se apresentar como alteração abrupta de função renal, associada ou não a sinais de embolização periférica (gangrena digital, “dedo azul”, *livedo reticularis*, gastroenterorragia etc.) e a presença frequente, porém transitória, de hipocomplementenemia, eosinofilia e/ou eosinofilúria. A arteriografia está contraindicada nesse caso, pois tem alto risco de provocar mais embolização de cristais de colesterol.

O diagnóstico diferencial da nefropatia isquêmica é feito com nefrosclerose hipertensiva benigna (similarmente à nefropatia isquêmica, sem comprometimento ao fluxo renal) e doença renal ateroembólica (após manipulação vascular, há queda da função renal abrupta, com sinais de embolização periférica, como gangrena digital, *livedo reticularis*, gastroenterorragia e hipocomplementenemia, eosinofilia e/ou eosinofilúria).

17.6 TRATAMENTO

As opções terapêuticas da doença renovascular isquêmica incluem terapia medicamentosa, angioplastia e cirurgia. Deve-se ponderar entre os riscos e benefícios das diversas modalidades terapêuticas. Portadores de aterosclerose, como etiologia de base, devem ser

tratados agressivamente para prevenção secundária de doença cardiovascular. Essa terapia preventiva inclui ácido acetilsalicílico, controles lipídico, glicêmico e pressórico e cessação do tabagismo. Em portadores de displasia fibromuscular, é comum a cura total da hipertensão após angioplastia ou cirurgia da estenose da artéria renal. No entanto, quando a causa da doença renovascular é a aterosclerose, nem sempre ocorre a cura total da hipertensão após o tratamento da estenose, pois grande parte desses pacientes apresenta nefrosclerose hipertensiva associada.

A doença renovascular isquêmica, principalmente a aterosclerótica, pode permanecer estável ou progredir para graus maiores de estenose, em velocidades variáveis. Não há consenso sobre a melhor abordagem terapêutica ou o melhor momento para intervenção.

Em um paciente com insuficiência renal secundária à doença renovascular isquêmica, o diagnóstico de estenose hemodinamicamente significativa é estabelecido quando há estenose > 75% em ambas as artérias renais ou unilateral em rim único.

17.6.1 Tratamento clínico

A maioria dos pacientes com HRV são tratados inicialmente de forma tradicional, com modificações do estilo de vida, controle da síndrome metabólica e medicamentos anti-hipertensivos.

O tratamento da doença renovascular isquêmica inclui terapia medicamentosa (uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina II, antagonistas de cálcio e diuréticos), angioplastia (reestenose < 10% e raras complicações) e cirurgia (a mais comum é o *bypass* aortorrenal).

17.6.2 Terapia medicamentosa

Os IECAs e os ARAs II são muito eficazes no controle da pressão arterial de portadores de estenose da artéria renal unilateral (com 2 rins), por agirem inibindo o sistema renina-angiotensina, cuja estimulação é o mecanismo fisiopatológico básico da hipertensão desses pacientes. Além disso, têm efeito protetor no rim contralateral à estenose contra os danos da hipertensão, pela sua ação vasodilatadora preferencial da arteríola eferente, no entanto causam aumento da isquemia no rim acometido, pois reduzem sua pressão capilar glomerular, por meio da sua ação vasodilatadora preferencial da arteríola eferente. Se a estenose for unilateral, esse aumento da isquemia não levará à insuficiência renal, devido ao adequado funcionamento do rim contralateral. Todavia, se a estenose for bilateral ou unilateral em rim único, os IECAs e ARAs II poderão levar à insuficiência renal aguda ou à agudização da insuficiência renal crônica.

Os antagonistas do cálcio causam dilatação preferencial da arteríola aferente e, conseqüentemente, melhoram a isquemia renal no rim acometido. Todavia, teoricamente, podem agravar os efeitos da hipertensão no rim contralateral por aumento da pressão glomerular, por isso a associação de antagonistas do cálcio a IECA ou ARA II é, em geral, benéfica.

Os diuréticos também estão indicados no tratamento da hipertensão renovascular como terapia adjuvante no controle da hipertensão arterial.

17.6.3 Revascularização

A revascularização da artéria renal pode ser realizada por meio de cirurgia ou de angioplastia.

Quadro 17.4 - Indicação para revascularização

Há hipertensão grave ou refratária

Há episódios recorrentes de edema agudo pulmonar

Há progressão de insuficiência renal sem outra causa aparente

Não se manter a função renal com a redução da pressão arterial, mesmo com anti-hipertensivos diferentes dos IECAs

A revascularização na ausência dessas indicações, como estenose arterial bilateral significativa (ou unilateral em rim único) achada acidentalmente durante angiografia coronariana, não está indicada. A maioria dos pacientes se estabiliza ao longo do tempo, apenas com terapia medicamentosa. A angioplastia renal percutânea tem se mostrado um método efetivo de tratamento da estenose da artéria renal e, nos casos de displasia fibromuscular, apresenta excelentes resultados, com cura ou melhora da hipertensão em 80 a 100% dos casos, taxa de reestenose < 10% e raras complicações. No entanto, nos casos de aterosclerose, as taxas de sucesso (com melhora ou cura da hipertensão) são de 50 a 60%, com reestenose em 10 a 30% dos casos, e são maiores nas lesões não ostiais. Nas ostiais, com o objetivo de aumentar a eficácia da angioplastia e reduzir as taxas de reestenose, pode-se utilizar a colocação de *stent* durante a angioplastia. As principais complicações são a deterioração da função renal (ateroembolismo), hematoma local, sangramentos, infarto renal, dissecação (artéria renal, ílica ou aorta) e até óbito.

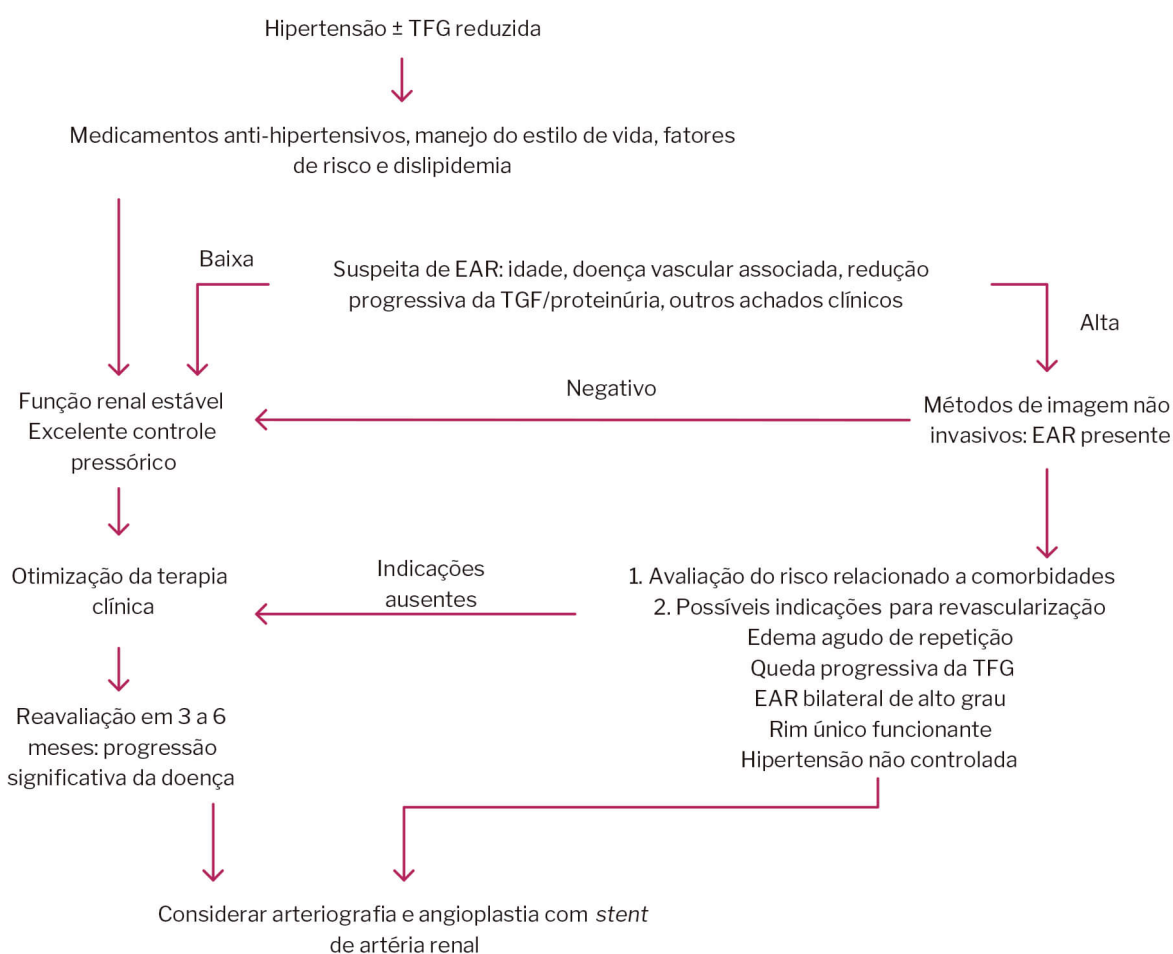
A cirurgia é altamente eficaz para preservar a função renal de pacientes com estenose da artéria renal bilateral.

A taxa de sucesso da revascularização cirúrgica é de até 85 a 90%, com melhora da função renal em 55 a 65% dos casos e função renal estável em 30%. Diversas técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas. A mais comum é *bypass* aortorrenal, mas ileorrenal, esplenorrenal e hepatorrenal têm sido cada vez mais utilizados, para evitar a manipulação da aorta aterosclerótica. A maioria das cirurgias inclui revascularização renal bilateral ou revascularização unilateral com nefrectomia contralateral de rim atrófico, não funcionante. A

mortalidade da cirurgia de revascularização renal é de apenas 3 a 6%, sendo os pacientes com maior risco os portadores de aterosclerose difusa e insuficiência cardíaca.

Não há evidência clara de qual tratamento seria o mais indicado para a nefropatia isquêmica, apesar dos bons resultados obtidos com os procedimentos intravasculares. Assim, o mais importante é a individualização de cada caso, considerando-se os riscos e benefícios que cada tratamento levaria ao paciente.

Figura 17.7 - Tratamento da estenose da artéria renal



Legenda: Estenose da Artéria Renal (EAR); Taxa de Filtração Glomerular (TFG).
Fonte: elaborado pelos autores.

O que você **precisa** saber sobre a **doença renovascular isquêmica?**

A doença renovascular isquêmica é uma causa potencialmente reversível de doença renal crônica e hipertensão. Qualquer patologia que cause estenose da artéria renal bilateral ou de rim único pode evoluir para nefropatia isquêmica, mas sua principal causa é a aterosclerose, correspondendo a 60 a 90% dos casos. Outras causas são displasia fibromuscular, doença de Takayasu, neurofibromatose, tumores, aneurisma e dissecação de aorta. Os sinais e os sintomas apresentados por pacientes com nefropatia isquêmica são hipertensão resistente, dor lombar, hipertensão e perda de função renal naqueles com mais de 50 anos, além da redução do tamanho renal. O exame não invasivo é ultrassonografia com Doppler associada à angiotomografia de artérias renais, porém o exame padrão-ouro é arteriografia renal, cujas principais complicações são ateroembolismo por cristais de colesterol e nefropatia por contraste. Os principais diagnósticos diferenciais são nefrosclerose hipertensiva benigna e doença renal ateroembólica. O tratamento inclui terapia medicamentosa, angioplastia ou cirurgia, conforme cada caso.

TRANSPLANTE RENAL

Ana Cristina Martins Dal Santo Debiasi

18

Todo paciente **portador** de doença **renal crônica** pode ser **submetido** a **transplante renal**?

18.1 INTRODUÇÃO

A ideia do transplante de órgãos é muito antiga na humanidade. No entanto, foi no século XX, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, que ocorreu, efetivamente, a realização dos enxertos. Nos anos 1960, as tentativas de transplante renal iniciaram-se em Paris e Boston, quando os pesquisadores e médicos Dr. Murray e Merrill transplantaram, com sucesso, o rim de uma vítima fatal de acidente em seu irmão gêmeo univitelino, sendo o primeiro transplante renal com doador falecido com boa evolução.

Um pouco antes, em 1950, foi descoberto um sistema antigênico expresso na superfície das células, denominado antígeno leucocitário humano (HLA), que é o principal sistema de histocompatibilidade em humanos.

A diálise e o transplante renal são as opções atuais para o tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica avançada.

Um transplante renal bem-sucedido melhora a qualidade de vida e reduz o risco de mortalidade para a maioria dos pacientes, quando comparado com a diálise. No entanto, é preciso acompanhamento regular após o transplante, devido ao tratamento com imunossupressores, o que torna o paciente suscetível à infecção, à neoplasia e à doença cardiovascular.

18.2 TIPOS DE TRANSPLANTE

1. **Autoenxerto:** transplante em que doador e receptor são a mesma pessoa. Por exemplo: enxertos de pele;
2. **Isoenxerto:** transplante realizado em indivíduos geneticamente idênticos, como o transplante entre gêmeos univitelinos;
3. **Aloenxerto:** transplante em que doador e receptor são de uma mesma espécie, mas geneticamente distintos;
4. **Xenoenxerto:** transplante em que doador e receptor são de espécies distintas.

18.2.1 Classificação de doador/receptor

- a) Doador vivo parente: doador geneticamente relacionado ao receptor;
- b) Doador vivo não parente: doador relacionado ao receptor, por meio de laços afetivos (exemplo: marido e mulher);
- c) Doador falecido.

18.3 SISTEMA ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO

A primeira barreira ao transplante de órgãos é a incompatibilidade no sistema sanguíneo ABO; depois, segue-se, em importância, a compatibilidade HLA.

Assim, em um transplante renal com ABO compatível, os antígenos tissulares que compõem o sistema HLA são os principais alvos moleculares da rejeição. Os antígenos do sistema HLA de interesse primário no contexto de transplantes são as proteínas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classes I e II, que desempenham papel importante na apresentação dos antígenos e fazem parte do sistema imune adaptativo.

O sistema HLA é o MHC dos seres humanos e, geralmente, os termos são intercambiáveis. As moléculas classe I do MHC (por exemplo: HLA-A, -B e -C) se expressam universalmente em todas as células nucleadas, enquanto as moléculas classe II do MHC (por exemplo: HLA-DP, -DQ, -DR) se expressam apenas na superfície das células que apresentam antígenos, como as células B, as células dendríticas e os macrófagos.

Os alelos HLA são expressos de forma codominante, de modo que os indivíduos herdam HLA de ambos os pais e expressam dois conjuntos de moléculas classe I e II do MHC. Historicamente, nos transplantes de órgãos sólidos, os alelos HLA-A, -B e os alelos -DR têm mais influência sobre o desenvolvimento de rejeição no período depois dos implantes; conseqüentemente, a compatibilidade de seis antígenos HLA se refere à proximidade da compatibilidade de dois antígenos HLA-A, -B e -DR entre o doador e o receptor. Atualmente, há um número crescente de centros de transplantes de antígenos tipos HLA-DP e -DQ assim como evidências crescentes sobre a importância desses antígenos na contribuição de rejeições mediadas por anticorpos (RMAs).

Todo paciente que será submetido a transplante renal deverá efetuar um rastreamento preliminar. A tipagem tecidual é realizada para determinar o grau de compatibilidade HLA entre doador e receptor.

Esse grau de compatibilidade produz um efeito importante sobre o resultado e pode afetar a seleção do receptor. Uma prova cruzada de linfócitos (exame de crossmatch) também é realizada entre doador e receptor, para detectar sensibilidade prévia com anticorpos dirigidos contra os antígenos do doador, no receptor. No caso de prova cruzada positiva contra linfócitos B, deve-se afastar a possibilidade da presença de anticorpos anti-HLA classe I. Prova cruzada positiva causada exclusivamente por autoanticorpos não contraindica o transplante.

Independentemente do grau de sensibilização do receptor, o teste fundamental para verificar se o receptor tem anticorpos pré-formados contra o doador é a prova cruzada.

18.3.1 Vigilância imunológica antes de transplantes

1. A avaliação imunológica antes de transplantes consiste em:

- a) Tipo de HLA dos receptores e dos doadores potenciais;
- b) Rastreamento de anticorpos no soro dos receptores;
- c) Reação cruzada entre doadores e receptores.

18.4 INDICAÇÕES

O transplante renal estará indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 20 mL/min.

O transplante renal preemptivo pode ser oferecido a todos os candidatos para transplante renal, mas particularmente a diabéticos (para reduzir a incidência de complicações vasculares, cardíacas, oculares e neurológicas próprias do diabetes) e a crianças (para

evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e, principalmente, pelas dificuldades dialíticas).

18.5 CONTRAINDICAÇÕES

Quadro 18.1 - Contraindicações absolutas

Infecção ativa

Câncer

Abuso ou dependência de álcool e/ou drogas ilícitas

Doença psiquiátrica não controlada

Insuficiência renal reversível

Expectativa de vida reduzida

Quadro 18.2 - Contraindicações relativas

Desnutrição

Oxalose primária

Infecção ativa em tratamento

Hepatite crônica (incluindo vírus B e C)

Doença coronariana

Úlcera péptica em atividade

Doença cerebrovascular

Má adesão ao tratamento

Infecção pelo HIV

Pacientes com história de câncer devem passar por um período de espera, livre de recidiva, de 2 a 5 anos antes do transplante. O intervalo livre de câncer necessário antes do transplante depende do paciente e das características do tumor. Os cânceres que requerem um intervalo livre de câncer de 5 anos incluem câncer de mama com envolvimento de linfonodo regional, doença bilateral ou histologia inflamatória, melanoma maligno e carcinoma colorretal. Nenhum período de espera é necessário para o carcinoma de células basais ou escamosas da pele, para o câncer de bexiga *in situ* e para todos os tumores papilares não invasivos da bexiga.

18.6 DOADORES DE RIM

O doador para transplante renal pode ser vivo relacionado (parente), vivo não relacionado (não parente) ou doador cadáver. Preferencialmente, os transplantes renais deveriam ser realizados com órgãos obtidos de doadores falecidos.

No Brasil, a lei permite a doação de órgãos até o quarto grau de consanguinidade e doação entre cônjuges e filhos ou pais adotivos, porém com necessidade de autorização judicial.

A idade não é uma contraindicação absoluta para doação. O doador vivo deve ser adulto (de preferência acima de 30 anos), e, em geral, a idade máxima não deve ser superior a 70 anos.

18.6.1 Rins de doadores de critérios expandidos

Na tentativa de incentivar e facilitar os transplantes de órgãos oriundos de doadores mortos, em 2002, novas políticas e procedimentos foram desenvolvidos para desembaraçar a alocação dos rins com características de doadores desfavoráveis. Esses rins de doadores de critérios expandidos (Expanded Criteria Donor – ECD) são definidos como rins associados ao índice mais alto de perda do enxerto, como resultado de uma combinação de fatores do doador, entre os quais idade avançada, história de hipertensão, morte por acidente vascular encefálico e elevações dos níveis de creatinina no momento da recuperação do rim. Embora as taxas de sobrevida de enxerto após 1, 3 e 5 anos sejam menores para os rins ECD do que para os não ECD (81%, 67% e 51%, respectivamente, para receptores de rins ECD, em comparação aos 90%, 81% e 68% para receptores de rins não ECD), é consenso entre a maioria dos pacientes e médicos que receber um rim confere melhora significativa da qualidade de vida, em comparação à permanência na diálise.

Quadro 18.3 - Critérios de exclusão de um doador vivo para transplante renal

Clearance de creatinina < 80 mL/1,73 m²

Proteinúria > 300 mg/d

Calculose renal

Múltiplos cistos renais

Três ou mais artérias renais

Incompatibilidade ABO

Prova cruzada positiva

Hipertensão arterial sem controle

Diabetes mellitus

Doença cardiovascular

Insuficiência pulmonar

Sorologia positiva para HIV

Outras infecções graves

Câncer

Vício em drogas

Critérios para priorização de receptores

Ausência de via de acesso para tratamento dialítico

Doador criança (com menos de 12 anos) para receptor criança (com menos de 12 anos)

Nota: parentes de portadores de doença renal policística só serão considerados candidatos a doador se apresentarem ultrassonografia renal e tomografia renal normal e se

tiverem mais do que 30 anos.

18.7 DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

A terapia imunossupressora de indução (no momento do transplante) e de manutenção (após o transplante) é administrada a quase todos os receptores de transplante renal, para ajudar a prevenir a rejeição aguda e a perda do aloenxerto renal. Embora um nível adequado de imunossupressão seja necessário para atenuar a resposta imunológica ao enxerto, o nível de imunossupressão crônica é reduzido lentamente para ajudar a diminuir o risco global de infecção e malignidade. Esses riscos estão diretamente correlacionados com o grau de imunossupressão geral. O objetivo da terapia de indução é diminuir a incidência de rejeição aguda imediata pós-transplante, como veremos a seguir. Uma imunossupressão inadequada resulta na rejeição do órgão transplantado, enquanto uma imunossupressão excessiva pode levar à imunodeficiência, à infecção e, possivelmente, ao desenvolvimento de malignidade.

As drogas imunossupressoras têm como principais alvos os linfócitos T.

Há uma combinação de imunossupressores a fim de bloquear a resposta imune em vários níveis e minimizar a toxicidade.

As drogas imunossupressoras têm como principais alvos os linfócitos T, na tentativa de evitar a rejeição aguda (alto risco nos três primeiros meses após o transplante).

As principais classes de imunossupressores incluem corticosteroides, antimetabólitos (como azatioprina, micofenolato de mofetila e ácido micofenólico), inibidores de calcineurina (como ciclosporina e tacrolimo) e inibidores de TOR (alvo da rapamicina, de Target Of Rapamycin), como sirolimo. Além das medicações orais à

base de anticorpo monoclonal (anticorpos anti-CD25 – isto é, daclizumabe e basiliximabe – e OKT3), as preparações com anticorpos policlonais (ATGAM – globulina antitimócito – e RATG – globulina antitimócito de coelho, também chamada timoglobulina) podem ser usadas para prevenir ou tratar a rejeição.

Quadro 18.4 - Fármacos imunossupressores

Classes	Fármacos
Corticosteroides	Prednisona
	Azatioprina
Antimetabólitos	Micofenolato de mofetila
	Ácido micofenólico
Inibidores de calcineurina	Ciclosporina
	Tacrolimo
Inibidor de TOR	Sirolimo
Anticorpos policlonais	ATGAM
	RATG
Anticorpos monoclonais	OKT3
	Anti-CD25
	Basiliximabe
	Daclizumabe
	Anti-CD20
	Rituximabe
	Campath-1H

Legenda: globulina antitimócito (ATGAM); globulina antitimócito de coelho (RATG); alvo da rapamicina (TOR).

Atualmente, há um regime de manutenção que consiste em terapia de imunossupressão tripla com inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), antimetabólito (azatioprina, micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódio) e prednisona. Sirolimo ou everolimo são utilizados frequentemente por alguns centros de transplante em regimes terapêuticos triplos, em vez do inibidor de calcineurina ou do antimetabólito, além do inibidor da calcineurina em baixa dosagem sem um antimetabólito.

Há uma série de questões importantes a considerar quando se decide administrar o regime imunossupressor de manutenção em um paciente em particular:

- a) O risco de perda do enxerto e rejeição aguda é mais alto nos 3 primeiros meses após o transplante. Como resultado, a imunossupressão deve estar no seu grau mais elevado durante esse período;
- b) A ocorrência de efeitos colaterais mais graves da terapia imunossupressora (infecções e malignidade) correlaciona-se com a quantidade total de imunossupressão. Portanto, é essencial que a imunossupressão seja reduzida lentamente, para um nível de manutenção de 6 a 12 meses pós-transplante;
- c) Agentes imunossupressores devem ser escolhidos, em parte, com base em características específicas do paciente.

18.8 MEDICAÇÕES E SEUS PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS

18.8.1 Corticosteroides

Os corticosteroides produzem efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios significativos, bloqueando a expressão de várias citocinas, das quais as mais importantes são as interleucinas 1 (IL-1) e 2 (IL-2). Seus principais efeitos colaterais são hipertensão, diabetes, úlceras gástricas, hiperlipidemia, osteoporose, miopatia, ganho de peso, necrose avascular de cabeça de fêmur, catarata e insônia.

18.8.2 Inibidores da calcineurina

Trata-se de drogas que aumentam significativamente a sobrevida dos pacientes com transplante renal. A principal desvantagem desses fármacos está relacionada principalmente à sua toxicidade não imune, sobretudo nefrotoxicidade, mas também há relatos de neurotoxicidade. O principal efeito é a vasoconstrição intrarrenal, que acarreta isquemia intrarrenal e toxicidade celular tubular renal. Ambos cursam com hipercalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia.

- 1. Ciclosporina:** nefrotoxicidade (aguda e crônica), hipertensão, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperlipidemia, hirsutismo, hiperplasia gengival, ginecomastia;
- 2. Tacrolimo:** como a ciclosporina, porém o *diabetes mellitus* é mais comum. Alguns podem desenvolver complicações neuropsiquiátricas severas, como psicose, convulsões e apraxia.

Muitos pacientes queixam-se de dores de cabeça, tremores e dores musculoesqueléticas severas. A hipertensão é bastante comum devido à vasoconstrição periférica e renal. O dano pancreático ocorre com o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 1 (dependente de insulina). Podem-se desenvolver hipercalemia, hiperuricemia e elevação dos níveis de colesterol e triglicérides.

18.8.3 Antimetabólicos (ou antiproliferativos)

A azatioprina é um análogo de purina incorporado ao DNA celular, onde inibe a síntese de nucleotídeos de purina. O micofenolato de mofetila é um inibidor reversível da inosina monofosfato desidrogenase, uma enzima limitante de velocidade essencial à síntese de novo das purinas nos linfócitos. Como os linfócitos contam exclusivamente com a via da síntese de novo das purinas, em vez da via de salvamento de produção de nucleotídeos de purina, tornam-se bastante suscetíveis aos efeitos do micofenolato de mofetila.

- a) Azatioprina: mielossupressão (citopenias);

- b) Micofenolato de mofetila: diarreia, náuseas, úlceras orais e úlceras colônicas e dor abdominal;
- c) O micofenolato de mofetila, em geral, é usado como substituto da azatioprina, por apresentar maiores potência e especificidade em termos de efeito sobre os linfócitos.

18.8.4 Inibidores de TOR

O sirolimo é um novo agente imunossupressor com atividade imunossupressora exclusiva, em comparação aos demais fármacos já descritos. Embora o sirolimo se ligue a uma proteína de ligação citoplasmática similar àquela ligada pelo tacrolimo, o complexo fármaco-proteína de ligação não se fixa à calcineurina. Em vez disso, o complexo formado tem como alvo a proteína TOR, comprometendo a capacidade das citocinas, previamente sintetizadas, de ativar as células T a entrarem no ciclo de divisão celular. Droga de escolha em casos de transplantados com câncer, o sirolimo, além de tudo isso, envolve proteinúria, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia leve, pneumonite e inibição da cicatrização. Deve ser usado com muita cautela em pacientes com TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m² ou com proteinúria significativa, tendo em vista que pode acelerar a ocorrência de insuficiência renal.

18.8.5 Anticorpos mono e policlonais

Os anticorpos mono e policlonais são úteis para terapias de curta duração, que ajudam a iniciar ou induzir a imunossupressão, ou tratar a rejeição.

Os produtos à base de anticorpos policlonais atualmente comercializados são ATGAM e RATG. Esses agentes são usados, sobretudo, para induzir imunossupressão ou tratar a rejeição. Seu modo de ação primário está relacionado à depuração dos linfócitos no sistema reticuloendotelial ou envolve a lise subsequente à ligação dos anticorpos às células T. As reações alérgicas constituem o problema mais comum. Além disso, como esses agentes são muito potentes, pode haver excesso de imunossupressão. É necessário

monitorizar as contagens de linfócitos totais para identificar a dose terapêutica ideal. São agentes geralmente administrados em doses diárias, por 1 ou 2 semanas.

As preparações à base de anticorpos monoclonais representam um avanço em relação às preparações à base de anticorpos policlonais. O anticorpo anti-OKT3 foi o primeiro a ser aprovado para uso no transplante clínico, especificamente dirigido contra o complexo do antígeno CD3 encontrado em todas as células T humanas maduras. Trata-se de um agente bastante efetivo e potente, administrado todos os dias, por 7 a 14 dias. É particularmente útil para indução de imunossupressão ou tratamento da rejeição. Seu principal efeito colateral é a síndrome da liberação aguda de citocinas, que pode ser uma condição muito grave em alguns, com necessidade de ventilação mecânica. Ainda que esse efeito colateral seja incomum, os pacientes devem ser monitorizados atentamente, em particular após as primeiras doses.

Foram desenvolvidos anticorpos monoclonais anti-CD25. Dois desses agentes, daclizumabe e basiliximabe, são anticorpos monoclonais murinos amplamente humanizados dirigidos contra o sítio do receptor da IL-2. Foi comprovado que são bastante efetivos para diminuir a incidência da rejeição aguda, desde que administrados imediatamente antes e logo depois do transplante do enxerto. Seus efeitos colaterais são negligíveis. As terapias mais modernas que usam anticorpos dirigidos contra células B incluem 2 anticorpos monoclonais anti-CD20: rituximabe e campath-1H, ambos promissores em termos de tratamento da rejeição vascular. Além disso, podem ser úteis na indução da imunossupressão, particularmente em pré-sensibilizados, embora seu uso em casos de transplante ainda não tenha sido aprovado.

18.9 COMPLICAÇÕES PÓS-TRANSPLANTE

Quadro 18.5 - Efeitos secundários comuns de medicamentos imunossupressores de pequenas moléculas

	Ciclosporina	Tacrolimo	Micofenolato	Azatioprina	Corticosteroides	Inibidores mTOR
Renal	Nefrotoxicidade, Acidose Tubular Renal (ATR) de tipo 4, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), resistência a diurético, hipercalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia	Nefrotoxicidade, ATR de tipo 4, HAS, resistência a diurético, hipercalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia	-	-	HAS, hipocalemia, resistência a diurético	Efeito sinérgico com inibidores de calcineurina na nefrotoxicidade, atraso na recuperação da necrose tubular aguda, proteinúria, hipocalemia, HAS
Gastrintestinal	-	Diarreia, dor abdominal	Diarreia, náuseas e vômitos, gastrite, esofagite, úlcera oral e colônica	Náuseas e vômitos, hepatotoxicidade, pancreatite	Úlceras pépticas, gastrite, esofagite, diarreia, perfuração do cólon	Diarreia
Hematológico	Microangiopatia trombótica	Microangiopatia trombótica	Anemia, leucopenia, plaquetopenia	Anemia, leucopenia, plaquetopenia	Leucocitose, policitemia	Microangiopatia trombótica, anemia, trombocitopenia
Metabólico	Dislipidemia, hiperuricemia, gota, intolerância à glicose	Diabetes pós-transplante	-	-	Dislipidemia, hiperuricemia, hiperglicemia, osteoporose, necrose vascular, aumento do apetite e ganho de peso	Dislipidemia
Cosmético	Hiperplasia gengival, características faciais grosseiras	Alopecia	-	-	Hirsutismo, acne, fâcies cushingoide, giba	Dificuldade na cicatrização de feridas, úlceras orais
Neuromuscular	Encefalopatia, insônia, miopatia, tremores	Encefalopatia, insônia, miopatia, tremores	-	-	Psicoses, insônia, miopatia	Distrofia simpática reflexa
Outros	Edema	Hipertrofia miocárdica	Infecções virais, edema agudo de pulmão em idosos, leucoencefalopatia multifocal progressiva	-	Cataratas	Linfocele, pneumonite intersticial, erupção cutânea, edema

18.9.1 Rejeição

É mediada imunologicamente e envolve respostas humoral e celular.

1. Rejeição hiperaguda (resposta humoral): mediada por anticorpos pré-formados oriundos de sensibilização prévia contra antígenos do doador. Ocorre nas primeiras 24 horas pós-transplante ou até mesmo durante a cirurgia. É quando o receptor apresenta anticorpos dirigidos contra o rim transplantado antes mesmo do transplante, causando a perda rápida e irreversível do órgão. Nesse tipo de rejeição, os anticorpos reagem com células endoteliais dos vasos do enxerto, ativam os sistemas do complemento e da coagulação, fazem migrações polimorfonucleares e há a criação de trombo, gerando destruição do endotélio e obstrução vascular. Na biópsia renal, há infiltrado inflamatório intersticial, com agressão tubular (tubulite). Clinicamente, manifesta-se por febre, aumento do volume do enxerto com dor local e elevação do peso corpóreo e da pressão arterial. Em alguns casos, pode ocorrer de forma silenciosa, sendo evidenciada apenas por meio da elevação dos níveis séricos de creatinina;

2. Rejeição aguda (resposta celular): ocorre a partir do terceiro dia após o transplante, podendo acontecer a qualquer momento no curso do pós-transplante, sendo mais comum nos primeiros meses. O sistema imune do receptor, por meio dos linfócitos T, entra em contato com os antígenos do doador e “reconhece” os antígenos do outro. Nesse tipo de rejeição, ocorre um sinal gerado por meio do receptor da célula T durante o alorreconhecimento e um segundo sinal (ou sinal 2) coestimulatório adicional antígeno-inespecífico, eficiente para a ativação dos linfócitos T. É o tipo mais comum de rejeição precoce e a única para a qual existe tratamento efetivo;

3. Rejeição ou nefropatia crônica: é o desgaste do rim que ocorre ao longo da evolução do transplante, levando à perda funcional lenta e progressiva do rim transplantado. A presença de proteínas na urina pode ser um indicador dessa situação.

18.9.2 Disfunção do transplante renal

Quase todos os pacientes têm uma TFG diminuída em comparação com a função renal normal. Razões para a modesta diminuição da TFG incluem transplante de rim único, lesão isquêmica (especialmente no caso de rins de doadores falecidos) e uso de inibidores da calcineurina, que causam vasoconstrição. As possíveis causas do aumento da creatinina incluem o demonstrado no Quadro 18.6.

Quadro 18.6 - Causas de disfunção do transplante renal

Categorias	Causas
Estrutural	Compressão extrínseca (acúmulo de líquidos) Obstrução ureteral (cálculo, cicatriz, massa) Obstrução uretral (próstata, estreitamento)
Vascular	Estenose arterial renal
Depleção de volume	Insuficiência cardíaca Diuréticos

	Rejeição aguda
Parenquimatosa renal	Rejeição crônica
	Glomerulonefrite recorrente
Fármacos	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
	Bloqueadores do receptor de angiotensina II
	Antibióticos
	Inibidores de calcineurina
	Anti-inflamatórios não hormonais

18.9.3 Função retardada do enxerto

Ocorre por necrose tubular aguda, principalmente em doadores falecidos. Os principais fatores predisponentes são doador idoso, tempo de isquemia fria > 24 horas (tempo entre a retirada do órgão do doador e a colocação no receptor), condições hemodinâmicas do doador e receptor e preservação do órgão.

18.9.4 Infecções

As infecções são uma das principais causas de morte após o transplante renal, perdendo apenas para as causas cardiovasculares, e ocorrem principalmente entre o primeiro e o terceiro mês após o transplante, devido às altas doses de drogas imunossupressoras para

evitar as rejeições; mais de 80% dos receptores sofrem pelo menos 1 episódio de infecção no primeiro ano. Infecções do trato respiratório superior ou do trato urinário são comuns em receptores. As mais recorrentes são:

- a) Infecção por citomegalovírus (CMV);
- b) Infecção por Epstein-Barr;
- c) Infecções fúngicas (candidíase e aspergiloses);
- d) Infecções parasitárias (pneumocistose, estromboloidíase e toxoplasmose).

Quadro 18.7 - Período das infecções pós-transplante renal

Calendário das infecções

Mês 1 após o transplante

Infecções bacterianas (fontes e sítios)

Trato urinário

Respiratório

Cateteres, sítios de drenagem

Ferida

Infecções intra-abdominais

Bacteriemia

Espécies multirresistentes-dependentes, *Clostridium difficile*

Receptores pré-transplante colonizados por espécies resistentes a múltiplos fármacos ou infecção não tratada

Viral: vírus herpes-simples (HSV), outras infecções virais incomuns

Fungos: *Candida*

Organismos transmitidos com órgão do doador

Meses 1 a 6

Infecções oportunistas ou não convencionais

Viral: CMV, HHV-6, HHV-7, vírus das hepatites B e C (HBV e HCV), vírus Epstein-Barr (EBV), vírus varicela-zóster (VZV), gripe, vírus sincicial respiratório, adenovírus, infecção BK

Fungos: *Aspergillus*, *Cryptococcus*

Bacteriano: *Nocardia*, *Listeria*, *Mycobacterium*, *Legionella* tuberculose

Parasitárias: *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma Strongyloides*, leishmaniose, *Trypanosoma cruzi*

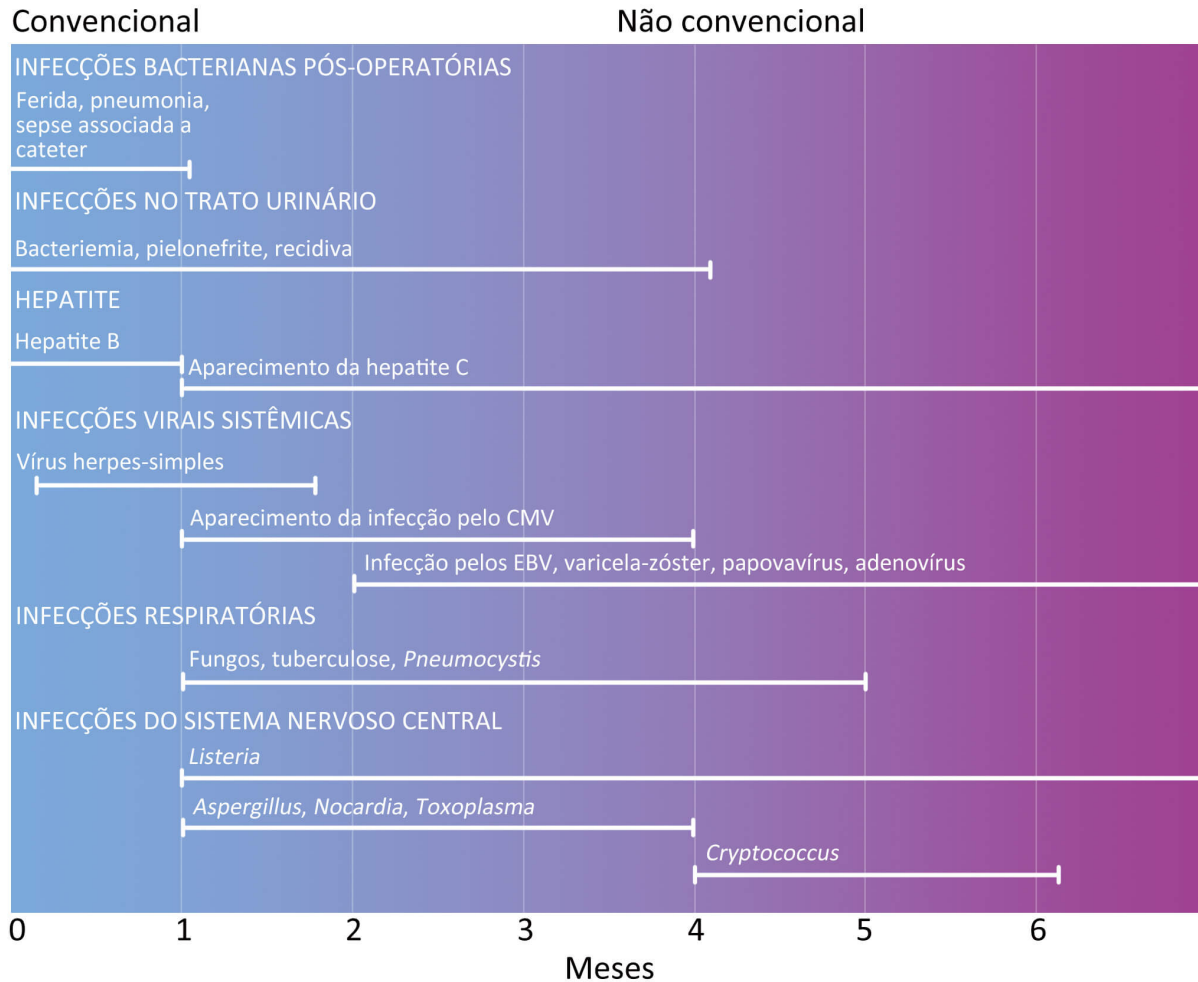
Após 6 meses

Infecções oportunistas tardias: *Cryptococcus*, retinite ou colite por CMV, VZV, parvovírus B-19, BK vírus, *Listeria*, tuberculose

Infecções persistentes: HBV, HCV

Associada à malignidade: EBV, papilomavírus, HSV, HHV-8

Figura 18.1 - Infecções após transplante renal



18.9.4.1 Infecções virais

Os vírus do grupo *Herpesviridae* são os responsáveis pelas infecções que constituem a principal causa isolada de morbidade e mortalidade entre os transplantados. A capacidade de latência permite que, na ausência de replicação viral ativa, o indivíduo mantenha a condição de infecção crônica latente. A introdução do tratamento imunossupressor desestabiliza esse estado de latência e favorece a replicação viral.

a) Infecção por citomegalovírus

É o patógeno que representa maior ameaça aos receptores de transplante de órgãos sólidos. Há evidências de infecção em 2 terços

dos receptores. Pode infectar vários tecidos e órgãos, e suas manifestações clínicas são diversas, mas as principais são febre e leucopenia. O CMV ocorre entre o primeiro e o terceiro mês pós-procedimento e está relacionado à terapia imunossupressora, porém o acometimento renal é raro.

1. Primoinfecção (infecção primária): infecção por CMV que ocorre em indivíduo com sorologia anti-CMV previamente negativa. Geralmente, ocorre positividade da sorologia (IgM e IgG) anti-CMV e da antigenemia para CMV;

2. Reativação viral (infecção secundária), que pode ser dividida em:

- Reativação: quando a cepa viral latente se manifesta clinicamente;
- Reinfecção: quando o indivíduo portador de infecção latente por determinada cepa do CMV é infectado com uma segunda cepa do mesmo vírus, também denominada superinfecção. Ocorre em indivíduos com sorologia IgG anti-CMV positiva, em geral com positividade da sorologia IgM anti-CMV e/ou elevação do título sérico de IgG anti-CMV.

Outros testes que evidenciam a presença viral (como a pesquisa da antigenemia para antígeno CMV pp65) também costumam ficar positivos.

3. Infecção latente: persistência viral, de forma latente, em diversos tecidos do hospedeiro. Os indivíduos tipicamente apresentam sorologia IgG anti-CMV positiva. Os demais testes (IgM e antigenemia para antígeno CMV pp65) são negativos;

4. Infecção ativa (ou CMV doença): manifestações clínicas secundárias à infecção pelo CMV, primária ou secundária.

O diagnóstico baseia-se na detecção precoce dos antígenos virais e nos estudos sorológicos.

Está comprovado que a incidência e a gravidade da doença causada por CMV são diminuídas pela profilaxia oral com ganciclovir ou valganciclovir, cujos cursos são iniciados no momento do

transplante e mantidos por cerca de 12 semanas. Se há desenvolvimento da doença causada por CMV, o tratamento com administração de doses altas de ganciclovir ou valaciclovir por via intravenosa, aliado à redução da medicação imunossupressora, promove controle efetivo.

A principal infecção pós-transplante renal se dá por citomegalovírus e acomete dois terços dos pacientes.

b) Infecção pelo vírus Epstein-Barr

Tem relação com doenças linfoproliferativas pós-transplante, principalmente em crianças. Os receptores soronegativos de órgãos soropositivos devem receber pelo menos 3 meses de profilaxia antiviral (como ganciclovir, aciclovir ou valganciclovir).

c) Poliomavírus

A maioria dos receptores de transplante abriga infecção latente com a cepa BK do poliomavírus. Esse vírus é adquirido na infância por quase todas as pessoas e aparentemente permanece latente nos rins e no trato geniturinário. Com a imunossupressão crônica, o vírus pode ser reativado e causar progressiva nefropatia fibrótica e inflamatória que resulta na perda gradual da função renal. Também favorece o surgimento de nefrite intersticial aguda viral, pois o vírus tem um tropismo por células epiteliais tubulares. Outra consequência é a obstrução ureteral. Essa infecção resulta em quadro clínico que se assemelha ao de uma rejeição crônica ou nefropatia crônica do aloenxerto.

d) Parvovírus B19

O parvovírus B19 é o agente etiológico do eritema infeccioso altamente contagioso (quinta doença). A infecção produzida por esse

vírus é comum na infância. Aos 15 anos, metade dos adolescentes apresenta anticorpos antiparvovírus B19 específicos. No decorrer da fase adulta, a incidência da doença é menor.

O parvovírus B19 comprovadamente infecta as células progenitoras eritroides humanas localizadas na medula óssea. No paciente imunossuprimido, a falha em desenvolver anticorpos protetores após a infecção pode resultar na infecção persistente pelo B19 e em uma anemia severa resultante de aplasia pura de hemácias.

e) Adenovírus

O adenovírus dos subgrupos tipos B 11, 34 e 35 pode causar cistite hemorrágica e nefrite tubulointersticial.

18.9.4.2 Infecção fúngica

A grande maioria é causada por *Candida* spp., seguida de *Aspergillus* e *Cryptococcus*.

18.9.4.3 Infecções parasitárias

- a) *Pneumocystis jirovecii*;
- b) *Strongyloides stercoralis*;
- c) *Toxoplasma gondii*.

18.9.4.4 Infecções do trato urinário

As estratégias profiláticas são empregadas de modo rotineiro, para a prevenção das infecções pós-operatórias do trato urinário. Pacientes com anormalidades estruturais ou problemas funcionais na bexiga são particularmente de alto risco. O sulfametoxazol-trimetoprima é comumente prescrito como regime de dose diária com duração de 3 a 6 meses, o qual também fornece profilaxia efetiva contra a pneumonia causada por *Pneumocystis* e as infecções produzidas por *Nocardia*.

18.10 COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS

- a) Tromboses de vasos renais (obstrução de uma artéria ou veia do rim transplantado);
- b) Linfocele (coleções de linfa próximas ao órgão transplantado): uma das complicações cirúrgicas mais frequentes em transplante renal, que decorre do extravasamento de linfa na região dos vasos ilíacos, visto que, para a realização das anastomoses vasculares, há necessidade de dissecação e esqueletização da veia e da artéria ilíaca; fístula urinária (vazamento de urina para fora do sistema urinário);
- c) Hematoma e hemorragias;
- d) Ruptura renal.

#IMPORTANTE

A doença cardiovascular é a principal causa de morte de pacientes adultos transplantados renais.

18.11 NEOPLASIAS

Alguns tipos de tumor aparecem com mais frequência em quem é transplantado renal, já que o sistema imunológico fica menos ativo com o uso de medicamentos. Entre os tumores mais frequentes, estão os de pele e linfomas.

18.12 VACINAÇÃO

Os pacientes não devem receber quaisquer vacinas vivas atenuadas após o transplante, as quais incluem:

- a) Varicela-zóster;
- b) *Influenza* intranasal;
- c) BCG;
- d) Sarampo;

- e) Caxumba;
- f) Rubéola;
- g) Poliomielite oral;
- h) Febre amarela;
- i) Tifo oral;
- j) Varíola.

Vacinas inativadas são consideradas seguras. As recomendadas são *influenza* tipos A e B (anualmente), Pneumovax® (a cada 3 a 5 anos), difteria-*pertussis*-tétano, *Haemophilus influenzae* B, hepatite B, tifo VI, pólio inativada, meningococo e hepatite A.

Convém memorizar as vacinas vivas atenuadas: varicela-zóster, *influenza* intranasal, BCG, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite oral, febre amarela e varíola. Em caso de diversas doenças, incluindo após o transplante, o paciente não deve tomá-las.

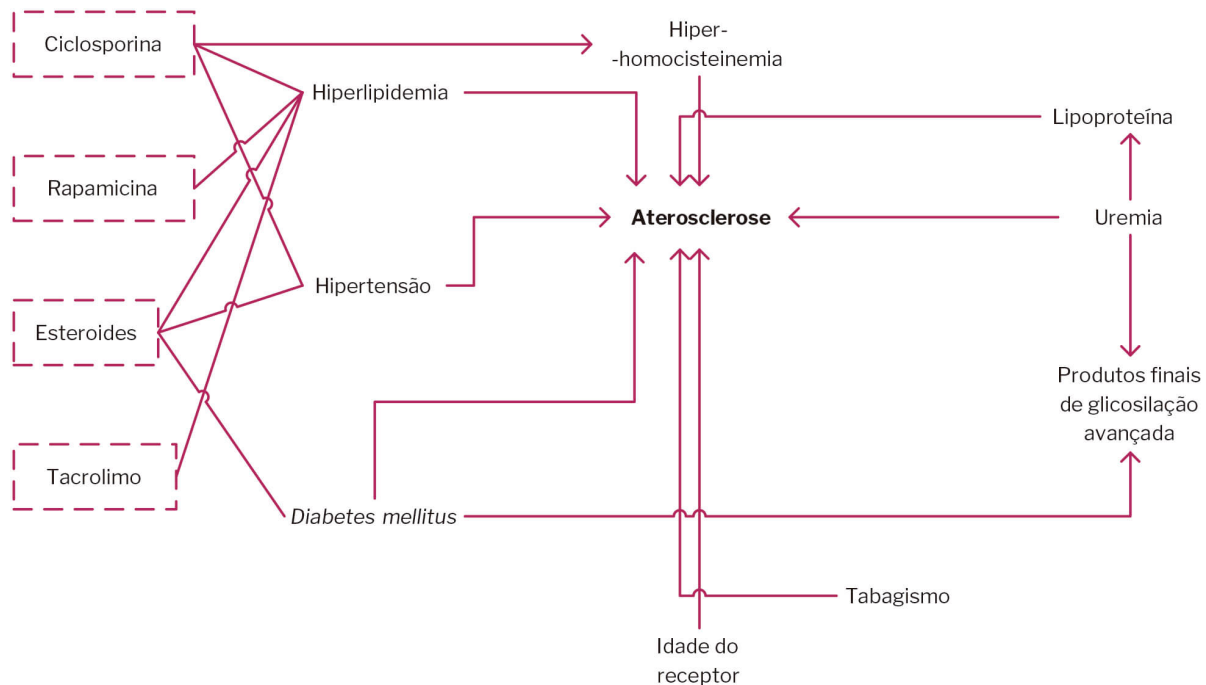
#IMPORTANTE

A glomeruloesclerose segmentar e focal é a mais frequente de todas as doenças recorrentes pós-transplante.

18.13 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte e perda de enxerto em receptores de transplante renal diabéticos. Fatores de risco potencialmente modificáveis para DCV, como hipertensão, hiperlipidemia e obesidade, devem ser abordados. Alguns deles são causados ou exacerbados por medicamentos imunossupressores.

Figura 18.2 - Descrição esquemática de fatores de risco para aterosclerose em receptores de transplante



Fonte: elaborado pelos autores.

Os fatores de risco para DCV encontrados no receptor do transplante incluem hiperlipidemia, hipertensão, *diabetes mellitus*, hiper-homocisteinemia, uremia e outros. Muitos desses fatores são exacerbados pelas drogas imunossupressoras (caixas tracejadas) no uso clínico atual para prevenir a rejeição.

18.14 DIABETES MELLITUS

O *diabetes mellitus* comumente se desenvolve nos primeiros meses após o transplante, mas há um risco contínuo para a vida do paciente e para o transplante. Os pacientes devem ser rastreados semanalmente com glicose no sangue em jejum nos primeiros 4 meses após o transplante, e, depois, em 3 e 6 meses e, a partir de então, anualmente. A hemoglobina A1c pode ser verificada começando aos 3 meses após o transplante, em vez da glicose plasmática em jejum, se esses níveis forem difíceis de obter. As causas da hiperglicemia pós transplante são:

- a) O novo rim metaboliza e excreta a insulina mais eficientemente que os rins nativos;

- b) O rim transplantado é gliconeogênico;
- c) Os medicamentos de imunossupressão, como os glicocorticoides, os inibidores da calcineurina (CNIs) e os inibidores da rapamicina são diabetogênicos;
- d) Fatores de risco pré-existentes (por exemplo, aumento da idade, obesidade, raça afro-americana, história familiar de diabetes ou diabetes gestacional e infecção pelo vírus da hepatite C) predispõem os pacientes a desenvolver diabetes.

Todo paciente **portador** de doença **renal crônica** pode ser **submetido** a **transplante renal**?

Tanto a diálise quanto o transplante renal são as opções atuais para o tratamento daqueles com insuficiência renal crônica avançada. O transplante é indicado quando há insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 20 mL/min. Porém, respondendo ao questionamento da pergunta inicial do capítulo, há contraindicações absolutas para realizar o transplante como: infecção ativa, câncer, abuso ou dependência de álcool e/ou drogas ilícitas, doença psiquiátrica não controlada, insuficiência renal reversível e expectativa de vida reduzida. Alguns critérios para exclusão de um doador vivo incluem *clearance* de creatinina < 80 mL/1,73 m², proteinúria > 300 mg/d, calculose renal, múltiplos cistos renais, incompatibilidade ABO, hipertensão arterial sistêmica sem controle, *diabetes mellitus* etc. As drogas imunossupressoras usadas após o transplante têm, como principais alvos, linfócitos T, na tentativa de evitar a rejeição aguda. A rejeição pode ser classificada como hiperaguda (resposta humoral), aguda (resposta celular) ou nefropatia crônica. Quanto ao risco de infecção, a principal infecção pós-transplante renal (após o primeiro ou terceiro mês) é por citomegalovírus. No quesito cirúrgico, as principais complicações são trombooses de vasos renais, linfocele, fístula urinária, hematoma e hemorragia. O paciente transplantado também apresenta contraindicação de vacinas vivas

atenuadas: varicela-zóster, influenza intranasal, BCG, sarampo, caxumba, rubéola, poliomielite oral, febre amarela e varíola.