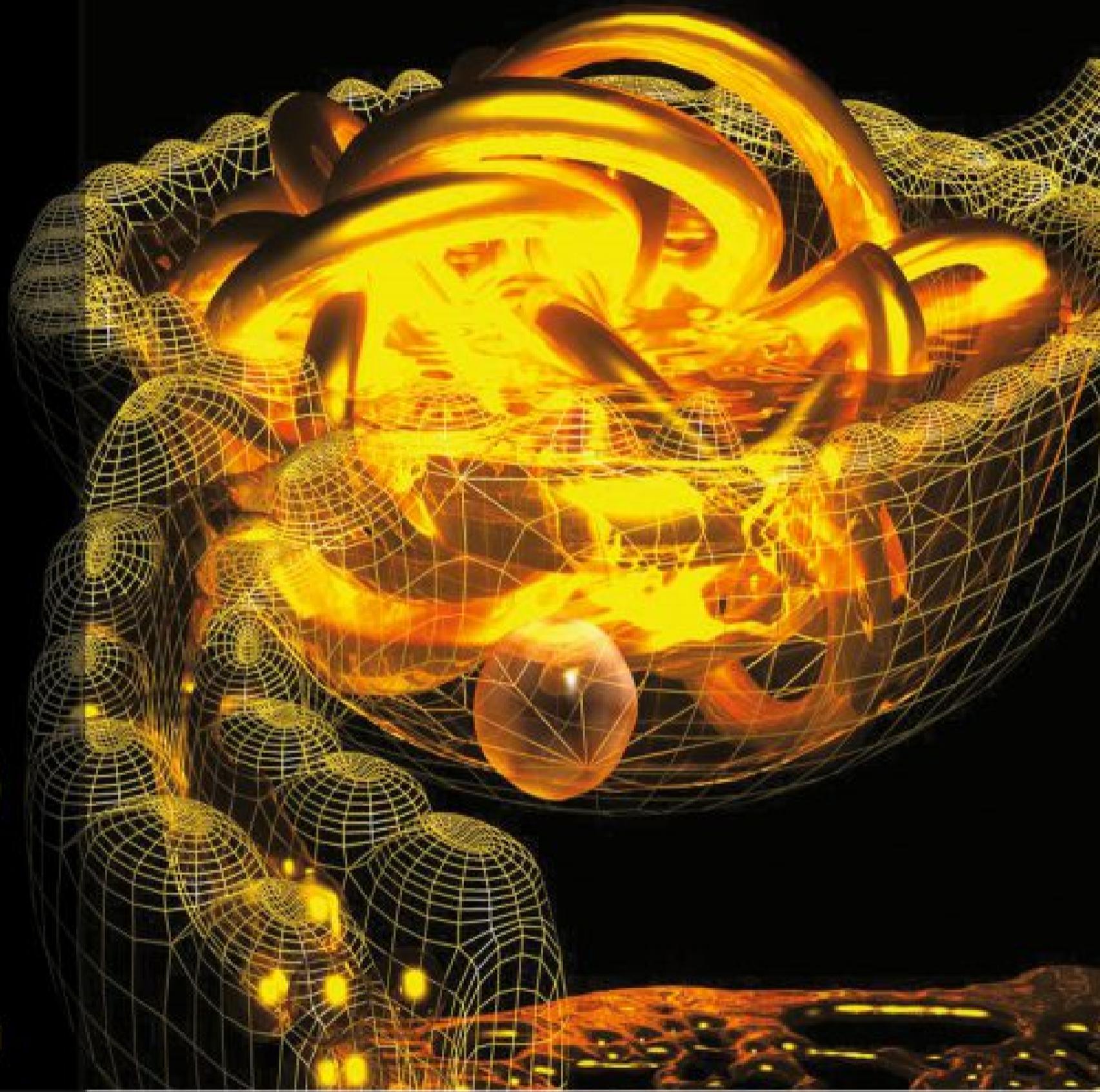
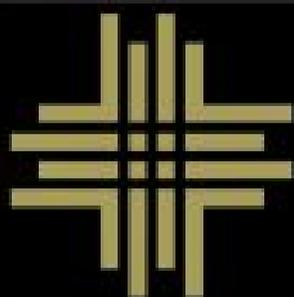


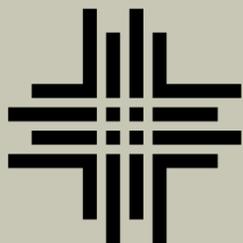
MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019

RENAL



VOLUME 2

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS E
VASCULARES DOS RINS



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

NEFROLOGIA

2019

Cap.1: Doenças Tubulointersticiais

Parte I: Síndromes Tubulares Gerais

- I – Necrose Tubular Aguda
 - 1- Definição e Patologia
 - 2- Etiologia e Patogênese
 - 3- Fisiopatologia
 - 4- Quadro Clínico e Diagnóstico
 - 5- Tratamento e Prevenção
 - 6- Prognóstico
 - 7- Novos Marcadores de Necrose Tubular Aguda
- II – Necrose Cortical Aguda
- III – Rabdomiólise
- IV – Síndrome da Lise Tumoral
 - 1- Prevenção
 - 2- Tratamento
- V – Nefrite Intersticial Aguda
 - 1- Etiologia
 - 2- Quadro Clínico e Diagnóstico
 - 3- Formas Clínico-Patológicas
 - 4- Evolução e Tratamento
- VI – Nefropatias Tubulointersticiais Crônicas
 - 1- Etiologia
 - 2- Quadro Clínico e Diagnóstico
 - 3- Algumas Formas Específicas de NIC
- VII – Necrose de Papila Renal

Cap.2: Doenças Tubulointersticiais

Parte II: Distúrbios Tubulares Específicos

- I – Distúrbios do Néfron Proximal
- II – Distúrbios da Alça de Henle
- III – Distúrbios do Néfron Distal

Cap.3: Lesão Renal Causada por Medicamentos e Toxinas

- I – Os Antibióticos
- II – Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
- III – Abuso de Analgésicos
- IV – Os Metais Pesados
- V – Contrastes Radiológicos

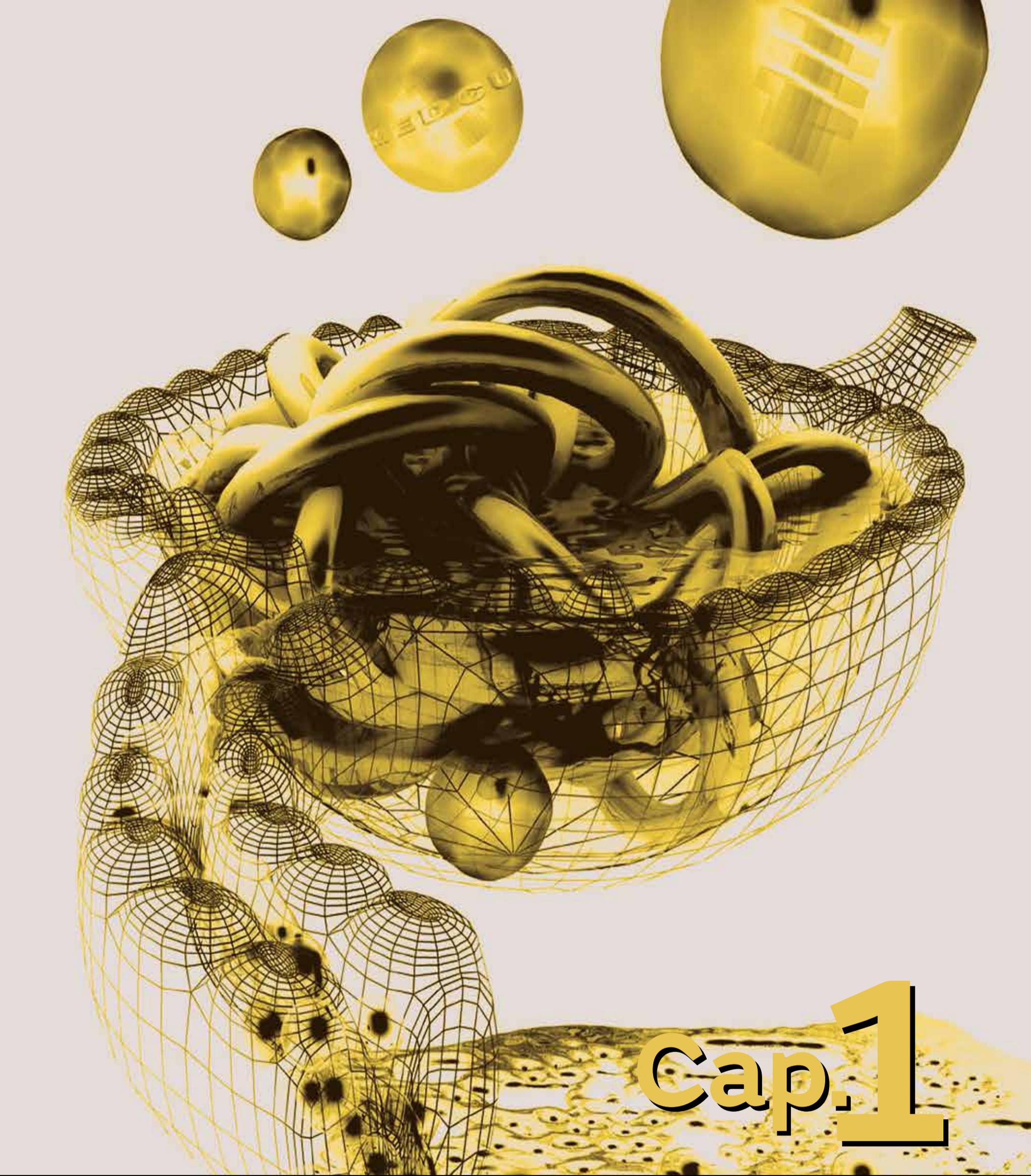
Cap.4: Doença Vascular Isquêmica dos Rins

- I – Estenose de Artéria Renal
- II – Oclusão Arterial Aguda
- III – Ateroembolismo Renal
- IV – Trombose de Veia Renal

Área de Treinamento MEDCURSO

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais
em Clínica Médica



Cap. 1

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

PARTE I: SÍNDROMES TUBULARES GERAIS

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

(PARTE I: SÍNDROMES TUBULARES GERAIS)

Você observou que o primeiro grande grupo de doenças renais – as glomerulopatias – embora possua diversas etiologias, se expressa histopatologicamente e clinicamente em formas estereotipadas, resumindo-se a poucas formas patológicas e sindrômicas.

Agora você perceberá que o segundo grande grupo da Nefrologia – as doenças tubulointersticiais – também se comporta da mesma maneira, com um número restrito de síndromes clínicas e patológicas.

Ao investigar um paciente com disfunção renal, é preciso saber diferenciar entre uma glomerulopatia e uma nefropatia tubulointersticial. Esta diferenciação é fundamental para a pesquisa do fator etiológico e para a escolha da terapêutica adequada.

Um erro muito comum é tratar a insuficiência renal sem se preocupar com sua causa. Por exemplo: diante de um paciente com insuficiência renal e anemia, o clínico muitas vezes limita-se a indicar ou não diálise e/ou hemotransfusão, sem investigar de forma criteriosa a etiologia da nefropatia. Descobrir a causa da doença renal, seja ela aguda ou crônica, não é um mero detalhe... Pode ser uma doença que possua tratamento específico, eventualmente curável! Além disso, o prognóstico renal depende em grande parte da causa básica da nefropatia.

O que são as Nefropatias Tubulointersticiais?

São doenças definidas pela presença de anormalidades histológicas e funcionais que envolvem preferencialmente os túbulos e o interstício (em relação aos glomérulos e vasos renais). Tais doenças podem ser responsabilizadas por casos de insuficiência renal aguda e crônica, configurando um grupo amplo e etiologicamente diverso de nefropatias bilaterais difusas.

É certo que se deve esperar algum grau de alteração funcional dos túbulos em todo paciente com insuficiência renal avançada de qualquer origem, entretanto, *a perda desproporcional da função tubular (reabsorção) em comparação com a função glomerular (filtração) deve levar à suspeita diagnóstica de doença tubulointersticial.*

Também pode haver comprometimento limitado apenas a determinados segmentos do néfron, resultando nas doenças tubulares específicas, que manifestam sintomatologia característica, sempre relacionada à perda de função do segmento tubular envolvido... Sendo assim, para que se possa assimilar o verdadeiro significado de uma doença tubulointersticial, é necessário o entendimento exato das funções tubulares propriamente ditas, especialmente no que diz respeito à capacidade de concentração e acidificação da urina. Este assunto foi descrito no volume I, mas será revisto no capítulo 2 desta apostila.

O comprometimento da concentração da urina pode ser verificado em pacientes com doenças tubulointersticiais, que acometem de forma predominante as estruturas medulares/papilares renais. Estes pacientes desenvolvem poliúria, geralmente não responsiva ao Hormônio Antidiurético (ADH), indicando lesão dos túbulos coletores (*diabetes insipidus* nefrogênico), e/ou da alça de Henle (atrapalhando a formação do mecanismo de contracorrente). A *nefropatia por analgésicos* e a *anemia falciforme* são protótipos deste tipo de lesão. O comprometimento da capacidade de acidificação distal da urina ou da reabsorção proximal de bicarbonato resulta nas várias formas de acidose tubular renal. Ainda, a perda da reabsorção proximal de várias substâncias, como glicose, aminoácidos, fosfato e bicarbonato, compõe a clássica *síndrome de Fanconi*, que tem na nefropatia do *mieloma múltiplo* seu principal representante.

Vamos devagar... Neste capítulo, começaremos descrevendo as desordens tubulares gerais (necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda e crônica). No capítulo seguinte estudaremos os distúrbios específicos da função tubular, como a síndrome de Fanconi e as acidoses tubulares.

SÍNDROMES TUBULOINTERSTICIAIS

- 1- Necrose Tubular Aguda (NTA)
- 2- Nefrite Intersticial Aguda (NIA)
- 3- Nefrite Intersticial Crônica (NIC)
- 4- Necrose de Papila
- 5- Distúrbios Tubulares Específicos

QUADRO DE CONCEITOS I

Em que situações devemos suspeitar de doença tubulointersticial?

Sempre que o quadro clínico for dominado por distúrbios da concentração urinária (poliúria, isostenúria) e do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico (hipocalemia, acidose metabólica hiperclorêmica), sugerindo comprometimento desproporcional das funções tubulares em relação às glomerulares.

Assista ao vídeo sobre as principais características de uma lesão no sistema tubular.



I – NECROSE TUBULAR AGUDA

De todas as síndromes tubulares, a *Necrose Tubular Aguda* (NTA) merece especial atenção, não apenas pela sua frequência, mas também por sua elevada letalidade. As estatísticas mostram que a NTA é a segunda causa mais comum de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados, depois da insuficiência pré-renal. Veja a posição da NTA entre as causas de insuficiência renal aguda:

- 1- **Pré-renal** (hipofluxo) – 55-60%
- 2- **NTA** (Necrose Tubular Aguda) – 35-40%
- 3- **Pós-renal** (obstrutiva) – 5-10%

Analisando especificamente a população de doentes críticos (isto é, aqueles internados no CTI), observa-se uma proporção diferente, com a NTA sendo responsável por 50% dos casos de insuficiência renal aguda, seguida pela pré-renal (35%) e pós-renal (10%). Outras causas de injúria renal intrínseca correspondem a menos de 10% do total de casos.

Neste capítulo descreveremos os diversos aspectos desta entidade, mas os sinais e sintomas decorrentes da insuficiência renal aguda grave (síndrome urêmica) serão abordados apenas no volume V, que trata de insuficiência renal e diálise.

1- DEFINIÇÃO E PATOLOGIA

A necrose tubular aguda é definida em termos histopatológicos pela perda do epitélio tubular em diversos pontos do parênquima renal, bilateralmente. Acomete com maior intensidade o túbulo proximal (em sua parte reta) e a porção ascendente espessa da alça de Henle, estruturas localizadas na camada mais externa da medula renal que apresentam elevada taxa metabólica (e que por isso sofrem primeiro com a falta de energia celular, isto é, com a depleção de ATP).

As células epiteliais, ao sofrerem necrose, descamam para o lúmen tubular, formando verdadeiros *plugs* obstrutivos, um evento de extrema importância na gênese da insuficiência renal na NTA (**FIGURA 1**).

Algumas células tubulares já podem se descolar antes que ocorra necrose propriamente dita, pois a injúria (isquêmica / tóxica) pode induzi-las a perder sua adesão à membrana basal e às células adjacentes...

Os sobreviventes de uma NTA geralmente recuperam a função renal após **7-21 dias**, devido ao poder regenerativo do epitélio tubular. Nesta fase, o paciente desenvolve poliúria, seguida por uma paulatina redução das escórias nitrogenadas. A capacidade de regeneração epitelial faz da NTA uma síndrome de natureza autolimitada.

2- ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A NTA ocorre por isquemia renal, nefrotoxinas exógenas (ex.: aminoglicosídeos) e/ou endógenas (ex.: mioglobina). A **Tabela 1** reúne as principais etiologias de NTA.

Tab. 1: Causas de NTA.

1- Choque ou hipotensão arterial prolongada.
2- Sepses.
3- SIRS (ex.: pancreatite aguda, grande queimado).
4- Pós-operatório, principalmente de:
- Cirurgia cardíaca.
- Ressecção de aneurisma de aorta abdominal.
- Cirurgia hepatobiliar.
5- Medicamentos Nefrotóxicos
- Aminoglicosídeos.
- Anfotericina B.
- Foscarnet.
- Pentamidina.
- Contraste iodado.
- Ciclosporina.
- Cisplatina, Ifosfamida.
6- Pigmentos Nefrotóxicos
- Mioglobina (rabdomiólise).
- Hemoglobina (hemólise intravascular: reação transfusional, malária <i>falciparum</i>).
7- Venenos
- Etilenoglicol.
- Paraquat.
- Veneno de cobra ou aranha.

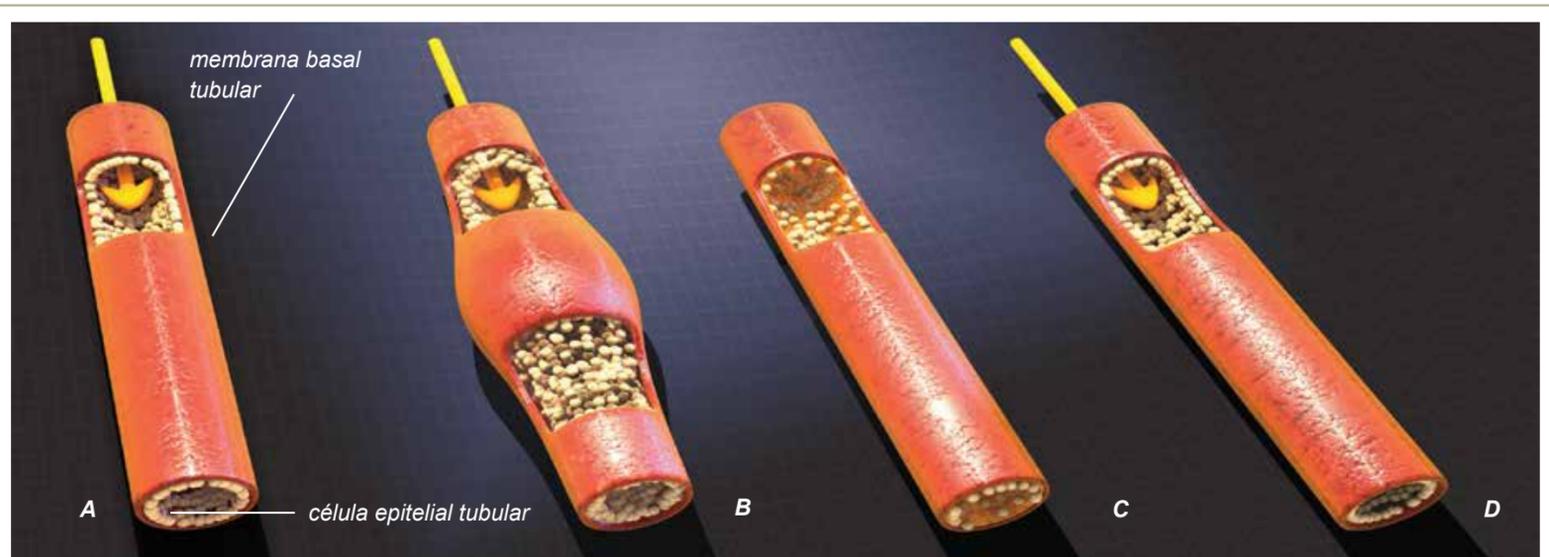


Fig. 1: Evolução da Necrose Tubular Aguda (NTA). **A:** túbulo normal com suas células epiteliais dispostas lado a lado (a seta indica o fluxo urinário). **B:** com a NTA, há descamação destas células, formando plugs obstrutivos, bloqueando o fluxo urinário. **C:** início da fase de regeneração tubular – ainda existem áreas desnudas na membrana basal tubular. **D:** recomposição completa do túbulo.

Vamos descrever agora as principais condições que levam à NTA.

2.1- NTA no Choque

O choque é uma das principais causas de NTA. *Mas o que é choque?* É um estado de má perfusão tecidual generalizada. Nesta situação, o sistema nervoso simpático se exacerba, gerando intensa vasoconstrição periférica na tentativa de redistribuir o fluxo sanguíneo para órgãos nobres como cérebro e coração... Os rins começam a sofrer hipoperfusão assim que a Pressão Arterial Média (PAM) cai abaixo de **80 mmHg**, desencadeando insuficiência *pré-renal*. Se a hipoperfusão renal for grave ou prolongada (> 60min), a NTA pode surgir. Na coexistência de fatores predisponentes, como insuficiência renal crônica prévia (principal), exposição a nefrotóxicos, sepse e/ou circulação extracorpórea, mesmo uma hipoperfusão renal moderada já pode resultar em necrose tubular aguda!!!

Um dado interessante é a menor frequência com que a NTA ocorre no choque cardiogênico isolado... Isso acontece porque na falência cardíaca temos: (1) diminuição do tônus simpático sobre a vasculatura renal, o chamado “reflexo cardiorenal”; (2) liberação de peptídeo atrial natriurético em resposta à maior pressão de enchimento cardíaco. Ambos os mecanismos aumentam o fluxo sanguíneo renal, preservando a perfusão deste órgão mesmo na vigência de choque!

2.2- NTA na Sepse e na SIRS

Sepse é um estado de exacerbação do sistema inflamatório induzido por infecções graves, que evoluiu para um distúrbio microvascular sistêmico e culmina em hipóxia celular generalizada...

Na sepse, uma série de toxinas pró-inflamatórias, como a endotoxina, o TNF-alfa e as interleucinas 1 e 6, desencadeia e mantém a *síndrome de resposta inflamatória sistêmica*. Os neutrófilos, o sistema complemento e a coagulação tornam-se hiperativados, contribuindo para o surgimento de um distúrbio microvascular difuso. O aumento “absurdo” (até 100x) da produção de óxido nítrico pelo endotélio promove vasodilatação generalizada, reduzindo a resistência vascular periférica e levando ao choque séptico. A vasodilatação na sepse, entretanto, não contribui para a perfusão tecidual, pois na microvasculatura há um desvio de sangue dos capilares para micro-*shunts* arteriovenosos. Falamos de uma “vasodilatação inapropriada”.

O fator desencadeante da sepse é a infecção grave. Contudo, diversas condições não infecciosas determinam alterações idênticas às da sepse. Daí utilizarmos o termo genérico **SIRS** (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica), tendo a *pancreatite aguda necrosante* e o *grande queimado* como principais exemplos.

Os rins são “alvos” prioritários da sepse e da SIRS... Em portadores de sepse grave, por exemplo, a NTA ocorre em **20-25%** dos casos. No choque séptico, **mais de 50%** dos pacientes desenvolve NTA!

Na sepse e na SIRS, a isquemia renal é consequência de vasoconstrição renal + vasodilatação sistêmica... Em outras palavras, é como se o sangue literalmente se desviasse “para fora” dos rins! A explicação para este fenômeno é a **LESÃO DO ENDOTÉLIO** nos vasos intrarrenais (resultante da hiperativação de leucócitos, complemento e coagulação), que bloqueia a síntese local de óxido nítrico e prostaglandinas (vasodilatadores), ao mesmo tempo em que promove a síntese de potentes vasoconstrictores (endotelina, tromboxane A2, leucotrienos)... Além da isquemia renal em si, os próprios mediadores inflamatórios parecem exercer ação nefrotóxica... Já foi demonstrado, por exemplo, que a endotoxina bacteriana (LPS) “sensibiliza” o epitélio tubular à lesão isquêmica!

Com frequência – infelizmente – os rins não são os únicos órgãos mal funcionantes no paciente séptico. A NTA costuma fazer parte da *síndrome de falência orgânica múltipla*, na qual outros órgãos e tecidos, como fígado, alvéolos e miocárdio, também se encontram gravemente lesados. Em casos extremos a letalidade beira os 100%... O paciente não morre da injúria renal propriamente dita (pois deverá ser dialisado), mas sim da disfunção orgânica generalizada!!!

2.3- NTA no Pós-Operatório

No pós-operatório, a isquemia renal pode ocorrer devido a uma série de fatores: depleção volêmica pré ou intraoperatória, efeito de agentes anestésicos e hemotransfusão maciça. Apesar da incidência de NTA pós-operatória ser inferior a 2%, em termos absolutos ela contribui para o total de casos de IRA intra-hospitalar. Curiosamente, em 50% dos episódios não há relato de hipotensão arterial prévia!

Existem três tipos de cirurgia cuja incidência de NTA no pós-operatório está desproporcionalmente aumentada: (1) cirurgia cardíaca; (2) ressecção de aneurisma de aorta abdominal e (3) cirurgia hepatobiliar.

Na *cirurgia cardíaca*, o “grande vilão” é a Circulação Extracorpórea (CEC)! A passagem do sangue por um circuito artificial lisa hemácias e ativa leucócitos, plaquetas e complemento, produzindo Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). O risco de NTA aumenta muito quando o tempo de CEC é superior a duas horas.

Na *ressecção de Aneurisma de Aorta Abdominal* (AAA), o risco de NTA está elevado quando há necessidade de se clampear a aorta antes da origem das artérias renais, ou seja, no reparo dos AAA suprarrenais! Durante a colocação do enxerto, o fluxo renal será totalmente abo-

lido... Um tempo de clampeamento > 60min aumenta o risco. Nos reparos de emergência, após rotura aneurismática, a chance de NTA é bem maior, pois o paciente já entra na cirurgia francamente hipovolêmico.

Na *cirurgia hepatobiliar*, como nas derivações bileodigestivas, o risco de NTA é maior do que em outras cirurgias abdominais. Quanto mais icterico estiver o paciente no pré-operatório, maior o risco de NTA... Isso fez alguns autores pensarem (erroneamente) que a bilirrubina (por ser um pigmento) fosse diretamente tóxica para os túbulos renais, tal como a mioglobina e a hemoglobina. Não é verdade! A explicação para a NTA nesses pacientes é outra: sabe-se que a endotoxina dos Gram-negativos entéricos é degradada pelos sais biliares. Nos pacientes com colestase grave (portanto, com altos níveis de bilirrubina sérica), a ausência de sais biliares no intestino permite maior translocação bacteriana no pós-operatório. A injúria renal, neste caso, deve-se à endotoxemia.

2.4- NTA por Medicamentos

Diversos medicamentos, ditos “nefrotóxicos”, podem lesar o parênquima renal de maneira dose-dependente. Embora “nefrotoxicidade” seja um termo abrangente, incluindo diversas formas de lesão renal, abordaremos aqui somente os medicamentos que provocam NTA... Podemos dividi-los em dois grupos: (1) drogas que lesam *diretamente* o epitélio tubular e (2) drogas que lesam a microvasculatura renal, causando vasoconstrição arteriolar e lesão isquêmica *secundária* do epitélio tubular.

No primeiro grupo, a NTA costuma ser do tipo **não oligúrica**, pois o defeito na reabsorção predomina sobre a queda da filtração glomerular. Os exemplos são: aminoglicosídeos (principal), anfotericina B, aciclovir, foscarnet, indinavir, pentamidina, cisplatina, carboplatina, ifosfamida e metotrexate.

No segundo grupo, a queda da filtração glomerular (pela vasoconstrição das arteríolas aferentes) predomina sobre a lesão tubular, originando comumente uma forma **oligúrica** de NTA. Os exemplos são: contraste iodado, ciclosporina e tacrolimus. Como veremos adiante, a bioquímica renal nestes casos pode ser semelhante à da insuficiência pré-renal...

2.4.1- Aminoglicosídeos

São responsáveis por boa parte dos casos de NTA medicamentosa. Cerca de **10-20%** dos pacientes tratados com estes fármacos – em média – apresenta elevação das escórias nitrogenadas, geralmente *a partir da segunda semana* de uso. Os principais fatores de risco são: hipovolemia, sepse, idade avançada, nefropatia prévia, uso concomitante de vancomicina, esquema posológico. **Já foi provado que a administração em dose única diária se relaciona a uma menor toxicidade renal do que doses múltiplas, sem comprometer o potencial bactericida.** A toxicidade dos aminogli-

cosídeos se dá preferencialmente no túbulo proximal (parte reta), local onde o fármaco é endocitado. O prejuízo à reabsorção proximal de sódio aumenta o aporte deste eletrólito ao néfron distal. Como resultado, há maior excreção renal de potássio, já que o K^+ é secretado no néfron distal em troca do Na^+ reabsorvido. A porção ascendente espessa da alça de Henle é o segundo segmento mais afetado, justificando o defeito na concentração urinária e a perda urinária de magnésio (segmento tubular encarregado da reabsorção de Mg^{2+}). O resultado é que tanto a **hipocalemia** quanto a **hipomagnesemia** são tipicamente encontradas.

2.4.2- Anfotericina B

A ocorrência de NTA é quase inevitável quando a dose cumulativa da *anfotericina B* ultrapassa 1 g, sendo também frequente com doses menores... É comum encontrarmos **hipocalemia**, **hipomagnesemia**, **diabetes insipidus nefrogênico** e **acidose tubular renal tipo I**, pelo refluxo de íons H^+ no néfron distal. Pode ocorrer ainda hipofosfatemia e hipocalcemia.

2.4.3- Outros antimicrobianos

Quando altas doses são ministradas em *bolus IV*, o antiviral **aciclovir** (tratamento dos vírus *Herpes-simplex* e *Varicela-Zóster*) pode levar à insuficiência renal aguda (com NTA) em 10-30% dos pacientes. O mecanismo é a formação de cristais intratubulares de aciclovir. Trata-se de uma NTA não oligúrica, geralmente associada à cristalúria, hematúria e lombalgia.

O antirretroviral inibidor de protease **indinavir** pode induzir uma síndrome semelhante à do aciclovir, pela formação de cristais de indinavir. A **pentamidina** (droga anti-*Pneumocystis*), quando ministrada pela via intravenosa, provoca insuficiência renal aguda em > 25% dos casos, geralmente na segunda semana de terapia. Uma das grandes particularidades da NTA induzida por pentamidina é a **hipercalemia desproporcional ao grau de IRA**... O mecanismo é a inibição da reabsorção de sódio no túbulo coletor, com conseqüente redução na secreção de potássio, um efeito semelhante ao dos diuréticos poupadores de potássio (ex.: amiloride). Hipomagnesemia e hipocalcemia também podem ocorrer, provavelmente por toxicidade tubular direta... O **foscarnet** (droga de resgate contra os herpesvirus) pode causar NTA por lesão tóxica direta sobre o epitélio tubular.

2.4.4- Contraste radiológico (iodado)

A insuficiência renal aguda por *Contraste Iodado* costuma ter início **24-48h** após sua administração, com pico de elevação das escórias nitrogenadas entre **3-5 dias** e recuperação em aproximadamente **uma semana**. Os principais fatores de risco são: *insuficiência renal crônica prévia (principal)*, *hipovolemia*, diabetes mellitus, *insuficiência cardíaca* e *mieloma múltiplo*. A intensa vasoconstrição renal, precipitada pela liberação local de vasoconstritores (ex.: endotelina), é um fator primordial na injúria renal por

esses fármacos! **O sedimento urinário costuma ser inocente e os parâmetros urinários podem se confundir com os da azotemia pré-renal** – ver adiante. A NTA oligúrica é observada nos casos mais graves (maior isquemia tubular), mas muitos pacientes não chegam a desenvolver franca oligúria... O uso de contrastes não iônicos de baixa osmolaridade reduz discretamente a chance de lesão renal nos pacientes de alto risco. A infusão de solução isotônica de bicarbonato e N-acetilcisteína são medidas consideradas úteis na prevenção desse tipo de nefrotoxicidade, a despeito de ainda haver controvérsias na literatura (ver capítulo III).

2.4.5- Ciclosporina e Tacrolimus

Tal como o contraste iodado, a ciclosporina (usada no pós-transplante renal) e o tacrolimus (usado no pós-transplante hepático), além de causarem vasoconstrição renal também provocam contração do mesângio, reduzindo a taxa de filtração glomerular... Assim, o exame de urina também simula o da IRA pré-renal! Nos casos mais graves pode ocorrer NTA (sempre oligúrica).

2.4.6- Agentes quimioterápicos

Os quimioterápicos *cisplatina* e *ifosfamida* provocam NTA em 70% dos pacientes. A associação com hipomagnesemia caracteriza a lesão renal pela cisplatina, enquanto a síndrome de Fanconi com frequência se associa ao uso da ifosfamida. Altas doses de *metotrexate* (ex.: transplante de medula óssea) podem precipitar NTA pela deposição intratubular do fármaco.

2.4.7- Outros fármacos

Casos de NTA foram relatados após o uso de medicamentos cujo veículo diluente é o *propilenoglicol*. Os principais exemplos são: *diazepam*, *fenobarbital*, *fenitoína*, *nitroglicerina*, *etomidato* e *hidralazina*.

2.5- NTA por Rabdomiólise

Dada a sua importância para os concursos e prática médica, abordaremos a rabdomiólise com mais detalhes adiante. A NTA nesta síndrome é decorrente de efeitos diretos (toxicidade tubular) e indiretos (vasoconstrição arteriolar) do pigmento muscular mioglobina. Além disso, na rabdomiólise grave ocorre hipovolemia (fator pré-renal), devido ao sequestro de líquidos no 3º espaço (edema muscular)...

2.6- NTA por Hemólise

Uma causa rara, mas não menos importante de NTA, é a *hemólise intravascular*. A hemoglobina livre é filtrada nos glomérulos e possui efeito tóxico direto para o epitélio tubular. As causas clássicas de hemólise que cursam com NTA são a reação transfusional hemolítica (geralmente incompatibilidade ABO), as crises hemolíticas da deficiência de G6PD e a malária causada pelo *Plasmodium falciparum*.

2.7- NTA por Envenenamento

O anticongelante *etilenoglicol* e o herbicida *paraquat* podem causar NTA. O metabolismo do etilenoglicol produz grandes quantidades de oxalato – a hiperossalúria resultante leva à precipitação de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos, culminando em IRA.

Em nosso meio, existem duas espécies de cobra (*Bothrops jararaca* e *Crotalus durissimus*) e uma espécie de aranha (*Loxosceles* sp.) cujo veneno pode acarretar NTA.

No caso da *Bothrops jararaca*, o veneno provoca injúria tubular renal de três formas:

- (1) Efeito tóxico direto.
- (2) Hemoglobinúria (hemólise intravascular).
- (3) Trombose glomerular, como complicação da Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

A peçonha da *Crotalus durissimus* (cascavel) promove rabdomiólise, por efeito miotóxico do veneno. A chamada aranha marrom (*Loxosceles* sp.) produz um veneno hemolítico e nefrotóxico. A insuficiência renal aguda é a principal causa de óbito após uma picada desta aranha.

Entenda a fisiologia... Os rins representam cerca de 0,5% do peso corporal, mas recebem até 25% do débito cardíaco! Toxinas diluídas na água corporal total são filtradas pelos glomérulos e chegam aos túbulos renais. Como 98% da água filtrada é reabsorvida, moléculas que possuíam baixa concentração no sangue ficam extremamente concentradas na urina! Assim, nefrotoxinas podem ficar “mais tóxicas” ou se tornar insolúveis (formando cristais da substância) em meios ácidos e concentrados como o fluido intratubular... Isso explica por que a hidratação vigorosa é sempre útil no combate à nefrotoxicidade, bem como porque em alguns casos específicos devemos alcalinizar a urina...

3- FISIOPATOLOGIA

Embora existam pequenas diferenças na patogênese das diversas causas de NTA, todas convergem para um quadro de insuficiência renal aguda, com queda na taxa de filtração glomerular para valores entre 5-10 ml/min (5-10% do normal). Duas perguntas precisam ser respondidas neste momento...

1) Como que a NTA promove queda da TFG?

São três os principais mecanismos:

1º – A queda na reabsorção de NaCl no túbulo proximal lesado aumenta o aporte de cloreto à mácula densa (néfron distal), o que induz vasoconstrição da arteríola aferente, pelo fenômeno de *feedback tubuloglomerular*

– é como se a mácula densa “pensasse” que a filtração glomerular aumentou e então ela “manda” o glomérulo filtrar menos, estimulando a contração da arteríola aferente...

2º – Com a descamação de uma grande quantidade de células tubulares, viáveis ou mortas, formam-se verdadeiros *plugs* obstrutivos, dificultando o escoamento do fluido tubular e, por conseguinte, criando um verdadeiro bloqueio ao fluxo tubular e à filtração glomerular.

3º – O desnudamento tubular permite o vazamento de fluido do lúmen para o interstício (“*backleak*”), retornando parte das escórias filtradas ao plasma.

A insuficiência renal aguda da NTA, na prática, costuma ser causada pelos três fatores atuando em sequência.

2) Como é possível existir insuficiência renal sem oligúria?

Isso é muito fácil de entender... Imagine um paciente com taxa de filtração glomerular tão baixa quanto 5 ml/min (o normal é 80-120 ml/min, média = 100 ml/min). Este valor corresponde a uma filtração glomerular diária de 7.200 ml, pois o dia tem 1.440 minutos (1.440 x 5 = 7.200). Se forem reabsorvidos apenas 70% do filtrado pelos túbulos (aproximadamente 5.000 ml), o paciente terá uma diurese de 2.200 ml. Ou seja, mesmo tendo apenas 5% da função renal, é possível manter uma boa diurese (ainda que neste volume de urina não se consiga eliminar quantidades adequadas de escórias nitrogenadas). Neste exemplo hipotético, a lesão tubular reduziu a taxa de reabsorção para 70% do filtrado (o normal é reabsorver 98%), permitindo a manutenção do débito urinário a despeito da grande queda na taxa de filtração glomerular...

4- QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A NTA isquêmica inicialmente se manifesta como oligúria, e logo em seguida evolui com elevação progressiva das escórias nitrogenadas (ureia e creatinina) até finalmente se transformar na síndrome urêmica aguda, momento no qual o paciente precisa da diálise para sobreviver! Os sinais e sintomas da síndrome urêmica (ou uremia), bem como as indicações e técnicas de diálise, serão revistos no volume V.

É claro que nem toda NTA evolui para síndrome urêmica e, como já assinalado, nem toda NTA manifesta-se com oligúria. A lesão renal por nefrotoxinas diretas (ex.: aminoglicosídeos) costuma se apresentar como IRA não oligúrica, ou mesmo *poliúrica*.

Um ponto fundamental, bastante explorado nos concursos médicos, é a diferenciação clínica entre as duas causas mais comuns de IRA oligúrica: insuficiência pré-renal *versus* NTA.

Diagnóstico Diferencial: Insuficiência Pré-renal ou NTA?

A insuficiência pré-renal é um estado *reversível* de hipofluxo renal, instalado de imediato sempre que a pressão de perfusão média cai abaixo de 80 mmHg. O padrão-ouro nesta diferenciação é o retorno do débito urinário após a “prova de volume”, feita geralmente com pelo menos 1.000 ml de cristalóide (soro fisiológico). As escórias nitrogenadas começam a cair nos próximos dias, voltando ao normal se a volemia for restaurada. Em caso de NTA oligúrica, não haverá resposta significativa e consistente à prova de volume.

Antes da prova terapêutica, o ideal é que se colete uma amostra de urina para realização de EAS e bioquímica urinária. O diagnóstico de NTA pode ser confirmado pelo resultado desses exames!

O que mostra o EAS na NTA? É frequente o encontro de uma urina com densidade < 1.015 (diluída) e presença de **cilindros epiteliais e granuloso pigmentares** (em 70-80% dos casos). Hematúria, piúria, cilindros hemáticos ou piocitários sugerem outra causa de lesão renal intrínseca, como glomerulonefrite ou nefrite intersticial aguda.

O que mostra a bioquímica urinária na NTA? Com poucas exceções, a urina na NTA apresenta concentração de sódio elevada (> 40 mEq/l), baixa osmolaridade (< 350 mOsm/l) e, fundamentalmente, uma **fração excretória de sódio aumentada** ($FE_{Na} > 1\%$).

SAIBA MAIS...

Até 30% dos pacientes com padrão de NTA na bioquímica urinária não apresentam cilindúria no EAS e, portanto, não têm evidências claras de necrose das células tubulares... O que acontece nestes casos é que a lesão isquêmica / tóxica não chega a ser intensa o bastante para promover descamação celular, mas faz com que ocorra uma redistribuição das bombas de Na^+/K^+ -ATPase da membrana basolateral para a membrana apical, “jogando” sódio para dentro do lúmen tubular e aumentando a fração excretória deste íon... Essa migração das bombas de sódio é causada por rupturas no citoesqueleto induzidas pela agressão celular subletal, o que promove a perda do “ancoramento” de proteínas transmembrana ao citoesqueleto!

Os parâmetros urinários para diferenciar entre pré-renal e NTA estão dispostos na **Tabela 2**. Perceba: na insuficiência pré-renal, os rins estão ávidos por reabsorver sódio e água (na tentativa de restabelecer a volemia). Por isso, a urina é caracteristicamente *pobre em sódio* e bastante concentrada (*pobre em água*). Já na NTA, o prejuízo à reabsorção determina uma urina rica em sódio e ao mesmo tempo diluída, ou seja, rica em água (é como se a NTA “desligasse” os túbulos renais)...

De todos os parâmetros da **Tabela 2**, o mais confiável é a FE_{Na} (fração excretória de sódio). Os outros podem estar numa faixa de superposição, ou mesmo induzirem ao erro. A FE_{Na} indica a *percentual do sódio filtrado que é excretado na urina*. Deve ser calculada pela fórmula:

$$FE_{Na} = \frac{Na_{urinario} \times Cr_{plasmática}}{Na_{plasmático} \times Cr_{urinária}} \times 100$$

Para memorizar esta fórmula, pense no seguinte macete: a fração é **excretória** de sódio, logo é o sódio **urinário** que deve estar na parte de cima da fração. Se o sódio urinário está em cima, o sódio plasmático deve estar na parte de baixo da fração. No caso da creatinina, é o inverso do sódio.

A **fração excretória de ureia** (FE_{ureia}) deve ser usada no lugar da FE_{Na} em pacientes que fizeram uso recente de diuréticos. Diuréticos, ao “desligarem” a reabsorção tubular de sódio, aumentam a fração excretória de sódio e comprometem a interpretação da FE_{Na} (ex.: um paciente com IRA pré-renal induzida por excesso de diuréticos (hipovolemia) apresentará $FE_{Na} > 1\%$, sugestiva de NTA)... Na IRA pré-renal, a ureia encontra-se extremamente concentrada no fluido tubular, devido à intensa reabsorção de sódio e água. Como a ureia é lipossolúvel e livremente difusível entre as membranas celulares, uma maior concentração intratubular de ureia resulta numa maior reabsorção e retorno ao plasma, justificando a baixa FE (< 35%) a despeito do uso de diuréticos...

Exceções:

Em cerca de 15% dos pacientes com NTA a FE_{Na} é < 1%, refletindo uma lesão tubular discreta e focal. O mesmo pode ocorrer na transição entre a IRA pré-renal e a NTA isquêmica (a chamada “síndrome intermediária”) e nas NTA por drogas ou toxinas que promovem intensa vasoconstricção arteriolar renal: contraste iodado, ciclosporina, tacrolimus, rabdomiólise etc. O resultado da bioquímica urinária é largamente variável nessas condições... Devemos lembrar ainda que glomerulonefrites e IRA por lesão vascular renal também costumam cursar com $FE_{Na} < 1\%$... Por outro lado, a IRA pré-renal pode cursar com $FE_{Na} > 1\%$ em caso de bicarbonatúria, uso de diuréticos, insuficiência renal crônica e insuficiência adrenal.

5- TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Não há tratamento específico comprovadamente eficaz contra a Necrose Tubular Aguda (NTA)! O mais importante é a *prevenção*, através do controle da doença de base, bem como a suspensão (ou correção da dose) de qualquer medicamento nefrotóxico. Em determinados subgrupos (ex.: rabdomiólise, síndrome de lise tumoral e indivíduos de alto risco para nefropatia por contraste) devemos aplicar medidas preventivas específicas (que serão destrinchadas nos tópicos correspondentes). Aqueles que mesmo assim evoluírem com NTA deverão receber terapia de suporte renal conforme a necessidade.

Tab. 2: Pré-renal versus NTA.

Como diferenciar: Azotemia Pré-renal versus Necrose Tubular Aguda		
Parâmetro	Pré-Renal	Necrose Tubular Aguda
Sódio urinário	< 20 mEq/l	> 40 mEq/l
Osm urinária	> 500 mOsm/l	< 350 mOsm/l
Densidade urinária	> 1.020	< 1.015
Creatinina urin/plasm	> 40	< 20
Ureia urin/plasm	> 8	< 3
Cilindros	Somente hialinos	Granulosos pigmentares
Ureia plasm/Cr plasm*	> 40	< 20-30
Índice de insuficiência renal $\frac{[Na]_{urin}}{[Cr]_{urin} / [Cr]_{plasm}}$	< 1%	> 1%
Fração excretória de sódio $FE_{Na} = \frac{[Na]_{urin}}{[Na]_{plasm}} \times \frac{[Cr]_{plasm}}{[Cr]_{urin}} \times 100$	< 1%	> 1%
Fração excretória de ureia $FE_{Ureia} = \frac{[Ureia]_{urin}}{[Ureia]_{plasm}} \times \frac{[Cr]_{plasm}}{[Cr]_{urin}} \times 100$	< 35%	> 50%

* Livros norte-americanos (Harrison, Cecil) utilizam o BUN (Blood Urea Nitrogen) no lugar da ureia plasmática... Sabemos que “ureia = BUN x 2,14”, isto é, a ureia plasmática vale aproximadamente o dobro do BUN! Nestas referências é citada a relação “BUN/Cr plasm”, que quando maior que 20 sugere IRA pré-renal, e menor que 10-15 sugere NTA...

Vale lembrar que é fundamental manter o paciente *euvolêmico*, repondo fluidos nos casos de depleção e restringindo-os nos casos de hipervolemia... Se o paciente apresentar sinais urêmicos (encefalopatia, pericardite, sangramento, edema agudo de pulmão, hipertensão grave, hipercalemia e acidose metabólica), a **diálise** passa a ser mandatória! Como os pacientes com NTA isquêmica costumam estar hipercatabólicos (ex.: seps), a retenção de escórias nitrogenadas, potássio e ácido geralmente evolui de forma acelerada... Assim, grande parte desses doentes acaba sendo submetida à diálise...

Por outro lado, muitos pacientes estabilizam a função renal num determinado patamar e não necessitam de diálise. Exemplo típico é o da NTA fármaco-induzida... Nestes, o prognóstico tende a ser melhor!

ATENÇÃO: não há benefício com o uso de *dopamina* em doses baixas (“doses dopaminérgicas”) nos portadores de NTA!!! Este fármaco, portanto, não é recomendado, até porque mesmo nessas doses sabemos que eles podem produzir efeitos adversos, principalmente arritmias cardíacas...

Nas fases iniciais da NTA oligúrica (primeiras 48h), o uso de *furosemida* pode aumentar o débito urinário, transformando uma IRA oligúrica em não oligúrica... *Embora uma medida muito questionada*, a furosemida continua sendo prescrita na prática! Se decidir usar esta droga, uma prova terapêutica deve ser realizada após correção volêmica, sendo a dose máxima de **160-200 mg IV**. Nos respondedores, uma infusão contínua de **20-40 mg/h** (0,4-0,6 mg/kg/h) é mantida. Pacientes que retomam o débito urinário em resposta à furosemida apresentam melhor manuseio do balanço hídrico, reduzindo a chance de edema agudo de pulmão. No entanto, isso não significa que o fármaco “salvou” o rim do paciente... Provavelmente, aqueles que respondem possuem lesão renal mais branda do que os não respondedores (e justamente por este motivo ainda conseguem alguma resposta ao estímulo diurético)...

Pelo menos em teoria, a furosemida exerceria dois efeitos benéficos: (1) poupa energia das células na porção ascendente espessa da alça de Henle, ao inibir a reabsorção triplíce ($\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$) que acontece neste segmento; (2) melhora o fluxo tubular distal, “lavando” *plugs* obstrutivos. **Contudo, estudos clínicos em pacientes com NTA não mostraram benefício com o uso de furosemida, no que diz respeito à sobrevida e ao tempo de recuperação da função renal.**

SAIBA MAIS...

A furosemida foi consistentemente eficaz na prevenção da NTA nos estudos experimentais que utilizaram cobaias, mas não em seres hu-

manos... Uma razão para essa discrepância pode vir do fato de que os estudos com cobaias foram realizados nas condições controladas do laboratório, onde o início da terapia diurética coincidiu ou precedeu a exposição do rim à hipoperfusão, ao contrário dos estudos em humanos, que sempre foram estudos clínicos, com pacientes que já apresentavam isquemia renal (e muitas vezes já tinham NTA estabelecida) quando da administração de diuréticos...

Estudos experimentais estão em andamento para testar fatores de crescimento recombinantes (IGF-1), com o intuito de acelerar a regeneração tubular, e análogos do peptídeo atrial natriurético, entre outras drogas... Até o momento, infelizmente, não há qualquer evidência de que tais agentes sejam úteis na NTA.

6- PROGNÓSTICO

A evolução natural da NTA segue três fases:

1- Fase inicial: o parênquima renal foi exposto ao estímulo isquêmico ou tóxico, porém, a lesão ainda não se estabeleceu. Neste momento, medidas preventivas podem evitar a NTA.

2- Fase de manutenção: o dano renal se estabeleceu, com injúria tubular e queda da taxa de filtração glomerular, até seu valor mínimo (5-10 ml/min). Esta fase geralmente dura entre **7-21 dias**, mas pode se arrastar por *até 12 meses* (NTA prolongada).

3- Fase de recuperação: forças regenerativas passam a predominar sobre o dano epitelial, e a função renal começa a se restabelecer paulatinamente. Esta fase se inicia com intensa poliúria (que inclusive pode espoliar o doente de volume e eletrólitos, p. ex.: *hipocalemia*), evoluindo com estabilização progressiva do débito urinário, e retorno das escórias nitrogenadas aos níveis pré-NTA (ou a um nível mais alto, em pacientes com lesão residual irreversível).

A letalidade da NTA oscila em torno de **80%** e não se modificou nas últimas décadas, mesmo com todos os avanços na terapia de suporte ao paciente crítico. Talvez nas estatísticas atuais entrem pacientes com mais comorbidades e maior faixa etária do que nos estudos antigos, justificando a manutenção de uma letalidade tão alta. O paciente em geral não morre de NTA, e sim da insuficiência orgânica múltipla que com frequência a acompanha.

Os principais fatores de mau prognóstico na NTA são:

- Seps.
- Oligúria (diurese < 500 ml/24h).
- Refratariedade à furosemida.
- Síndrome urêmica.
- Disfunção orgânica múltipla.

7- NOVOS MARCADORES DE NECROSE TUBULAR AGUDA

Durante a injúria isquêmica ou tóxica as células tubulares renais secretam moléculas cujas funções ainda não são totalmente compreendidas, mas que parecem atuar como inibidores da apoptose (morte celular programada) e antioxidantes naturais (neutralizadores de radicais livres), numa tentativa de autoproteção do parênquima renal em face do insulto patológico. Marcadores como o *NGAL* (Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos) e o *KIM-1* (*Kidney Injury Molecule*) talvez venham a ser usados como indicadores sensíveis e precoces de NTA, permitindo ainda a estratificação de pacientes com alto risco de evolução para hemodiálise... Todavia, mais estudos são necessários para definir a real utilidade dos múltiplos marcadores que vêm sendo descritos, e nenhum deles encontra-se em uso clínico na atualidade!

II – NECROSE CORTICAL AGUDA

A **Necrose Cortical Aguda (NCA)** é fruto de uma injúria renal *gravíssima*, em geral num contexto de sepse e complicações obstétricas. É bem mais rara, e tem pior prognóstico que a NTA... As principais complicações obstétricas causadoras de NCA são:

- Descolamento prematuro de placenta.
- Placenta prévia.
- Embolia amniótica.
- Síndrome HELLP.
- Aborto séptico.

O mecanismo fisiopatológico parece envolver uma lesão endotelial extrema, acompanhada de vasoconstricção e trombose na microvasculatura renal (arteríolas e tufo glomerular), com posterior destruição da citoarquitetura vascular. O néfron como um todo acaba sendo necrosado, assim como o próprio interstício cortical renal.

O diagnóstico deve ser suspeitado na presença de *anúria*, *hematúria* e *lombalgia* (tríade clássica) num paciente que apresente um dos fatores de risco citados e encontre-se gravemente hipotenso.



Fig. 2: Calcificação do córtex renal na NCA (TC de abdome).

Na fase aguda, a USG mostra *hipoecogenicidade* no córtex renal, e a TC revela *hipodensidade* correspondente. No entanto, passados 1-2 meses (se o paciente sobreviver), ambos os exames costumam mostrar *calcificação cortical distrófica* (**FIGURA 2**). O prognóstico renal é muito ruim: como regra, há evolução para falência renal crônica (com rins em fase terminal) e dependência de diálise ou transplante renal.

III – RABDOMIÓLISE

Rabdomiólise é o termo aplicado a uma síndrome clinicolaboratorial com repercussões multissistêmicas causada por *necrose da musculatura esquelética*. Estima-se que esta entidade seja responsável por 5-10% de todos os casos de IRA em hospitais norte-americanos.

1- ETIOLOGIA

Diversas condições prevalentes, tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais, podem levar à rabdomiólise. Estude com atenção a **Tabela 3**... O trauma por esmagamento e a intoxicação alcoólica provavelmente são as causas mais comuns de rabdomiólise nos serviços de emergência, porém na enfermaria sobressaem etiologias menos óbvias (que não raro atuam em conjunto), sendo os principais exemplos: (1) intoxicação medicamentosa (cerca de 150 fármacos de uso frequente são potencialmente miotóxicos); (2) distúrbios eletrolíticos; (3) decúbito prolongado e (4) miosites infecciosas... Cirurgias que deixam o paciente em posições potencialmente lesivas, como a artroplastia total de quadril e procedimentos urológicos (“posição de litotomia dorsal” – **FIGURA 3**), também podem causar rabdomiólise e NTA, em particular se o indivíduo for muito obeso (compressão e isquemia da musculatura)...

Tab. 3: Causas de rabdomiólise.

- 1- Trauma muscular (principalmente esmagamento).
- 2- Síndrome compartimental (isquemia muscular).
- 3- Imobilização prolongada (isquemia muscular).
- 4- Exercício extenuante (principalmente na presença do TRAÇO FALCÊMICO).
- 5- Estado de mal epilético.
- 6- Hipertermia maligna, síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica.
- 7- Intoxicação por:
 - Álcool (principal).
 - Cocaína, Anfetamina, Ecstasy, Estricnina, Fenciclidina.
- 8- Anestésicos: Halotano (hipertermia maligna).
- 9- Medicamentos (principalmente estatinas, fibratos e ciclosporina).
- 10- Distúrbios eletrolíticos: HipoK, HipoP, Hiper ou HipoNa.
- 11- Endocrinopatias: hipotireoidismo, cetoacidose diabética.

continua...

- 12- Infecções virais (ex.: influenza A e B) e bacterianas (ex.: Legionella, estafilococo, pneumococo).
- 13- Tétano.
- 14- Envenenamento por cascavel (Crotalus).
- 15- Miopatias metabólicas hereditárias (rabdomiólise recorrente em pacientes jovens).
- 16- Correntes elétricas de alta voltagem (ex.: raios).



Fig. 3: A posição de "litotomia dorsal". Cirurgias demoradas nesta posição podem levar à rabdomiólise...

Façamos agora um breve resumo sobre um tema bastante cobrado em provas: "rabdomiólise x estatinas"...

As **estatinas** (tratamento da dislipidemia) provocam rabdomiólise importante em < 0,1% dos pacientes, em geral, semanas ou meses após o início da terapia. A chance de lesão muscular varia em função do tipo de estatina, dose empregada e presença de comorbidades, como *IRC, obstrução biliar e hipotireoidismo*. O uso concomitante de certas drogas potencializa o risco... O principal exemplo é o dos **FIBRATOS**, que quando associados elevam a incidência de rabdomiólise para cerca de **6%**! Se houver necessidade de combinar estatinas + fibratos, é prudente optar pela dupla *pravastatina (ou fluvastatina) + fenofibrato* (menor miotoxicidade). O *gemfibrozil* deve ser evitado (é o que mais aumenta o risco)... Outras drogas que não devem ser associadas às estatinas são: *ciclosporina, eritromicina, itraconazol e antirretrovirais inibidores de protease*... A miotoxicidade das estatinas é devido à inibição da **Coenzima Q10**, uma molécula crucial para o metabolismo energético do músculo. Alguns autores recomendam a reposição de CoQ10 (150-200 mg/dia) em usuários de estatina que apresentam dor muscular sem rabdomiólise, mas esta é uma conduta controversa na literatura (evidências limitadas de benefício)... Por outro lado, *recomenda-se a suspensão das estatinas caso a CPK ultrapasse 10x o limite superior da normalidade!!!* Se o indivíduo desenvolver rabdomiólise, qualquer membro dessa classe de drogas estará proibido daí em diante (incluindo a pravastatina).

2- QUADRO CLINICOLABORATORIAL

Nos casos típicos, a rabdomiólise manifesta-se com **mialgia generalizada, fraqueza muscular, elevação de enzimas musculares e mioglobínúria (urina escura)**. A insuficiência

renal aguda oligúrica por NTA ocorre em 30-40% dos casos. Outros achados clínicos eventualmente observados são: febre, náuseas, vômitos, mal-estar, estado confusional (agitação, *delirium*) e coloração púrpura da pele (semelhante à equimose) nas áreas de mioedema.

A CPK total está acima de 1.000 U/ml e geralmente ultrapassa 10.000 U/ml (podendo ficar acima de 100.000 U/ml), sempre à custa da fração MM. A fração MB também se eleva, mas seu valor é inferior a 10% da CPK total... Outras enzimas, como TGO (AST), LDH e aldolase também têm seus níveis séricos aumentados. A liberação muscular de eletrólitos e metabólitos justifica importantes alterações homeostáticas (quase sempre presentes):

- Hipercalemia (K⁺).
- Hiperfosfatemia (PO₄⁻²).
- Hipocalcemia (Ca⁺²).
- Acidose metabólica de ânion-gap elevado (ácido lático + ácido úrico).
- Hiperuricemia.
- Mioglobínúria.

3- COMPLICAÇÕES

Complicações Precoces:

Os distúrbios eletrolíticos são complicações precoces da rabdomiólise (primeiras 24h) e podem ocorrer mesmo na ausência de insuficiência renal. A hipercalemia e a hiperfosfatemia são desproporcionais ao grau de insuficiência renal e oligúria, devido à liberação muscular de grandes quantidades de *potássio e fosfato*. A hipocalcemia deve-se à precipitação de fosfato de cálcio no músculo lesado. A liberação de H⁺, lactato e ácido úrico justifica a acidose metabólica com ânion-gap aumentado. Outra complicação precoce, presente em 25% dos casos, é a **disfunção hepática**, consequente à lesão dos hepatócitos induzida por proteases musculares liberadas na circulação.

Complicações tardias:

A **insuficiência renal aguda** é considerada uma complicação tardia (após 24-48h), sendo a mais temida, por exacerbar os distúrbios eletrolíticos, impondo risco de vida! Uma característica importante é o rápido aumento da creatinina em relação à ureia, devido à liberação direta de creatina do músculo lesado... Outra complicação tardia é a **CIVD** (Coagulação Intravascular Disseminada), cujo diagnóstico é eminentemente laboratorial, quase sempre sem repercussão clínica (sem sangramento ou trombose). Em certos pacientes, o mioedema acentua-se a ponto de provocar **síndrome compartimental** (mais comum na região da panturrilha), necessitando de fasciotomia de urgência...

4- DIAGNÓSTICO

O diagnóstico laboratorial é dado mais comumente pela elevação da creatinofosfoquinase (CPK). A **mioglobínúria** pode se manifestar

com alteração na cor da urina, que se torna marrom-avermelhada (podendo ser confundida até com hematúria). A mioglobina é um pigmento heme presente nos miócitos, liberado em grande quantidade na rbdomiólise. Por ser uma molécula pequena (17.800 dáltons), é facilmente filtrada no glomérulo, aparecendo de imediato no exame de urina! No EAS, a fita reagente para hemoglobina (heme-*dipstick*) pode dar um resultado positivo na mioglobinúria...

Agora cabe uma pergunta: *vale a pena dosar a mioglobina no SANGUE para o diagnóstico de rbdomiólise?* A resposta é não... Foi demonstrado que este marcador de necrose muscular, apesar de ser o grande responsável pela NTA (ver adiante), não tem sensibilidade suficiente para diagnosticar a rbdomiólise! O motivo é sua meia-vida extremamente curta, o que faz com que muitos pacientes com rbdomiólise grave apresentem mioglobina sérica negativa no momento da avaliação inicial...

A **biópsia muscular** geralmente não é necessária para o diagnóstico de rbdomiólise, porém, deve ser cogitada quando houver suspeita de uma miopatia metabólica hereditária (ex.: rbdomiólise recorrente em pacientes jovens). Contudo, vale a pena ressaltar que a biópsia só deve ser feita após algumas semanas do evento inicial (em geral se esperam três meses para sua realização), pois de outro modo o aspecto histopatológico inespecífico da lesão muscular aguda impossibilita a identificação dos padrões característicos das diferentes miopatias.

Urina vermelha, como investigar?

1- EAS (urina I): se a cor vermelha está no sedimento centrifugado e não no sobrenadante, o diagnóstico é de hematúria! Se a cor vermelha está no sobrenadante, pode ser hemoglobinúria, mioglobinúria ou um corante proveniente de alimentos (ex.: beterraba) ou medicamentos (ex.: fenolftaleína).

2- Afastando-se hematúria e com o heme-dipstick positivo, só pode ser hemoglobinúria ou mioglobinúria.

3- Colhe-se o sangue para avaliar o plasma; se o plasma estiver avermelhado, é hemoglobinúria; se estiver normal, o diagnóstico é mioglobinúria.

5- PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Qual é a gênese da lesão renal na rbdomiólise? Três são os mecanismos de injúria renal, e todos atuam em conjunto:

(1) **Hipovolemia**, devido à perda de líquido para o terceiro espaço – o próprio músculo lesado. Nos casos de esmagamento muscular a perda volêmica pode chegar a 10 L (ex.: lesão na coxa)!!! Este fator é crucial para a rápida evolução da NTA em casos de trauma...

(2) **Vasoconstrição arteriolar renal.** A mioglobina neutraliza diretamente o óxido nítrico (vasodilatador endógeno), causando vasoconstrição. Sua presença dentro dos túbulos induz uma disfunção endotelial ainda mais ampla (estresse oxidativo – ver abaixo), levando à síntese de mediadores como tromboxane A₂, endotelina-1 e TNF-alfa, todos altamente vasoconstritores... O predomínio de forças “vasoconstritoras renais” associadas à hipovolemia grave promove intensa isquemia tubular, potencializando ainda mais a ocorrência de NTA...

(3) **Efeito tóxico direto da mioglobina.** No túbulo proximal ocorre endocitose da mioglobina, e o radical Fe²⁺ (ferroso), presente no grupamento heme, é oxidado ao estado férrico (Fe³⁺), formando um radical hidroxil nesta reação (o hidroxil é uma das espécies reativas de oxigênio mais “agressivas” que existem)... Parece que, além disso, a própria molécula de mioglobina possui um efeito “peroxidase-like”, formando o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), que destrói lipídios na membrana celular (estresse oxidativo)... No túbulo distal ocorre deposição do complexo “mioglobina/proteína de Tamm-Horsfall” sob a forma de cilindros pigmentados, obstruindo o fluxo urinário e contribuindo para a queda na taxa de filtração glomerular. Todos estes eventos são grandemente favorecidos por um pH mais ácido da urina (< 6,5)...

6- TRATAMENTO

A causa mais comum de óbito na rbdomiólise é a Parada Cardiorrespiratória (PCR) por hipercalemia, associada à insuficiência renal e à acidose metabólica. Portanto, a conduta baseia-se na prevenção da NTA e no pronto reconhecimento e correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobásicos...

Nas primeiras 24-48h a diurese do paciente deve ser forçada por uma vigorosa hidratação com salina isotônica (SF 0,9%). Quando o débito urinário chega a 3 ml/kg/h (cerca de 200 ml/h), a maioria dos autores recomenda administrar manitol e bicarbonato de sódio numa solução com salina 0,45%. O manitol mantém um alto fluxo tubular, para lavar a mioglobina, bem como reduz o edema do epitélio tubular e o sequestro de líquidos no músculo lesado. Acredita-se que o manitol também possua efeito antioxidante direto (neutraliza radicais livres)... O bicarbonato de sódio serve para alcalinizar a urina, reduzindo a toxicidade da mioglobina e impedindo a formação de cilindros com a proteína de Tamm-Horsfall... Tais medidas visam prevenir ou reverter as fases precoces da NTA oligúrica! Se a oligúria for refratária, deve-se avaliar a indicação de hemodiálise de urgência!!! A **Tabela 4** resume as medidas terapêuticas preconizadas na rbdomiólise.

Tab. 4: Tratamento da rabdomiólise (casos graves).**1- INÍCIO: Reposição Volêmica agressiva e precoce:**

- Soro Fisiológico 0,9% até o débito urinário ficar em torno de 200 ml/h, ou 3 ml/kg/h (infundir de 1 a 2 L por hora, dependendo do peso do indivíduo). Alguns doentes chegam a fazer 10 L de soro antes de atingir a diurese alvo, tamanha é a hipovolemia induzida pela lesão muscular...

2- MANUTENÇÃO: Reposição volêmica + Manitol + Bicarbonato de sódio:

- Após correção da oligúria, trocar o SF 0,9% pela seguinte solução:

Salina 0,45%* (410 ml)

Manitol 10 g (50 ml)

Bicarbonato de sódio 40 mEq (40 ml)

- Manter o débito urinário de 200 ml/h até o desaparecimento da mioglobínúria.

- Manter o pH urinário entre 6-7 (associar acetazolamida se necessário)

Obs.: Não passar para esta etapa se o paciente se mantiver oligúrico ou oligoanúrico.

3- Corrigir os distúrbios eletrolíticos:

- Hipercalemia: glicoinsulina IV + bicarbonato de sódio IV + resina de troca VO + furosemida IV
Em casos refratários (comum): hemodiálise.
- Acidose metabólica: se $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$, fazer bicarbonato de sódio IV (50 mEq).
- Hiperfosfatemia: atualmente a droga de escolha é o quelante oral cloridrato de Sevelamer, mas também podemos utilizar hidróxido de alumínio. O carbonato de cálcio deve ser evitado, pois há risco de precipitação de fosfato de cálcio no músculo lesado...
- Hipocalcemia: a princípio não tratar (pelo risco de precipitação de fosfato de cálcio e hipercalemia “de rebote” durante a fase de recuperação), a não ser em caso de hipocalcemia sintomática (tetania, convulsões) ou então na presença de hipercalemia grave (a combinação de hiperK com hipoCa aumenta muito a chance de arritmias malignas).

* Salina 0,45% = Misturar SF 0,9% com água destilada ou SG 5%, na proporção 1:1.

IV – SÍNDROME DA LISE TUMORAL

Durante o tratamento de neoplasias malignas agressivas (principais: linfoma de Burkitt e leucemia linfóide aguda), a rápida destruição de um extenso grupo de células neoplásicas lança na corrente sanguínea uma grande quantidade de **ácido úrico** (metabólito dos ácidos nucleicos), **fosfato** e **potássio** (principais eletrólitos do meio intracelular).

Em tal contexto, **cristais de ácido úrico e/ou fosfato de cálcio podem se formar no sistema tubular renal, causando insuficiência renal aguda oligoanúrica**, que pode ser grave o bastante para requerer diálise de urgência... Esta é a chamada Síndrome da Lise Tumoral (SLT), que costuma se manifestar dentro de sete dias após o início da quimioterapia, ou de forma espontânea, não associada à quimioterapia (tumores com alta taxa replicativa e/ou elevada carga tumoral)... À semelhança da rabdomiólise, pode ocorrer grave *hipercalcemia*, *hiperfosfatemia* e *hipocalcemia*! Todos esses distúrbios podem ter repercussão clínica, por exemplo: tetania e convulsões (hipocalcemia), parada cardíaca (hipercalcemia)... Para diferenciar a síndrome da lise tumoral de outras causas de insuficiência renal aguda (que também aumentam o ácido úrico sérico), podemos avaliar a relação entre o ácido úrico urinário e a creatinina urinária:

Se $[\text{Ác úrico}]_u / [\text{Creat}]_u > 1 = \text{síndrome de lise tumoral}$

Se $[\text{Ác úrico}]_u / [\text{Creat}]_u < 1 = \text{outra causa de Insuf. Renal}$

Os **critérios de Cairo-Bishop** têm sido utilizados para o diagnóstico formal de SLT. São eles:

CRITÉRIOS LABORATORIAIS

Pelo menos dois dos abaixo (surgindo três dias antes ou até sete dias depois do início da QT):

- Ácido úrico sérico $\geq 8 \text{ mg/dl}$ ou aumento $\geq 25\%$ em relação ao basal.
- Potássio sérico $\geq 6 \text{ mEq/L}$ ou aumento $\geq 25\%$ em relação ao basal.
- Fósforo sérico $\geq 6,5 \text{ mg/dl}$ (crianças) ou $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ (adultos) ou aumento $\geq 25\%$ em relação ao basal.
- Cálcio sérico $\leq 7 \text{ mg/dl}$ ou queda $\geq 25\%$ em relação ao basal.

CRITÉRIOS CLÍNICOS

- Satisfazer o critério laboratorial.
- Apresentar pelo menos um dos seguintes (na ausência de outra etiologia provável):
 - Creatinina plasmática $> 1,5x$ o limite superior da normalidade.
 - Arritmia cardíaca (ou episódio de morte súbita abortada).
 - Crise convulsiva.

Vale ressaltar uma importante observação... Com o advento de tratamentos direcionados contra “alvos moleculares” do tumor (*Targeted Therapy*), neoplasias antes raramente associadas à SLT têm apresentado aumento na incidência desta complicação!!! É o que vem acontecendo, por exemplo, com o Ca de cólon metastático e a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) – com drogas mais eficazes, uma grande quantidade de células neoplásicas pode ser rapidamente destruída...

1- PREVENÇÃO

A prevenção da SLT é mais eficaz do que seu tratamento, e deve ser moldada de acordo com o risco individual de cada paciente. Leia com calma a **Tabela 5**...

TODOS os pacientes devem receber hidratação venosa agressiva, com o intuito de forçar o débito urinário (para “lavar” o ácido úrico do sistema tubular): no mínimo **2 a 3 L/dia** de solução salina isotônica (de preferência SF 0,9%, que não contém potássio). Se não houver hipovolemia ou obstrução urinária, podemos “ajudar” a diurese ministrando um diurético de alça...

SAIBA MAIS...

O ácido úrico se torna menos solúvel em meios ácidos como a urina (isto é, ele “cristaliza” mais). Por este motivo, durante muito tempo a alcalinização urinária foi feita de rotina – através da administração intravenosa de bicarbonato de sódio – para a prevenção da SLT. Atualmente, no entanto, tal conduta deixou de ser preconizada de forma rotineira, pelo reconhecido risco de precipitar a formação de *cristais de fosfato de cálcio* no sistema tubular (levando, paradoxalmente, à injúria renal)! Este risco é diretamente proporcional ao grau de hiperfosfatemia... O bicarbonato é feito, nos dias de hoje, apenas em casos de acidose metabólica associada.

Pacientes de alto e médio risco devem receber ainda alguma droga que reduza os níveis séricos de ácido úrico. Existem duas alternativas: (1) **alopurinol** e (2) **rasburicase**. O primeiro é um inibidor da *xantina-oxidase*,

enzima envolvida nas etapas finais da biossíntese do ácido úrico. A dose habitual é de 300 mg/dia (dividido em três tomadas), devendo ser iniciado 24-48h antes da quimioterapia e mantido por até sete dias (ou até a normalização da uricemia). A rasburicase (*urato-oxidase recombinante*) é uma enzima não existente em primatas que transforma o ácido úrico em alantoína, uma substância atóxica e altamente solúvel (que não “cristaliza” no sistema tubular). Ela é muito mais eficaz que o alopurinol para o controle da hiperuricemia, e é a droga de escolha em pacientes de alto risco para SLT. Sua grande contraindicação é a presença de **deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD)**: a formação de alantoína gera como subproduto o peróxido de hidrogênio, responsável pelo surgimento de *crise hemolítica aguda* nesses pacientes! Reações anafiláticas à rasburicase também já foram descritas...

2- TRATAMENTO

A despeito da adoção de medidas preventivas, cerca de **3%** dos portadores de neoplasias linfoproliferativas submetidos à quimioterapia evolui com necessidade de hemodiálise de urgência! As principais indicações de hemodiálise na prática são:

- *Oligúria ou anúria.*
- *Hiperuricemia persistente.*
- *Hiperfosfatemia persistente.*
- *Hipocalcemia persistente.*
- *Hipercalemia persistente.*

O prognóstico renal costuma ser razoável, uma vez que a síndrome tende a ser autolimitada.

Tab. 5: Avaliação pré-quimioterapia do risco de SLT, e conduta profilática correspondente.

BAIXO RISCO	MÉDIO RISCO	ALTO RISCO
<ul style="list-style-type: none"> - Maioria dos tumores sólidos - Neoplasias hematológicas indolentes: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mieloma múltiplo.</i> • <i>LMC.</i> • <i>Linfoma de Hodgkin e alguns linfomas não Hodgkin (ex.: linfoma de grandes células anaplásico do adulto).</i> • <i>LLC tratada apenas com agentes alquilantes.</i> • <i>LMA com baixa contagem leucocitária (< 25.000/microL).</i> <p>Entre outros...</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Tumores sólidos extremamente “quimiossensíveis”:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Neuroblastoma.</i> • <i>Tu de células germinativas.</i> • <i>Ca de pulmão oat cell.</i> - <i>LLC tratada com rituximab.</i> - <i>Linfoma de grandes células anaplásico da criança.</i> - <i>Linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico em estágios iniciais (LDH < 2x o LSN).</i> - <i>LMA com contagem leucocitária intermediária (25.000-100.000/microL).</i> <p>Entre outros...</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Linfoma de Burkitt e linfoma linfoblástico em estágios avançados (LDH ≥ 2x o LSN).</i> - <i>LLA com contagem leucocitária muito alta (> 100.000/microL) e/ou LDH ≥ 2x o LSN.</i> - <i>LMA com contagem leucocitária > 100.000/microL.</i> - <i>Linfomas não Hodgkin com LDH ≥ 2x o LSN e formação de massas (bulky disease).</i> - <i>Doença de médio risco + insuficiência renal.</i> - <i>Doença de médio risco + hiperuricemia, hipercalemia e/ou hiperfosfatemia.</i>
CONDUTA PROFILÁTICA		
Hidratação venosa.	Hidratação venosa. Alopurinol.	Hidratação venosa. Rasburicase (substituir por alopurinol se houver deficiência de G6PD).

V – NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA

As **Nefrites Intersticiais Agudas (NIAs)** se caracterizam por um infiltrado inflamatório mononuclear (linfócitos e monócitos) em todo o interstício renal, sobretudo no córtex. Ocorre importante *edema* entre os túbulos renais, mas os glomérulos em geral são poupados. Em alguns casos, esta infiltração se dá por polimorfonucleares, como na pielonefrite bacteriana, ou mesmo por eosinófilos, no caso da lesão fármaco-induzida.

Apesar de ser uma causa relativamente incomum de insuficiência renal aguda nos hospitais (cerca de **2%** dos casos), acredita-se que a NIA seja uma desordem subdiagnosticada.

1- ETIOLOGIA

As causas de nefrite intersticial aguda podem ser agrupadas em: (1) medicamentosas; (2) infecção direta do parênquima renal; (3) infecção à distância; (4) associadas a doenças sistêmicas; e (5) idiopática. A **Tabela 6** reúne as principais etiologias. Na prática, as lesões fármaco-induzidas são as mais frequentemente encontradas, o que torna muito importante o conhecimento das principais drogas envolvidas.

2- QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A apresentação clínica típica da NIA é a súbita instalação de insuficiência renal aguda. O paciente pode ser previamente assintomático, sem qualquer comorbidade conhecida (como acontece na forma idiopática), ou apresentar alguma doença sistêmica, infecciosa ou não. Na maioria das vezes, entretanto, o dado mais relevante é a introdução – nos últimos dias ou semanas – de algum medicamento novo...

Também é comum a presença de dor lombar, resultante de distensão aguda da cápsula renal pelo edema intersticial, além de manifestações clínicas relacionadas a uma eventual etiologia de base. É o caso das manifestações alérgicas – sistêmicas e laboratoriais – encontradas com tanta frequência nas formas fármaco-induzidas! Ocasionalmente, a nefrite intersticial pode determinar insuficiência renal grave, tornando importante lembrar-se deste diagnóstico em todo paciente com síndrome urêmica aguda inexplicada...

Ao levarmos em conta o compartimento renal lesado – os túbulos – poderíamos imaginar, pelo menos a princípio, que a insuficiência renal da NIA fosse do tipo não oligúrica, já que haveria comprometimento dos mecanismos de concentração urinária. No entanto, na maioria dos casos de NIA o padrão é **oligúrico**! A redução do débito urinário destes pacientes encontra justificativa no desenvolvimento de *compressão tubular pelo edema intersticial*, numa forma de nefropatia obstrutiva intrarrenal. Também já foram descritos casos de obstrução dos ureteres em nefrites intersticiais agudas muito graves, devido à infiltração celular e edema de suas camadas submucosas e musculares.

As anormalidades nos mecanismos de acidificação e concentração da urina e as síndromes tubulares específicas, como a síndrome de Fanconi, não costumam ser observadas em pacientes com nefrite intersticial aguda, apesar de serem marcos importantes da nefrite intersticial crônica.

O exame de sedimento urinário (EAS) nas doenças tubulointersticiais costuma revelar *proteinúria subnefrótica* e *hematúria não dimórfica*, que, em alguns casos, pode ser macroscópica. O processo inflamatório do tecido renal (nefrite intersticial) justifica o aparecimento de leucócitos no interior do sistema tubular. Estes piócitos acabam sendo eliminados individualmente, como *piúria*, ou podem

Tab. 6: Causas de nefrite intersticial aguda.

FÁRMACO-INDUZIDA		
Ver Tabela 7		
RELACIONADA À INFECÇÃO DO PARÊNQUIMA RENAL		
Invasão direta por bactérias: pielonefrite bacteriana		
Outros agentes: fungos, vírus, parasitas		
RELACIONADA A INFECÇÕES SISTÊMICAS		
Leptospirose	Sífilis	Estreptococcia
Pneumonia por micoplasma	Legionelose	Difteria (crianças)
Mononucleose infecciosa (vírus Epstein-Barr)	Citomegalovirose	Toxoplasmose
RELACIONADA A DOENÇAS SISTÊMICAS		
Lúpus eritematoso	Sarcoidose	
Vasculites necrosantes	Rejeição a transplante	
IDIOPÁTICA		
Doença do anticorpo antimembrana basal tubular		
Síndrome da Nefrite Tubulointersticial-Uveíte (Síndrome “TINU”)		

se aderir à proteína de Tamm-Horsfall, aparecendo na urina como **cilindros leucocitários**. Estes últimos, apesar de estarem presentes também nas glomerulites, são clássicos da NIA.

Nas formas fármaco-induzidas de NIA, a infiltração leucocitária do parênquima renal ocorre por um tipo especial de leucócito: o **eosinófilo**. *É digno de nota, todavia, que o achado de eosinofilúria não é específico de NIA: outra causa de IRA que pode produzir esta alteração é o ateroembolismo renal (cap. 4)...* Para identificar eosinófilos na urina deve-se usar a coloração de Hansel.

Perceba que o quadro básico de NIA, caracterizado por oligúria, retenção azotêmica, piúria, hematúria e proteinúria não nefrótica, pode se confundir com o de uma síndrome já descrita: a síndrome nefrítica... Na verdade, muitas vezes pode ser difícil a distinção entre NIA e GNDA! Para tanto, devemos buscar manifestações sistêmicas que possam estar associadas à causa básica, as quais poderão direcionar o raciocínio diagnóstico... Grande exemplo são as manifestações alérgicas cutâneas, como *rash* urticariforme, que sugerem NIA fármaco-induzida (NIA “alérgica”), e a combinação de artrite + serosite, sugestiva de lúpus eritematoso sistêmico. A pesquisa do dismorfismo eritrocitário também se torna um dado crucial na abordagem diagnóstica (pois sua presença indica glomerulite)...

Um dos critérios laboratoriais mais importantes para distinguir entre NIA e GNDA é a fração excretória de sódio (FE_{Na}), descrita anteriormente. A FE_{Na} da NIA é semelhante a da NTA (> 1%), enquanto na glomerulonefrite ela é semelhante a da insuficiência pré-renal (< 1%)...

Na NIA, os rins costumam estar discretamente aumentados nos exames de imagem, e existe

forte correlação entre hiperecogenicidade do córtex renal (USG) e infiltração intersticial difusa (observada em material de biópsia). Dessa maneira, devemos suspeitar do diagnóstico de NIA em todo paciente com insuficiência renal aguda de origem obscura que apresente rins de tamanho normal ou aumentado, onde se possa demonstrar ultrassonograficamente aumento da ecogenicidade cortical.

Apesar de todos os exames citados auxiliarem na suspeita de NIA, nenhum deles é considerado patognomônico, sendo o diagnóstico definitivo estabelecido apenas através da **biópsia renal**. O fato é que nem todos os doentes necessitam de biópsia: esta é realizada, de um modo geral, apenas nos casos onde persistem dúvidas quanto ao diagnóstico (ex.: ausência de melhora da função renal dentro de 3-7 dias após a suspensão do fármaco suspeito).

3- FORMAS CLÍNICO PATOLÓGICAS

Fármaco-induzida
Induzida por infecções
Induzida por doenças sistêmicas

3.1- NIA Fármaco-induzida

Esta é a forma mais importante de nefrite intersticial aguda. Apesar de o diagnóstico definitivo exigir biópsia renal, quando as manifestações de alergia medicamentosa se associam aos achados laboratoriais típicos, não costuma haver dúvidas.

Veja as manifestações mais comuns da NIA fármaco-induzida:

- febre e rash cutâneo (**FIGURA 4**);
- eosinofilia**;
- hematúria não dismórfica (macro ou microscópica);
- oligúria com azotemia;
- piúria (eosinofilúria);
- aumento de IgE sérica.

QUADRO DE CONCEITOS II

Qual é o quadro clínico da NIA?	IRA oligúrica.
Por que oligúria?	Compressão tubular pelo edema intersticial.
O que chama a atenção para o diagnóstico de NIA?	Desenvolvimento aparentemente inexplicado de IRA + introdução recente de medicamentos sabidamente associados a esta complicação.
Quais são os achados laboratoriais característicos?	Piúria à custa de eosinófilos (na forma medicamentosa). Cilindros leucocitários no EAS. $Fe_{Na} > 1\%$.
Como está a USG renal?	Costuma haver discreto aumento do tamanho renal e da ecogenicidade do córtex.
Qual é o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico de NIA?	Biópsia renal.
Se for necessário um diurético no paciente com suspeita de NIA por sulfa, qual deve ser prescrito?	Deve-se prescrever um não sulfonamídico, como o ácido etacrínico.



Fig. 4: Rash urticariforme em paciente com nefrite intersticial aguda fármaco-induzida.

A **Tabela 7** apresenta os principais medicamentos implicados no desenvolvimento de NIA.

3.1.1 - Antibióticos Betalactâmicos

A NIA pode surgir após uso de qualquer betalactâmico, como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos. O quadro tem início após um período de dias ou semanas (média de **duas semanas**) do início da terapia. Não há relação entre dose administrada e desenvolvimento de lesão renal! O tratamento consiste em suspensão do betalactâmico e introdução de outra classe de antibiótico eficaz para a infecção em curso. Com apenas este procedimento, costuma haver recuperação da função renal dentro de algumas semanas. Poucos pacientes necessitam de diálise durante este intervalo... Um breve curso de glicocorticoides (ex.: prednisona 1 mg/kg/dia), por 1-2 semanas, com desmame gradual (em até 2-3 meses), pode acelerar a recuperação, embora o risco-benefício desta conduta deva ser bem avaliado na presença de infecção subjacente.

3.1.2 - Sulfonamidas (Antimicrobianos e Diuréticos)

Tanto os antimicrobianos quanto os diuréticos derivados das sulfas estão associados à NIA. Os sintomas de nefrite por sulfonamidas costumam se desenvolver vários dias após o contato inicial; entretanto, se existe história de episódio anterior,

o quadro se inicia poucas horas após a nova exposição. Os mesmos conceitos terapêuticos descritos para os betalactâmicos também são válidos aqui. Se diuréticos forem necessários num paciente com suspeita de nefrite intersticial por sulfa, deve-se prescrever um não sulfonamídico, como o ácido etacrínico.

3.1.3 - Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

Existem cinco formas distintas de lesão renal pelos AINEs (**Tabela 8**): (1) insuficiência pré-renal; (2) Nefrite Intersticial Aguda (NIA); (3) síndrome nefrótica por lesão mínima; (4) nefropatia analgésica e (5) síndrome de dor em flanco-falência renal.

Tab. 8: Lesão renal por AINEs.

1- Insuficiência pré-renal.
2- Nefrite intersticial aguda.
3- Síndrome nefrótica por lesão mínima.
4- Nefropatia analgésica (necrose de papila).
5- Síndrome da dor em flanco-falência renal.

A nefrite intersticial aguda pelos AINE ocorre em dois contextos clínicos – no tipo mais clássico, a NIA se associa a outra forma de lesão renal destes fármacos: glomerulopatia por lesão mínima (70% dos casos). No segundo tipo, desenvolve-se uma forma “pura” de doença intersticial, com seus sinais e sintomas clássicos (20% dos casos). Nos 10% restantes, ocorre apenas a glomerulopatia...

Os pacientes que reagem aos AINEs desenvolvendo NIA + lesão mínima costumam se apresentar com insuficiência renal aguda + síndrome nefrótica, geralmente sem as manifestações sistêmicas alérgicas clássicas das nefrites fármaco-induzidas. Dessa forma, os AINEs (particularmente ibuprofeno, fenoprofeno e naproxeno) devem ser lembrados, junto com a amiloidose e o *diabetes mellitus*, como causas de falência renal avançada associada à proteinúria maciça.

Tab. 7: Causas de NIA fármaco-induzida.

DROGAS CAUSADORAS DE NIA	
Antimicrobianos <u>Penicilinas</u> Metecilina*, ampicilina*, penicilina*, cloxacilina*, carbenicilina, oxacilina, nafcilina, amoxicilina. <u>Cefalosporinas</u> Cefalotina*, cefradina, cefalexina, cefoxitina, cefazolina, cefaclor. <u>Sulfonamidas</u> Cotrimoxazol*, sulfametoxazol*, sulfisoxazol, sulfamerazina. <u>Outros</u> Rifampicina*, etambutol, minociclina, doxiciclina, gentamicina, vancomicina, lincomicina, mezlocilina, cloranfenicol, eritromicina, aciclovir.	indometacina, diflunisal, fenilbutazona, sulin-dac, sulfinpirazona, aminopirina, fenazona.
	Anticonvulsivantes Fenitoína*, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico.
	Anticoagulantes Fenindiona*, warfarim.
	Diuréticos Tiazídicos*, furosemida, triantereno, clortalidona.
	Imunossupressores Azatioprina, ciclosporina.
	Miscelânea Alopurinol*, cimetidina*, ranitidina, omeprazol, captopril, clofibrato, anfetamina, mesalazina (5-ASA), indinavir, p-aminossalilato.
Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) derivados do ácido propiônico* (fenoprofeno, ibuprofeno, naproxeno), tolmetin, zomepirac,	* Os mais envolvidos na NIA.

A nefrite intersticial pode surgir logo na primeira semana de uso dos AINEs, mas geralmente o “período de incubação” necessita de meses a anos. A maioria dos pacientes responde bem à suspensão do medicamento.

As demais formas de agressão renal pelos AINEs, que não a NIA, serão descritas no capítulo 3.

3.1.4 - Fármacos Antituberculose

Dos tuberculostáticos, a **rifampicina** é a que mais provoca NIA. A gravidade do processo tende a ser maior no tratamento irregular, onde existe má adesão terapêutica. A suspensão do fármaco costuma ser seguida pela recuperação completa da função renal.

3.1.5 - Alopurinol

A NIA associada ao alopurinol costuma se desenvolver num período um pouco mais longo, geralmente após três semanas de uso, mas se caracteriza pelos mesmos sinais clínicos/laboratoriais comuns a todas as formas de NIA fármaco-induzida, ou seja, surgimento de insuficiência renal associada a febre, dor lombar, *rash*, eosinofilia e eosinofília. Curiosamente, cerca de 65% dos indivíduos com NIA pelo uso de alopurinol também apresentam **hepatite aguda**, com elevação acentuada (20x ou mais) das aminotransferases. O tratamento deve ser feito com suspensão da droga e medidas de suporte.

3.2- NIA associada às Infecções

A *pielonefrite bacteriana* é uma causa clássica de NIA, causada por infecção direta do parênquima renal (o infiltrado intersticial, neste caso, é de polimorfonucleares). Exceto nos casos de sepse grave, infecção em rim único, obstrução urinária e/ou necrose de papila, não se espera o surgimento de insuficiência renal aguda na NIA da pielonefrite bacteriana... Outras condições infecciosas podem afetar os rins por mecanismos indiretos, frequentemente ligados à imunidade contra o agente infeccioso. Tais infecções podem ter origem bacteriana, viral ou parasitária, e o infiltrado intersticial inflamatório se faz à custa de mononucleares. A insuficiência renal associada à NIA das doenças infecciosas sistêmicas geralmente é leve e responde bem ao tratamento da condição primária.

3.3- NIA associada a Doenças Sistêmicas

Algumas doenças sistêmicas podem justificar o desenvolvimento de nefrite intersticial aguda, como o lúpus eritematoso sistêmico, a granulomatose de Wegener, a sarcoidose e a rejeição ao transplante renal. Vários são os mecanismos de lesão do interstício renal em vigência de cada uma destas condições e, obviamente, variam em função do tipo de doença envolvida. Na maior parte das vezes, entretanto, o processo de lesão tecidual se relaciona a fenômenos imunológicos e/ou à formação de granulomas no parênquima renal.

3.4- NIA Idiopática

Em alguns pacientes com NIA não se pode identificar uma causa específica, apesar de várias evidências sugerirem a participação de mecanismos imunológicos. Em alguns casos podemos encontrar *anticorpos antimembrana basal tubular*. Uma forma idiopática especial de NIA é a síndrome TINU (*TubuloIntersticial Nephritis and Uveitis*), caracterizada pela associação de nefrite intersticial aguda e uveíte. Os pacientes com esta síndrome são em geral adolescentes do sexo feminino, que se apresentam com sintomas constitucionais associados a disfunção tubular, insuficiência renal e uveíte. A biópsia renal revela apenas infiltrado intersticial e certo grau de fibrose. O tratamento costuma ser feito com corticoides.

4- EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

Retirado o agente causador da NIA, a tendência é a resolução espontânea do quadro. Entretanto, dependendo da duração do episódio agudo, pode haver evolução para insuficiência renal crônica residual, pelo desenvolvimento de fibrose intersticial irreversível. Esta é a regra quando o fator desencadeante não é prontamente identificado e eliminado, e o quadro evolui para rins em estado terminal. No caso da forma idiopática, metade experimenta resolução espontânea, enquanto a outra metade evolui com lesão renal crônica.

Corticoides (prednisona 1 mg/kg/dia) podem ser empregados no paciente que não melhora após a eliminação do agente suspeito. Lembre-se que esta situação também indica a realização de biópsia renal... A ausência de resposta ao corticoide autoriza o uso de ciclofosfamida (1-2 mg/kg/dia). Em casos onde se demonstra a participação de anticorpos antimembrana basal tubular, a plasmaférese pode ser útil.

VI – NEFROPATIAS TUBULOINTERSTICIAIS CRÔNICAS

O grupo das nefropatias tubulointersticiais crônicas (NIC) é caracterizado pela fibrose do interstício renal, com atrofia e perda dos túbulos. Muitas vezes existe um infiltrado intersticial difuso composto por leucócitos mononucleares, que poupa os glomérulos. No entanto, em estágios avançados de NIC, os glomérulos acabam sendo envolvidos pelo processo patológico, tornando-se escleróticos (a evolução se faz na seguinte linha temporal: esclerose periglomerular, glomeruloesclerose segmentar e glomeruloesclerose global).

1- ETIOLOGIA

A NIC pode resultar da persistência ou progressão das várias formas de NIA, ou mesmo

desenvolver-se sem uma fase precedente identificável de lesão aguda. *Nesta última possibilidade, a obstrução crônica das vias urinárias (nefropatia obstrutiva), incluindo o refluxo vesicoureteral, é responsável pela maior parte dos casos.*

As nefrotoxinas são também importantes causas de NIC e serão discutidas individualmente no capítulo III. A nefropatia por analgésicos e chumbo (saturnismo) são os principais exemplos. A infecção direta do parênquima renal, quando persistente, é outra possível causa de nefrite intersticial crônica, seja na forma de pielonefrite crônica ou recorrente, seja por tuberculose renal.

Muitas doenças sistêmicas específicas podem sabidamente se associar à NIC, como distúrbios autoimunes tipo lúpus eritematoso, crioglobulinemia e síndrome de Sjögren; neoplasias, como mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia e linfoma; e condições diversas, como anemia falciforme, amiloidose, rejeição de transplante e doença renal policística... Não podemos nos esquecer ainda da nefrocalcinose e da nefropatia hipocalêmica. A **Tabela 9** reúne as principais causas de NIC.

2- QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Os pacientes que desenvolvem NIC ou se apresentam com sinais e sintomas que refletem a perda das funções tubulares, especialmente as de acidificação (acidose tubular renal) e concentração da urina (poliúria), ou então abrem o quadro apenas com retenção azotêmica. Como já dito, os distúrbios tubulares específicos, como a síndrome de Fanconi, não costumam ser observados em pacientes com nefrite aguda, mas são marcos importantes da forma crônica de lesão tubulointersticial. As manifestações alérgicas das nefrites fármaco-induzidas NÃO estão presentes.

Aqui estão os principais conceitos sobre as NICs:

- 1) *O desenvolvimento de **anemia** (normocítica normocrômica) costuma ser precoce em muitas situações, provavelmente pela destruição das células tubulares proximais responsáveis pela produção de eritropoetina.*
- 2) *A **acidose metabólica** pode se instalar já na fase inicial da nefropatia, devido à perda precoce da capacidade de produzir amônia (NH_3) pelas células tubulares proximais (a amônia é fundamental para eliminar o H^+ liberado diariamente no metabolismo corpóreo). Algum tipo específico de acidose tubular renal pode estar bem caracterizado nesse momento.*
- 3) *O comprometimento do néfron distal pode prejudicar o mecanismo de concentração urinária, levando à **poliúria** aquosa (diabetes insipidus nefrogênico). O paciente desenvolve insuficiência renal crônica poliúrica.*

- 4) *Apesar de não ser tão comum como nas glomerulopatias, a **hipertensão arterial** é encontrada em metade dos casos de NIC, podendo ocorrer mesmo antes da elevação das escórias nitrogenadas. A pielonefrite crônica, por exemplo, é uma importante causa de HAS em crianças e adolescentes.*

Assim como na NIA, o sedimento urinário da NIC pode revelar *hematúria não dismórfica, proteinúria subnefrótica e piúria*; entretanto, ao contrário da NIA fármaco-induzida, não há eosinófilos na urina. O restante dos exames complementares reflete, na maioria das vezes, a doença de base.

Tab. 9: Causas de NIC.

1- PERSISTÊNCIA OU PROGRESSÃO DE NIA
2- NEFROPATIA OBSTRUTIVA
Tumores, Cálculos, Obstrução extrínseca
Bexiga Neurogênica
Refluxo Vesicoureteral
3- INFECÇÃO CRÔNICA DOS RINS
Pielonefrite Bacteriana Crônica ou Recorrente
Pielonefrite Xantogranulomatosa
Tuberculose Renal
4- DISTÚRBIOS IMUNOLÓGICOS
Síndrome de Sjögren
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Sarcoidose
Rejeição de Transplante
5- DISTÚRBIOS HEMATOLÓGICOS
Mieloma Múltiplo e outras gamopatias
Anemia Falciforme
Linfoma, leucemia
Crioglobulinemia
6- NEFROTOXINAS
Medicamentos
Analgésicos
Ciclosporina
Nitrosoureas
Metais Pesados
Chumbo (saturnismo)
Cobre (doença de Wilson)
Outros: Mercúrio, Lítio, Cádmiio
Substâncias Endógenas
Hipercalemia (nefrocalcinose)
Hipocalemia
Cistinose
Hiperoxalúria
Hiperuricemia
7- DOENÇAS CÍSTICAS HEREDITÁRIAS
Doença Renal Policística
Doença Cística Medular
8- DOENÇAS DIVERSAS
Amiloidose
Nefrite Actínica
Nefrite Idiopática

3- ALGUMAS FORMAS ESPECÍFICAS DE NIC

3.1- Nefropatia Analgésica

O uso prolongado e em larga escala de COMBINAÇÕES de analgésicos, em particular fenacetina com aspirina, resulta numa forma de nefrite intersticial crônica que com frequência se acompanha de necrose de papila! Por este motivo, tais combinações atualmente foram banidas da prática médica, e aquela que é considerada a principal droga responsável (a fenacetina) passou a ser muito pouco utilizada... Vale dizer que algumas evidências sugerem a existência do mesmo tipo de nefrotoxicidade com o uso de paracetamol (um derivado da fenacetina) associado à aspirina ou mesmo a outros AINEs – estudos pequenos também apontaram uma possível nefrotoxicidade do paracetamol em monoterapia quando em uso muito prolongado.

O conceito fundamental é que a nefropatia por analgésicos só está bem estabelecida para o uso de **misturas** de fenacetina com outras drogas. A explicação é que ocorre uma potencialização do efeito nefrotóxico da fenacetina pelos outros analgésicos... *A metabolização da fenacetina no endotélio dos vasos retos libera uma substância de alta toxicidade celular. Este metabólito seria normalmente inativado pelo glutathione, mas o salicilato (aspirina) depleta os estoques celulares de glutathione, permitindo o acúmulo daquela substância tóxica!*

Os pequenos vasos medulares (vasos retos) são o alvo prioritário. Ocorre lesão endotelial e obliteração de seu lúmen, gerando isquemia medular progressiva, o que desencadeia nefrite intersticial crônica e evolução para necrose cumulativa de múltiplas papilas renais.

Clinicamente, os pacientes com nefropatia analgésica se apresentam com graus variáveis de insuficiência renal, associada a poliúria (por dificuldade de concentração da urina), piúria estéril, hipertensão arterial sistêmica e anemia, esta última resultante tanto da redução da síntese de eritropoetina quanto de possíveis sangramentos gastrointestinais (favorecidos pelo uso de aspirina, que nada mais é do que um AINE).

O aspecto radiológico da nefropatia analgésica é muito sugestivo do diagnóstico... Os rins apresentam tamanho reduzido, com contornos irregulares e “indentados” (lobulados). **A necrose das papilas renais é característica**, e em exames de imagem como a tomografia computadorizada (sem contraste) as papilas apresentam múltiplos focos de calcificação.

Além do risco de desenvolvimento de nefropatia, os indivíduos que fazem uso crônico e exagerado de analgésicos também estão sob risco aumentado de carcinoma urotelial (ex.: Ca de bexiga e de pelve renal) – os metabólitos tóxicos da fenacetina também podem lesar as células do epitélio de transição.

3.2- Nefropatia Obstrutiva

A obstrução do trato urinário, seja parcial ou completa, pode ser responsável pelo desenvolvimento de uma série de anormalidades no tecido renal, tanto do sistema tubulointersticial quanto dos glomérulos.

Nas primeiras 12-24h após a instalação do processo obstrutivo ocorre aumento do fluxo sanguíneo renal, o que aumenta a TFG. Todavia, se a obstrução não for resolvida, o desequilíbrio de forças no interior do néfron (aumento da pressão do fluido intratubular, em contraposição à pressão hidrostática do glomérulo) acabará por reduzir a TFG... Neste momento, paralelamente à redução da formação do filtrado glomerular, o parênquima renal passa a sofrer infiltração por leucócitos mononucleares, iniciando um quadro de *nefrite intersticial*. Os túbulos são afetados, e os pacientes desenvolvem uma série de anormalidades dos processos de reabsorção de água e eletrólitos. *Mas de que forma a obstrução do trato urinário promove todas essas alterações?*

Na verdade, a maior pressão dentro dos túbulos renais faz com que suas células liberem fatores quimiotáticos que atraem leucócitos mononucleares. Resolvida a obstrução, a infiltração intersticial se desfaz; caso contrário, pode haver evolução para fibrose, tanto intersticial quanto glomerular, com lesão permanente do tecido renal.

3.3- Nefropatia Hipercalemică

O excesso de cálcio pode levar a uma condição chamada **nefrocalcínose**, a qual traduz a existência de depósitos homogêneos deste eletrólito no tecido renal. A nefrocalcínose afeta especialmente os espaços que circundam os túbulos distais e ductos coletores, e pode deflagrar o processo de infiltração por leucócitos mononucleares, com subsequente necrose tubular. A nefrocalcínose é encontrada mais frequentemente em associação às seguintes condições: *sarcoidose, intoxicação pela vitamina D, neoplasias ósseas, mieloma múltiplo e acidose tubular renal distal tipo I*. O tratamento deve ser direcionado para a doença de base, especialmente no que diz respeito às medidas para redução da calcemia. A hipercalemia também pode reduzir a formação do filtrado glomerular por fenômenos de vasoconstricção renal.

3.4- Nefropatia Hipocalêmica

Os pacientes que desenvolvem estados crônicos de hipocalcemia estão também sob risco, apesar de pequeno, de nefrite intersticial crônica. Normalmente surgem, naqueles que desenvolvem a lesão, além de todos os achados histopatológicos característicos (comuns a todas as condições deste grupo), alterações **vacuoladas** nos túbulos contorcidos proximais de composição desconhecida. A nefrite intersticial geralmente é acompanhada por insuficiência renal progressiva. A correção da hipocalcemia pode evitar a progressão da doença e reverter o quadro nas fases mais precoces.

3.5- Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica, de origem desconhecida, que incide na faixa etária dos 20 aos 40 anos. Clinicamente, pode até se apresentar de forma aguda, nas síndromes de Löefgren e Heerfordt (maiores detalhes no vol. II de Pneumo), mas o curso que realmente caracteriza seu aparecimento é insidioso, comprometendo classicamente os pulmões. Como os granulomas disseminados podem hidroxilar a vitamina D em sua forma ativa, é comum na sarcoidose o desenvolvimento de hipercalcemia. Na maior parte das vezes, o envolvimento renal está relacionado à hipercalcemia-hipercalcúria, seja na forma de **nefrocalcinose**, seja pelo desenvolvimento de **nefrolitíase**. Também é possível o achado de granulomas no parênquima renal, num quadro de *nefrite intersticial granulomatosa*, que pode ser intensa e evoluir para fibrose. O tratamento com corticoides em geral determina uma involução dramática dos granulomas do tecido renal, melhorando também o estado de hipercalcemia.

3.6- Nefrite Actínica

A nefrite provocada por radiação é dose-dependente, acometendo a maioria dos pacientes expostos a mais de 23.000 rad. Existem diversas formas de apresentação clínica deste tipo de lesão renal, todas descritas na **Tabela 10**.

3.7- Nefropatia Crônica por Ácido Úrico

É bastante conhecida a associação de hiperuricemia e gota à existência de nefropatia – tanto uma lesão renal específica pode determinar o surgimento de hiperuricemia secundária e gota, como a hiperuricemia primária de um paciente com gota pode justificar o comprometimento

de seus rins. Na primeira situação, encontram-se especialmente as lesões tubulointersticiais, como intoxicação pelo chumbo, doença cística da medula renal, amiloidose, uropatia obstrutiva e uma variedade de nefropatias hereditárias, todas caracterizadas pela redução significativa da capacidade de secreção de ácido úrico pelo túbulo proximal.

O ácido úrico, em excesso na circulação, ultrapassa a barreira glomerular e acaba se precipitando no sistema tubular sob a forma de cristais, especialmente em contato com o baixo pH dos túbulos distais. A partir de então, três eventos patológicos clássicos da nefropatia gotosa podem acontecer: (1) lesão intersticial com formação de microtofios; (2) formação de cristais tubulares que podem determinar obstrução urinária intrarrenal e (3) nefrolitíase por cálculos de ácido úrico geralmente localizados na pelve renal (**Quadro 1**).

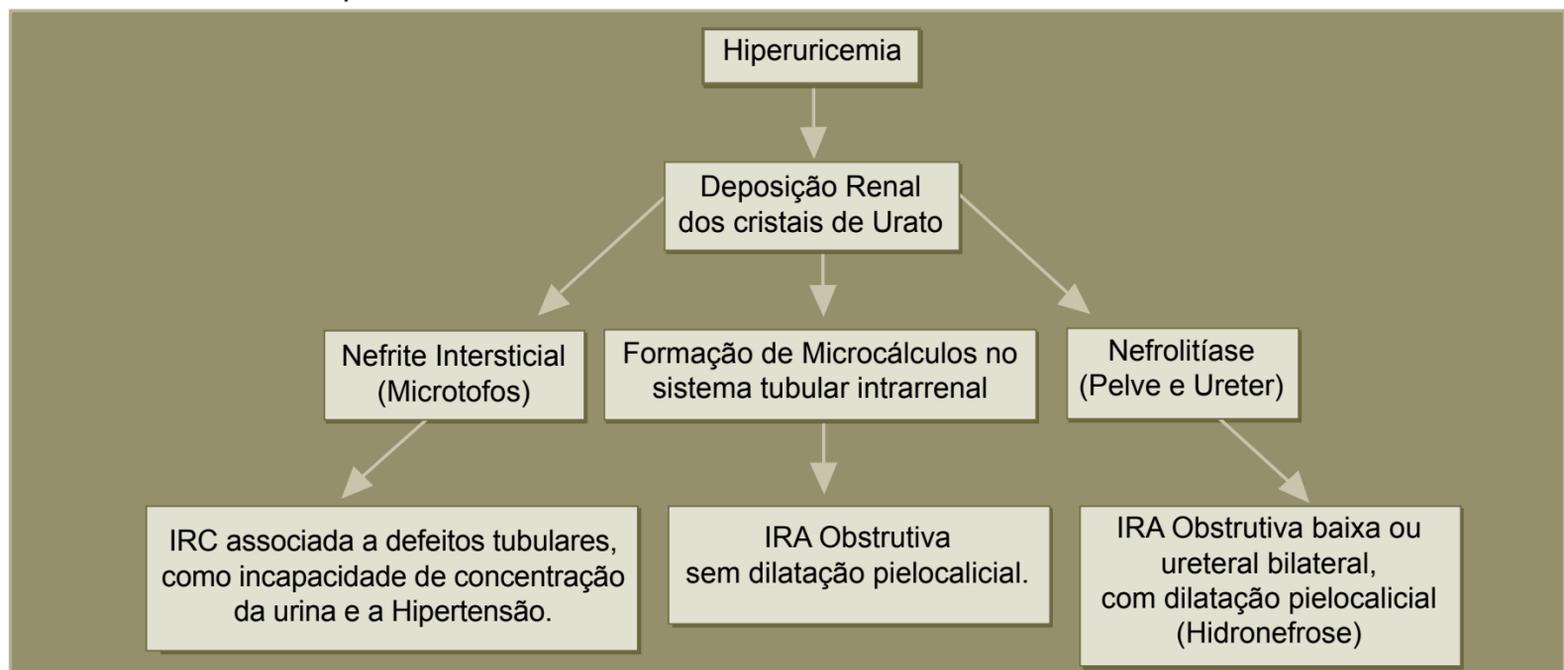
A formação de microtofios no parênquima renal origina uma nefrite intersticial crônica que se caracteriza pelo surgimento de insuficiência renal associada a defeitos tubulares, como a incapacidade de concentração da urina. Além disso, esta forma de lesão está fortemente relacionada ao desenvolvimento de *hipertensão arterial sistêmica*, que acaba contribuindo para a deterioração da função renal. A insuficiência renal originada pelos outros dois mecanismos de lesão é do tipo obstrutiva, sendo que, no caso dos microcálculos tubulares, não há dilatação pielocalicial.

O tratamento se baseia no uso de *alopurinol* (100-300 mg/dia), visando reduzir a produção de ácido úrico. Não existe nenhuma evidência de que a hiperuricemia isolada sem a doença gota (hiperuricemia assintomática) tenha algum efeito deletério sobre a função renal, a menos que seja significativa (níveis séricos > 15 mg/dl).

Tab. 10: Formas de lesão renal por radiação.

	INÍCIO DOS SINTOMAS	APRESENTAÇÃO
AGUDA	Dentro do primeiro ano da exposição	Anemia, edema e hipertensão
CRÔNICA	Insidioso, após o primeiro ano da exposição	Insuficiência renal, hipertensão e proteinúria
	Anos após a exposição	Hipertensão arterial sem insuficiência renal
	Variável	Proteinúria Isolada

Quadro 1: Lesão renal pelo ácido úrico.



VII – NECROSE DE PAPILA RENAL

A necrose de papila renal, também conhecida como “papilite necrosante”, pode ser encarada como uma complicação de algumas doenças sistêmicas (Tabelas 11 e 12) que determinam lesão do parênquima renal, com comprometimento isquêmico grave da região medular. Já vimos que a medula renal tem uma vascularização muito escassa, e que o “ponto terminal” do suprimento sanguíneo se localiza exatamente nas extremidades das papilas – qualquer alteração no sentido da redução do fluxo sanguíneo renal, as papilas são as primeiras regiões a sofrer.

Tab. 11: Principais causas de Necrose de Papila.

1- Nefropatia por Analgésicos
2- Anemia Falciforme
3- Pielonefrite
4- <i>Diabetes Mellitus</i>
5- Nefropatia Obstrutiva

Tab. 12: Causas esporádicas de Necrose de Papila.

Trombose de veia renal
Uso de contraste venoso
Choque
Vasculite
Rejeição de Transplante
Glomerulonefrite rapidamente progressiva
Amiloidose
Granulomatose de Wegener
Pancreatite
Cirrose
Crioglobulinemia

Em geral, a lesão de base é uma nefrite tubulointersticial. Apesar de ser descrita em crianças, a NP incide principalmente em indivíduos acima de 50 anos, exceção feita quando aparece como complicação da anemia falciforme. Em 2/3 dos casos, é bilateral.

Os conceitos de pielonefrite e necrose de papila estão bastante interligados. A urinocultura é positiva em 3/4 dos casos. Na verdade, a infecção do parênquima renal, como já visto, é uma forma clássica de nefrite intersticial, e pode determinar necrose de papila. A pielonefrite tem sido relatada como causa ou efeito de necrose de papila, presente em até 65 a 100% dos casos. A incidência de necrose de papila nos pacientes que desenvolvem pielonefrite é de cerca de 2%, mas obviamente este risco sofre influência da intensidade do processo infeccioso e da existência de condições predisponentes, como obstrução ou diabetes.

A NP pode ser classificada em função da localização do processo necrótico em: (1) forma medular (ou parcial), na qual focos de necrose ocorrem nas partes mais profundas da papila, preservando seu fórnice e ponta; e (2) forma papilar (ou total), na qual os fórnices caliceanos e a papila inteira estão destruídos.

Após a necrose, a papila lesada tem três caminhos a seguir: (1) descamar e ser eliminada na urina; (2) permanecer no local e ser reabsorvida, deixando uma cavidade em seu lugar; e (3) permanecer no local e sofrer calcificação, servindo de nicho para o desenvolvimento de nefrolitíase. A formação de cavidades é mais frequente na forma medular de necrose, enquanto a descamação e a calcificação são mais comuns na forma papilar.

A permanência de tecido necrótico nos rins serve como fator de risco para infecção, especialmente se também existir obstrução ao fluxo urinário.

As manifestações clínicas ficam obviamente na dependência do número de papilas envolvidas e do grau de necrose de cada uma. Mais de 2/3 dos pacientes experimentam o surgimento súbito de febre com calafrios, muitas vezes acompanhados de cólica renal, resultantes da passagem intempestiva de uma papila necrosada (descamada) através de um ureter.

Metade dos pacientes desenvolve dor lombar e disúria, enquanto menos de 10% manifesta oligúria. O surgimento de anúria deve levantar a possibilidade de descamação papilar com obstrução pélvico-ureteral bilateral. *Hematúria microscópica* costuma aparecer em quase 40% dos casos, enquanto a **hematúria macroscópica** (achado clássico) é vista em até 20%. Já foram relatados casos de hematúria grave, obrigando a realização de nefrectomia.

Mais da metade dos pacientes mostra leucocitose e uma típica incapacidade para concentração da urina. Entretanto, a anormalidade laboratorial mais frequente (80%) nos pacientes com NP é a proteinúria, que em geral se estabelece na faixa subnefrótica.

É esperado certo grau de retenção azotêmica, mas só haverá insuficiência renal clinicamente manifesta se muitas papilas forem gravemente envolvidas, em ambos os rins.

Eventualmente, o paciente consegue identificar (e até guardar) o tecido papilar necrótico, recolhendo-o da urina. Apesar de pouco comum, se esse fato acontecer, o diagnóstico estará terminantemente selado. *Assim, em vigência de suspeita clínica, durante ou logo após um episódio agudo, deve-se orientar o paciente para que passe a urinar através de uma gaze ou pano limpo, na tentativa de resgatar fragmentos papilares, que devem ser enviados para estudo microscópico.*

O método complementar mais indicado para o diagnóstico é a **urografia excretora**, embora as alterações radiológicas só possam ser visualizadas quando as papilas necróticas tiverem “encolhido”. O diagnóstico será claro se o contraste preencher uma região típica, separando a papila necrosada do tecido normal remanescente, de modo a formar as famosas “sombras em anel” (*ring shadows*) (FIGURA 5). A ultrassonografia é de pouca utilidade para a investigação diagnóstica.

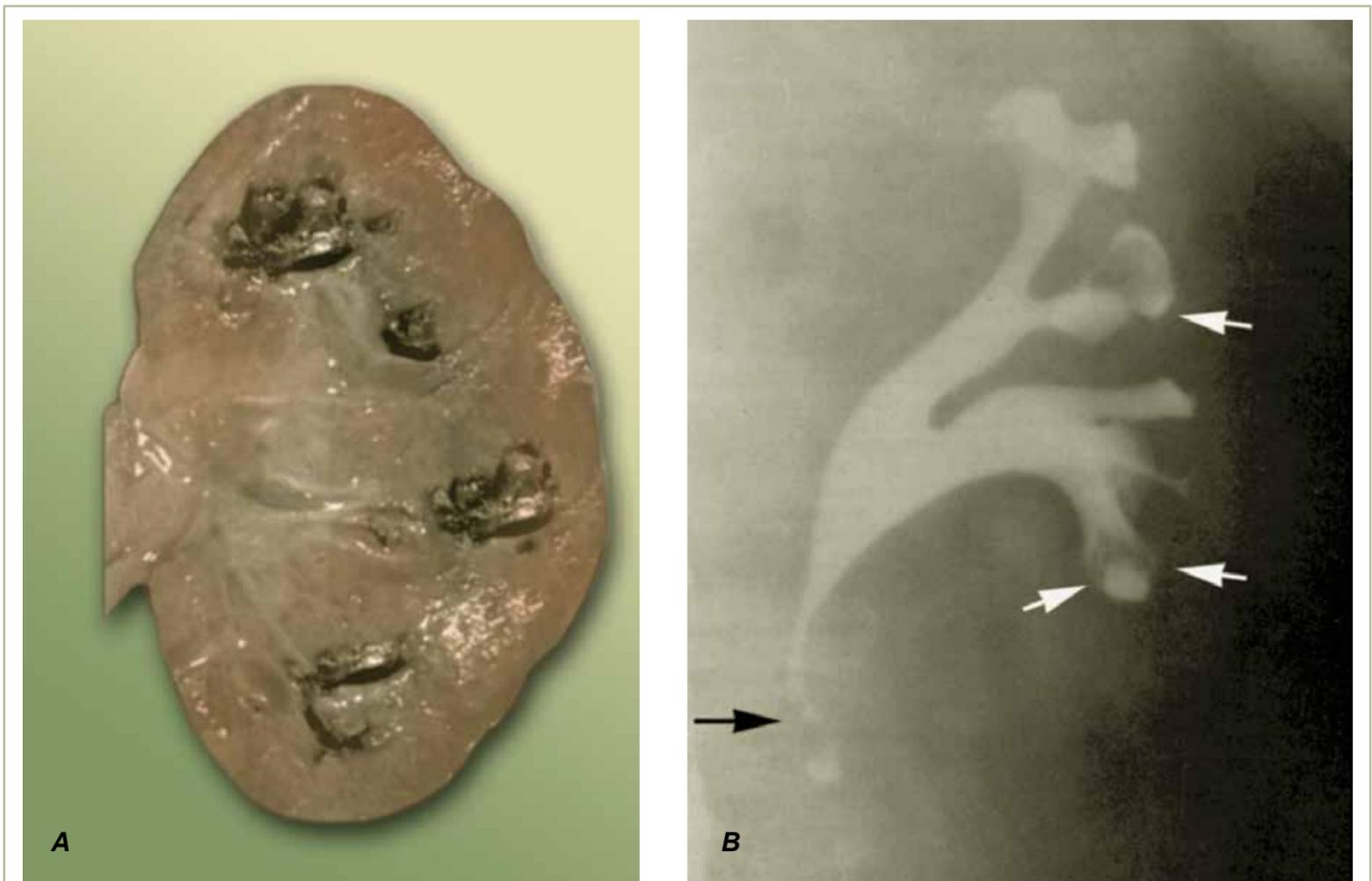


Fig. 5: Necrose de papila na nefropatia analgésica – **A)** Peça anatômica; **B)** Urografia excretora: perceber as falhas de enchimento nos cálices (ring shadows) e até no ureter, correspondentes a descamação e progressão de papilas necróticas.

Existem três formas evolutivas principais da NP:

- (1) Desenvolver um curso fulminante, com necrose difusa bilateral, septicemia e insuficiência renal.
- (2) Assumir um curso insidioso, experimentando episódios sintomáticos recorrentes, de intensidade variável, por meses ou anos.
- (3) Desenvolver necrose de papila completamente assintomática, descoberta por acaso após urografia excretora (realizada por outro motivo) ou mesmo através de necropsia.

A infecção parece ser o fator que mais influencia o prognóstico da NP, mais que o desenvol-

vimento de insuficiência renal. A maioria dos pacientes que experimenta uma evolução desfavorável sucumbirá a episódios agudos de infecção e sepse, antes do desenvolvimento de insuficiência renal.

O tratamento deve visar a identificação e eliminação de causas ou fatores contribuintes, como uso de analgésicos, fármacos nefrotóxicos e obstrução urinária, **e ser direcionado para o controle de qualquer infecção do trato urinário.** Casos graves e refratários ao tratamento conservador podem necessitar de nefrectomia de urgência – não devemos esquecer, no entanto, que a necrose de papila costuma ser bilateral...

QUADRO DE CONCEITOS III

Quando suspeitar de necrose de papila?	Em um paciente com doença de risco (Tabela 11) que apareça súbita e inexplicavelmente com febre e cólica renal associada à hematúria e à proteinúria.
Quais são os diagnósticos a serem excluídos?	Pielonefrite e nefrolitíase.
Existe alguma relação direta com pielonefrite?	Sim: (1) A urinocultura é positiva em 3/4 dos casos. (2) Muitos consideram a NP como uma forma localizada de pielonefrite. (3) Quem tem NP, muito provavelmente tem ou terá infecção urinária (como causa ou consequência).
Qual é o melhor exame complementar para o diagnóstico?	Urografia excretora.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Howard, SC, Jones, DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-54.
3. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.

6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2016.
7. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3ª ed. São Paulo: Manole, 2014.
8. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of Tumour Lysis Syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578.
9. Bosch, X, Poch, E. Current Concepts: Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. In: *N Engl J Med*, 2009. 361:1.
10. Abuelo, JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007; 357:797.
11. Kakoki, M, McGarrah, RW, Kim, HS, Smithies, O. Bradykinin B1 and B2 receptors both have protective roles in renal ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:7576.
12. Lai, LW, Yong, KC, Igarashi, S, Lien, YH. A sphingosine-1-phosphate type 1 receptor agonist inhibits the early T-cell transient following renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2007; 71:1223.
13. Li, L, Huang, L, Sung, SS, et al. NKT Cell Activation Mediates Neutrophil IFN- γ Production and Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Immunol* 2007; 178:5899.
14. Jo, SK, Rosner, MH, Okusa, MD. Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clinical JASN* 2007 doi: 10.2215/CJN.03280906. [In press.].
15. Onorati, F, Presta, P, Fuiano, G, et al. A randomized trial of pulsatile perfusion using an intra-aortic balloon pump versus nonpulsatile perfusion on short-term changes in kidney function during cardiopulmonary by-pass during myocardial reperfusion. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:229.
16. Bagshaw, SM, Uchino, S, Bellomo, R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:431.
17. Recio-Mayoral, A, Chaparro, M, Prado, B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1283.
18. Briguori, C, Airoldi, F, D'Andrea, D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115:1211.
19. Onbasili, AO, Yenicirglu, Y, Agaoglu, P, et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93:698.
20. Li, Y, Wen, X, Spataro, BC, et al. Hepatocyte growth factor is a downstream effector that mediates the antifibrotic action of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:54.
21. Thuman JM. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin Immunol* 2006 [In press].
22. Li, L, Okusa, MD. Blocking the immune response in ischemic acute kidney injury: the role of adenosine 2A agonists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:432.
23. Day, YJ, Huang, L, Ye, H, et al. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: the role of CD4+ T cells and IFN-gamma. *J Immunol* 2006; 176:3108.
24. Savransky, V, Molls, RR, Burne-Taney, M, et al. Role of the T-cell receptor in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2006; 69:233.
25. Rosner, MH, Okusa, MD. Acute renal failure associated with cardiopulmonary by-pass surgery. *Clin J Amer Soc Nephrol* 2006; 1:19.
26. Isnard Bagnis, C, Du Montcel, ST, Fonfrede, M, et al. Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006; 103:131.
27. Pannu, N, Wiebe, N, Tonelli, M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295:2765.
28. Kian, K, Wyatt, C, Schon, D, et al. Safety of low-dose radiocontrast for interventional AV fistula salvage in stage 4 chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2006; 69:1444.
29. McCullough, PA, Bertrand, ME, Brinker, JA, Stacul, F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:692.
30. Jo, SH, Youn, TJ, Koo, BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:924.
31. Barrett, BJ, Katzberg, RW, Thomsen, HS, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Computed Tomography: A Double-Blind Comparison of Iodixanol and Iopamidol. *Invest Radiol* 2006; 41:815.
32. Feldkamp, T, Baumgart, D, Elsner, M, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006; 66:322.
33. Shaw, DR, Kessel, DO. The current status of the use of carbon dioxide in diagnostic and interventional angiographic procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:323.
34. Dussol, B, Morange, S, Loundoun, A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2120.
35. Coyle, LC, Rodriguez, A, Jeschke, RE, et al. Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J* 2006; 151:1039.
36. Marenzi, G, Assanelli, E, Marana, I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354:2773.
37. Marenzi, G, Lauri, G, Campodonico, J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155.
38. Klarenbach, SW, Pannu, N, Tonelli, MA, Manns, BJ. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med* 2006; 34:1044.
39. Cruz, DN, Perazella, MA, Bellomo, R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:361.
40. Ergun, I, Keven, K, Uruc, I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:697.
41. Huber, W, Eckel, F, Hennig, M, et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006; 239:793.
42. Teirstein, PS, Price, MJ, Mathur, VS, et al. Differential effects between intravenous and targeted renal delivery of fenoldopam on renal function and blood pressure in patients under-

- going cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2006; 97:1076.
43. Liangos, O, Wald, R, O'Bell, J, et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:43.
44. Wagener, G, Jan, M, Kim, M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 105:485.
45. Zhou, H, Hewitt, SM, Yuen, PS, Star, RA. Acute kidney injury biomarkers - Needs, present, status, and future promise. *NephSAP* 2006; 5:63.
46. Uchino, S, Kellum, JA, Bellomo, R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813.
47. Herget-Rosenthal, S. One step forward in the early detection of acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:1205.
48. Mishra, J, Dent, C, Tarabishi, R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365:1231.
49. Mori, K, Lee, HT, Rapoport, D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005; 115:610.
50. Letavernier, E, Perez, J, Joye, E, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta exerts a strong protection from ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2395.
51. Leemans, JC, Stokman, G, Claessen, N, et al. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005; 115:2894.
-
- 



Cap. 2

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

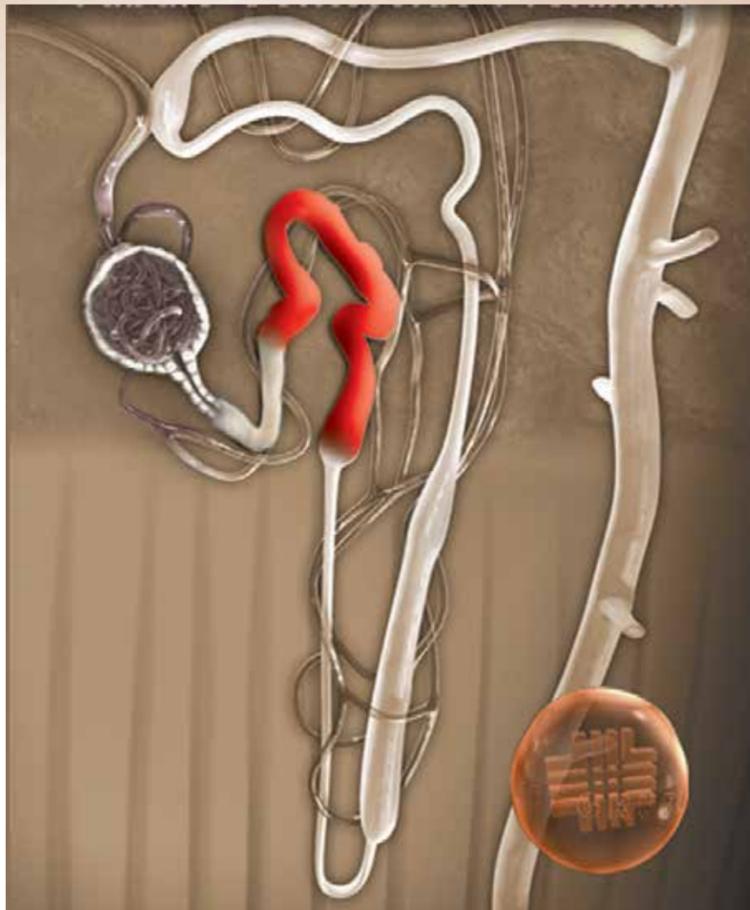
PARTE II: DISTÚRBIOS TUBULARES ESPECÍFICOS

DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

(PARTE II: DISTÚRBIOS TUBULARES ESPECÍFICOS)

I – DISTÚRBIOS DO NÉFRON PROXIMAL

**Glicosúria Renal - Aminoacidúria Renal - Fosfatúria
ATR Tipo II - Síndrome de Fanconi**



O néfron proximal é responsável pela reabsorção de 2/3 do filtrado que deixa os glomérulos, o que inclui praticamente a totalidade dos aminoácidos, glicose, fosfato e bicarbonato. A detecção de um ou mais desses solutos na urina, em quantidades significativas, pode indicar um distúrbio reabsortivo desse segmento tubular.

1 - GLICOSÚRIA RENAL

Em condições normais, o Túbulo Contorcido Proximal (TCP) reabsorve toda a glicose que chega do filtrado glomerular, tornando seus valores urinários quase indetectáveis. Nas condições em que o aporte de glicose ao TCP aumenta muito, como no *diabetes mellitus*, os mecanismos responsáveis pela reabsorção desta substância podem “saturar”, e os pacientes desenvolvem glicosúria. Esse fato ocorre geralmente quando a glicemia está acima de 180-200 mg/dl (“limiar de glicose”).

A glicosúria renal, entretanto, é uma condição primária do TCP, quando este se mostra incapaz de realizar a reabsorção da glicose filtrada pelos glomérulos, independente da quantidade filtrada, dando origem à **glicosúria na ausência de hiperglicemia**. É uma condição geralmente herdada, mas pode ser, em poucos casos, adquirida. Independente da origem, a glicosúria renal é, por definição, completamente assintomática, e os indivíduos afetados não apresentam poliúria ou polidipsia e tampouco hipoglicemia. Não há tratamento específico.

2 - AMINOACIDÚRIA RENAL

As aminoacidúrias são distúrbios hereditários dos néfrons proximais, que os tornam incapazes de reabsorver de forma adequada um aminoácido específico, ou mesmo um grupo de aminoácidos – o resultado é a presença excessiva desta substância na urina, na ausência de hiperaminoacidemia.

Existem cinco importantes carreadores luminiais para reabsorção, cada qual responsável pelo transporte de um grupo específico de aminoácidos. A **Tabela 1** reúne os principais grupos de aminoácidos. Dessa forma, a disfunção hereditária de um dos carreadores acaba resultando na perda urinária de todo um grupo de aminoácidos, como a cistinúria (aminoacidúria básica) e a doença de Hartnup (aminoacidúria neutra).

Alguns carreadores que transportam os aminoácidos no néfron proximal também existem no trato gastrointestinal, e são responsáveis pela absorção destas substâncias. Assim, muitas vezes a deficiência de reabsorção de um grupo de aminoácidos no néfron proximal (aminoacidúria renal) também é acompanhada pela má absorção intestinal deste mesmo grupo em questão. Apesar disso, como o intestino pode normalmente absorver os dímeros de aminoácidos (dipeptídeos), são raros os problemas de nutrição. Para o diagnóstico de aminoacidúria, inicialmente deve ser excluído um elevado nível plasmático de aminoácidos, que resultaria em um estado de hiperaminoacidúria “apropriada”.

Tab. 1: Principais grupos de aminoácidos.

AMINOÁCIDOS ÁCIDOS	glutâmico, aspártico
AMINOÁCIDOS BÁSICOS	cistina, lisina, arginina, ornitina
AMINOÁCIDOS NEUTROS	alanina, serina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptofano.
BETA-AMINOÁCIDOS	beta-alanina, taurina, beta-aminoisobutírico
AMINOÁCIDOS AMINOGLICINA	glicina, prolina, hidroxiprolina

2.1 - Cistinúria (Aminoacidúria Básica)

A cistinúria é uma condição patológica que se caracteriza pela perda urinária não só de cistina, mas de todos os aminoácidos básicos – a cistinúria é a aminoacidúria básica.

As perdas urinárias da lisina, ornitina e arginina são virtualmente assintomáticas; entretanto, no caso da cistina, em função da sua menor

solubilidade, pode haver precipitação renal e **formação de cálculos**. A cistinúria pode ser responsabilizada por até **2%** de todos os cálculos urinários. Os cálculos de cistina são amarelados, radiopacos e tanto podem tomar dimensões coraliformes como servirem de “nicho” para implantação de cálculos de oxalato de cálcio. O diagnóstico de cistinúria deve ser suspeitado em qualquer paciente que desenvolva nefrolitíase de repetição, mesmo quando a composição do cálculo for de oxalato de cálcio!

A suspeita pode vir pelo EAS, que evidencia os cristais hexagonais típicos, mas a confirmação só pode ser feita pela documentação direta da excreção total de cistina. Concentrações urinárias de cistina superiores a 18 mg por grama de creatinina selam o diagnóstico. O tratamento consiste na profilaxia da nefrolitíase, com medidas para evitar a precipitação de cistina: (1) aumento da ingesta hídrica; (2) **alcalinização da urina**, que aumenta sua solubilidade na urina; e (3) abstinência de metionina, seu precursor.

Quando as medidas conservadoras falham, está recomendada a **D-penicilamina**, que se liga à cistina num composto muito mais solúvel, fazendo a excreção de cistina aumentar sem precipitação. Infelizmente, a D-penicilamina tem muitos efeitos colaterais.

2.2 - Doença de Hartnup (Aminoacidúria Neutra)

A doença de Hartnup é um distúrbio hereditário do túbulo proximal, caracterizado pela incapacidade de reabsorção do grupo dos aminoácidos neutros, como tirosina, alanina, serina, leucina, isoleucina, valina, fenilalanina e triptofano. Da mesma forma que na cistinúria, a incapacidade de reabsorção tubular da doença de Hartnup também se associa a uma incapacidade de absorção intestinal – os mecanismos de transporte dos aminoácidos neutros são deficientes nos rins e no intestino.

O triptofano é um dos precursores da niacina (termo utilizado em referência ao ácido nicotínico e à nicotinamida). A deficiência de niacina, também conhecida como **vitamina B3**, é a causa da pelagra. *Assim, as características clínicas da doença de Hartnup são virtualmente idênticas às da pelagra*, embora sejam intermitentes e menos intensas: os sinais e sintomas se manifestam em “ataques”, caracterizados por um *rash* crostoso avermelhado, exacerbado pela exposição ao sol, e que pode se associar a ataxia cerebelar, distúrbios psiquiátricos e diarreia. Frequentemente, estes “ataques” se iniciam após inadequação dietética.

O diagnóstico pode ser confirmado por cromatografia da urina, e o tratamento deve ser realizado com suplementação de nicotinamida, que evita o desenvolvimento da pelagra e dos sintomas neurológicos.

3 - FOSFATÚRIA RENAL

A fosfatúria se dá pela incapacidade do túbulo proximal em reabsorver fosfato. A principal consequência é a hipofosfatemia crônica, que leva ao **raquitismo** (criança) ou **osteomalácia** (adulto). A principal síndrome relacionada à existência de fosfatúria é genética (hereditária), recebendo a denominação de **Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao X** (também conhecida como “raquitismo resistente à vitamina D”) – estes pacientes possuem elevados níveis séricos de um fator inibidor da reabsorção tubular de fosfato, denominado *fosfatona*. Provavelmente, este é o mesmo fator na gênese de outra síndrome, ainda mais rara, relacionada à fosfatúria: a *osteomalácia oncogênica*, que se associa a tumores mesenquimais altamente vascularizados.

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X costuma se manifestar em crianças do sexo masculino. A apresentação clínica é idêntica a do raquitismo clássico: retardo no crescimento, flacidez muscular e deformidades ósseas características (rosário raquítico, sulco diafragmático de Harrison, “peito de pombo”, escoliose torácica e alargamento das epífises). Laboratorialmente, existe fosfatúria e hipofosfatemia, mas a calcemia está normal. Os níveis séricos de calcitriol (1,25-vitamina D) estão normais ou discretamente baixos, apesar da hipofosfatemia... Isso denota que a produção renal de calcitriol também está prejudicada, já que este é produzido pelas células tubulares proximais. A deficiência relativa de calcitriol contribui para o raquitismo.

O tratamento deve ser feito com a reposição de **fosfato neutro** por via oral – 1 a 4 g/dia (dividido em quatro tomadas) – associado à reposição de **calcitriol** – 0,75 µg VO/dia. Se o fosfato for administrado sem o calcitriol, os níveis séricos de cálcio ionizado se reduzirão pelo efeito quelante, estimulando a produção de PTH, o que contribuirá para a lesão óssea. O calcitriol aumenta a absorção intestinal de cálcio e fosfato, evitando esse problema. Contudo, uma complicação poderá surgir como consequência da fosfatúria associada à hipercalcúria: o acúmulo de fosfato de cálcio no parênquima renal (nefrocalcinose).

4 - ACIDOSE TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO II)

O néfron proximal é responsável pela reabsorção de quase todo o bicarbonato filtrado pelo glomérulo, tendo um papel fundamental no equilíbrio acidobásico. A acidose tubular proximal (tipo II) se caracteriza por um defeito no néfron proximal em reabsorver o bicarbonato filtrado. Como o néfron distal normalmente reabsorve muito pouco bicarbonato, ele se perde na urina (bicarbonatúria).

À medida em que o bicarbonato vai sendo perdido na urina, desenvolve-se uma acidose metabó-

lica (queda dos níveis de bicarbonato no sangue < 22 mEq/l, propiciando a redução do pH).

O néfron proximal não deixa de reabsorver totalmente o bicarbonato, pois, neste caso, o paciente morreria rapidamente de acidose! Há uma queda *parcial* na reabsorção desta base. No rim normal, todo o bicarbonato filtrado é reabsorvido até uma concentração plasmática em torno de 28 mEq/l (“Limiar de Bicarbonato”). Na Acidose Tubular Renal (ATR) tipo II, este limiar cai para 15-20 mEq/l, o que significa que haverá bicarbonatúria (e, portanto, perda urinária de bicarbonato) até que os níveis plasmáticos se estabilizem entre 15-20 mEq/l (acidose metabólica).

Nas fases iniciais do processo patológico, a bicarbonatúria determina a formação de uma urina alcalina; porém, assim que se desenvolve a acidose metabólica, a perda urinária de bicarbonato cessa, justificando uma urina fisiologicamente ácida (como em qualquer acidose). Por essa razão, ao contrário do que se poderia esperar (em função da etiopatogenia), a urina da acidose tubular renal tipo II, quando plenamente desenvolvida, é ácida, pobre em bicarbonato.

O aporte excessivo de bicarbonato ao néfron distal acaba resultando na secreção excessiva de potássio e hipocalcemia. Veja... O bicarbonato, por ser um ânion pouco reabsorvido no néfron distal, acaba sendo eliminado, acompanhado de K^+ .

Todas as manifestações clínicas são resultantes da acidose metabólica crônica, que leva, em especial, ao *deficit* de crescimento e a um distúrbio da mineralização óssea. O H^+ excedente é tampornado nos ossos, em troca de cálcio e fosfato.

Todas as acidoses tubulares renais são hiperclorêmicas (aumento do cloreto sérico) e possuem o ânion-gap normal. Mas o que é ânion-gap?! Vamos explicar de forma sucinta, pois este conceito será mais bem abordado no Volume IV, sobre distúrbios eletrolíticos e acidobásicos.

Definição de Ânion-Gap (plasmático)

No plasma, a concentração de cátions tem que ser igual à concentração de ânions, em termos de miliequivalentes, de forma a manter o equilíbrio eletroquímico. O principal cátion é o Na^+ (sódio) e os principais ânions são Cl^- (cloreto) e HCO_3^- (bicarbonato). Veja... A concentração de sódio (140 mEq/l) é igual à soma da concentração de cloreto (106 mEq/l) com a de bicarbonato (24 mEq/l) e mais um excedente de ânions não medidos, representando um total de 10 mEq/l ($140 = 106 + 24 + 10$). Este excedente de ânions não medidos corresponde ao ânion-gap (intervalo ou hiato aniônico). Para calculá-lo, siga a fórmula: $AG = Na - (Cl + HCO_3)$. O ânion-gap estará elevado sempre que se acumular no plasma um ânion “novo”, que não o cloreto e o bicarbonato. São exemplos: lactato (acidose láctica), cetoânions (cetoacidose) e uremia grave (sulfato).

Toda acidose metabólica que se forma sem o surgimento de um ânion “novo” tem que ser **hiperclorêmica!** Acidose metabólica, por definição, é a queda do bicarbonato plasmático – um ânion. Para que se mantenha o equilíbrio eletroquímico plasmático, outro ânion deve “subir” – neste caso, só pode ser o cloreto...

Em resumo, a ATR tipo II deve ser suspeitada em todo paciente (criança ou adulto) que se apresentar com acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, com bicarbonato sérico entre 15-20 mEq/l e pH urinário $< 5,5$.

Como confirmar o diagnóstico? O diagnóstico diferencial deve ser feito com as outras causas de acidose metabólica hiperclorêmica (com ânion-gap plasmático normal). Em primeiro lugar, devemos afastar a diarreia crônica e o uso abusivo de laxativos, levando à perda de bicarbonato pelas fezes. Para isso, pode-se calcular o chamado **ânion-gap urinário**. Aí vem mais um conceito!

Definição de Ânion-Gap Urinário

Assim como no plasma, os eletrólitos estão em equilíbrio na urina, onde os principais cátions são o Na^+ (sódio) e o K^+ (potássio), e o principal ânion é o Cl^- (cloreto). O Ânion-Gap urinário (AGu) é a diferença entre cátions medidos (Na^+ , K^+) e ânions medidos (Cl^-) na urina. Para calculá-lo, siga a fórmula: $AGu = (Na_u + K_u) - Cl_u$. O valor normal é levemente negativo, pois, na verdade, há um excedente de cátions não medidos na urina. O cátion não medido responsável pela negatividade do AGu é o amônio (NH_4^+), formado na urina pela ligação do NH_3 (amônia) ao H^+ secretado pelos túbulos.

Perceba: na urina, diferentemente do plasma, o excedente é de cátions não medidos (NH_4^+), e não de ânions. É por isso que o AGu é negativo. Se existisse o termo “*cation gap* urinário”, este, sim, seria positivo.

Agora veja... Na maioria das acidoses metabólicas, como acontece nas perdas digestivas, o rim normal responde aumentando a excreção urinária de NH_4^+ , fazendo o AGu ficar ainda mais negativo, entre -20 a -50 mEq/l. Mais NH_4^+ na urina, maior será o Cl_u (para manter o equilíbrio), portanto mais negativo será o AGu. Já nas acidoses tubulares renais, há uma queda na produção tubular de NH_3 , ou pela disfunção da célula tubular proximal (ATR tipo II), ou pela perda da capacidade de acidificação urinária (ATR tipos I e IV). Neste caso, a urina terá pouco NH_4^+ e, então, o AGu tornar-se-á **positivo ou neutro**.

Após afastar as perdas digestivas, o próximo passo é saber qual é o tipo de acidose tubular renal. A dosagem de potássio ajuda, pois as únicas hipocalêmicas são a tipo II e a tipo I. Para diferenciá-la do tipo I, utilizamos o teste do bicarbonato.

QUADRO DE CONCEITOS *Acidose Tubular Renal Tipo II***Qual é a origem do problema ?**

Bicarbonatúria.

Quando suspeitar do diagnóstico ?

Em todo paciente que apresente acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica de origem “obscura”, que, após tratamento com bicarbonato venoso, desenvolva bicarbonatúria intensa, superior a 15% da quantidade filtrada.

Qual é a precaução que deve ser tomada durante a reposição de bicarbonato ?

Reposição e monitoração dos níveis de potássio.

Qual é o tratamento ?

Citrato de potássio em altas doses.

O **Teste do Bicarbonato** consiste na administração de NaHCO_3 (bicarbonato de sódio) venoso para normalizar os níveis plasmáticos de bicarbonato. *Apenas na ATR tipo II haverá uma bicarbonatúria importante* (excreção superior a 15% do bicarbonato filtrado). Para isso, calcula-se a fração excretória de bicarbonato (FE_{HCO_3})*. Na impossibilidade de se calcular a FE_{HCO_3} , observa-se apenas a variação do pH urinário: após a administração de NaHCO_3 , o pH urinário eleva-se acima de 7,0.

$$*\text{FE}_{\text{HCO}_3} = \frac{\text{HCO}_3_{\text{urinário}} \times \text{Cr}_{\text{plasmática}}}{\text{HCO}_3_{\text{plasmático}} \times \text{Cr}_{\text{urinária}}} \times 100$$

Como tratar a ATR tipo II? O tratamento deve ser a reposição de bases, com a preferência para o **citrato de potássio**, pois o citrato é convertido em bicarbonato no hepatócito e é mais palatável que o bicarbonato. A dose deve ser alta (10 mEq/kg/dia), já que boa parte do bicarbonato formado será perdido na urina. Deve-se tomar muito cuidado com a reposição de bases, em função da possibilidade do agravamento das perdas de potássio. Quando a base escolhida é o citrato de potássio, este problema é resolvido.

Como a acidose tubular renal tipo II pode ser secundária (ver quadro adiante), deve-se sempre investigar uma possível condição de base, ou mesmo o uso de determinadas substâncias. Na imensa maioria das vezes, entretanto, ela ocorre associada a um distúrbio geral do néfron proximal, ou seja, como parte da síndrome de Fanconi.

PRINCIPAIS CAUSAS DE ATR TIPO II**Hereditárias:**

- 1- Cistinose
- 2- Doença de Wilson
- 3- Intolerância à frutose

Adquiridas:

- 1- Idiopática da criança (transitória)
- 2- Diuréticos inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida)
- 3- Mieloma múltiplo / Outras disproteinemias
- 4- Amiloidose
- 5- Intoxicação por chumbo

5 - SÍNDROME DE FANCONI

A síndrome de Fanconi traduz um **distúrbio generalizado** das funções reabsortivas do néfron proximal, normalmente se caracterizando pela presença simultânea de glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria (acidose tubular renal tipo II), fosfatúria e uricosúria (perda urinária de ácido úrico).

Também faz parte da síndrome uma deficiência relativa de calcitriol (1,25 vitamina D) – níveis séricos normais ou discretamente baixos na vigência de hipofosfatemia. Uma leve *proteinúria* de baixo peso molecular pode estar presente em alguns casos.

As alterações clínicas mais importantes estão relacionadas ao metabolismo do cálcio/fosfato, fazendo com que esta síndrome se manifeste principalmente por um quadro de doença óssea (raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos), associado a sintomas como anorexia, náuseas, vômitos, fraqueza muscular, poliúria e polidipsia.

SÍNDROME DE FANCONI (completa)

- 1- **Glicosúria** sem hiperglicemia
- 2- **Bicarbonatúria** (ATR tipo II + hipocalemia)
- 3- **Hiperfosfatúria**, levando à hipofosfatemia e ao raquitismo ou osteomalácia
- 4- **Aminoacidúria** generalizada
- 5- **Hiperuricosúria**, levando à hipouricemia

PRINCIPAIS CAUSAS DA SÍNDROME DE FANCONI**Hereditárias:**

- 1- Cistinose
- 2- Doença de Wilson
- 3- Intolerância à frutose

Adquiridas:

- 1- Mieloma múltiplo
- 2- Outras gamopatias monoclonais (disproteinemias)
- 3- Amiloidose
- 4- Intoxicação por chumbo

Devem sempre ser pesquisadas causas subjacentes para a síndrome. Suas causas são semelhantes às causas da acidose tubular renal tipo II.

Em adultos (forma adquirida), deve-se suspeitar em primeiro lugar das discrasias plasmocitárias, em especial o **mieloma múltiplo**, tornando a eletroforese do soro e da urina de fundamental importância diagnóstica. O chamado “rim do mieloma” é uma nefropatia tubulointersticial causada pelo efeito tóxico da cadeia leve da imunoglobulina (proteína de Bence-Jones) nos túbulos proximais (local onde esta proteína é reabsorvida). Maiores detalhes sobre este assunto serão revistos no Volume III.

Outras causas importantes da síndrome de Fanconi são a doença de Wilson e a intoxicação por metais pesados, em especial o saturnismo (intoxicação por chumbo). Em crianças (forma hereditária), a principal etiologia é a cistinose (não confundir com cistinúria).

O tratamento se baseia além das medidas para a doença de base, na reposição de fosfato neutro e calcitriol (em caso de raquitismo ou osteomalácia) e bases (citrato de potássio), em caso de ATR tipo II. Como no mieloma múltiplo é comum a hipercalcemia, a reposição de fosfato e calcitriol é contraindicada.

QUADRO DE CONCEITOS II

A Síndrome de Fanconi

Quando suspeitar do diagnóstico?

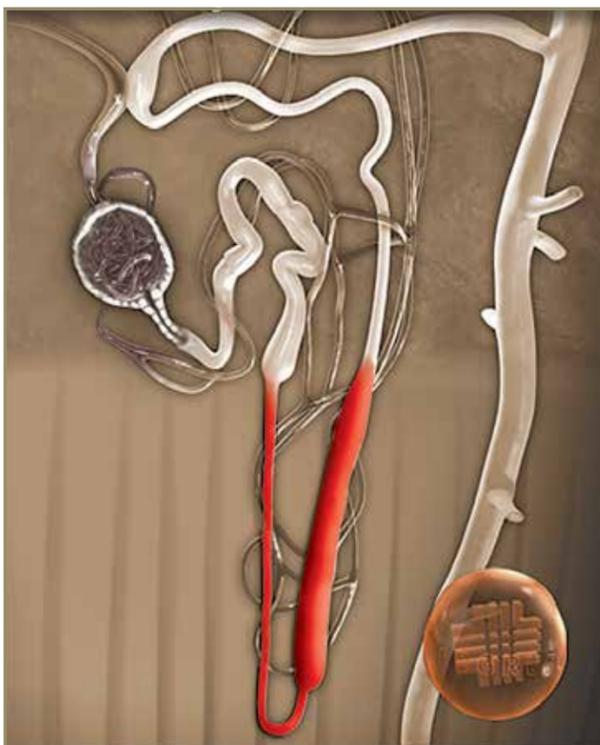
Quando se encontram associados os defeitos do néfron proximal, como glicosúria, hiperfosfatúria, aminoacidúria, acidose tubular renal, hipocalemia, etc.

Qual é a principal doença causadora da síndrome em adultos?

Mieloma múltiplo.

II – DISTÚRBIOS DA ALÇA DE HENLE

Uso de Diuréticos de Alça Síndrome de Bartter



A deficiência da reabsorção pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle ocorre em duas clássicas situações: (a) tratamento com diuréticos de alça; (b) síndrome de Bartter.

1 - SÍNDROME DE BARTTER

A *síndrome de Bartter* clássica é uma disfunção hereditária (autossômica recessiva) da *porção ascendente espessa da alça de Henle*. Apresenta-se em **crianças menores de seis anos** e seus achados típicos são o (1) retardo do crescimento; (2) poliúria e polidipsia; (3) alcalose metabólica; (4) hipocalemia e (5) hipercalcúria e hipocalcemia. Os pacientes geralmente são normotensos. A suspeita clínica vem do encontro de uma criança com atraso no crescimento, fraqueza muscular, câibras, poliúria e noctúria. A hipocalemia grave é o que mais chama atenção nos exames. Este distúrbio não é corrigido pela reposição de KCl... É comum a ocorrência de múltiplos cálculos de oxalato de cálcio e/ou o desenvolvimento de nefrocalcinose nos rins.

Perceber: *Os achados hidroeletrólíticos da síndrome de Bartter são exatamente os mesmos da intoxicação por furosemida e outros diuréticos de alça.*

Existem três principais diagnósticos diferenciais que simulam os achados eletrólíticos da síndrome de Bartter. Veja quais são e quais as características que os diferenciam:

- **Vômitos recorrentes:** o cloreto urinário está reduzido, abaixo de 25 mEq/l.
- **Depleção de magnésio:** hipomagnesemia (achado incomum na síndrome de Bartter clássica).
- **Uso abusivo de diuréticos de alça:** dosagem de diuréticos positiva na urina.

O defeito genético mais característico é a perda definitiva da função do carreador luminal Na-K-2Cl (o mesmo que é inibido pela furosemida).

- A perda do mecanismo de concentração do interstício medular reduz a capacidade de concentração urinária, levando à formação de uma urina aquosa, poliúria e polidipsia.
- Como a alça de Henle é responsável pela reabsorção de 25% do NaCl, através do carreador Na-K-2Cl, existe perda volêmica importante (já que o néfron distal não consegue reabsorver o excesso de eletrólitos).
- A perda de potássio e a alcalose metabólica podem ser explicadas por dois motivos: (1) maior aporte de sódio ao néfron distal, onde o Na⁺ é reabsorvido em troca da secreção de K⁺ ou de H⁺; e (2) hiperaldosteronismo secundário. A menor reabsorção de K⁺ pelo carreador Na-K-2Cl da alça de Henle também contribui para a perda de potássio.
- A perda urinária de cálcio provavelmente se deve ao aumento do aporte de sódio ao túbulo contorcido distal (quando mais sódio é reabsorvido neste segmento tubular, menos cálcio é reabsorvido).

Pela sua gravidade e falta de diagnóstico precoce, a síndrome de Bartter costuma ter alta morbidade.

A perda ininterrupta de NaCl e líquido leva à hipovolemia, que estimula o sistema **renina-angiotensina-aldosterona**, hipertrofiando o aparelho justaglomerular (*hiperaldosteronismo hiperreninêmico*) e mantendo a pressão arterial em níveis normais.

Um achado curioso é o aumento da produção renal de **prostaglandina E₂** observado em pacientes com formas mais graves da doença – especialmente aqueles que já apresentam manifestações antes mesmo do nascimento, ainda na vida intrauterina (essa forma também é chamada de “síndrome hiperprostaglandina E”), sendo marcada por *polidrâmnio, prematuridade e nefrocalciose*). Tais pacientes são portadores de mutações genéticas nos canais de cloreto da membrana basolateral (em vez do transportador tríplice Na-K-2Cl luminal). Alterações no transporte de cloreto através da mácula densa parecem ser as responsáveis por uma hiperexpressão da *ciclooxigenase*, enzima que sintetiza prostaglandinas... *Mas como a PGE₂ participa da fisiopatologia da síndrome de Bartter?* Sabemos que, quando em excesso, ela exerce alguns efeitos metabólicos deletérios sobre o néfron: (1) aumenta ainda mais a produção de renina; (2) aumenta a excreção urinária de sódio (natriurese), ao inibir diretamente a reabsorção de NaCl ao nível da alça de Henle e do túbulo coletor; e (3) inibe o efeito do ADH no túbulo coletor. Os dois últimos efeitos são tão importantes que justificam a hipovolemia e a poliúria aquosa, respectivamente, a despeito do aumento de renina encontrado...

O tratamento se baseia na inibição da síntese de prostaglandinas renais (mostrando um importante papel dessas substâncias na gênese da síndrome) e no bloqueio da secreção de potássio no néfron distal. A utilização de **AINEs** (Anti-Inflamatórios Não Esteroidais) em associação com altas doses de diuréticos poupadores de potássio, como **espironolactona** (300 mg/dia) ou **amilorida** (40 mg/dia), tem trazido bons resultados.

O néfron distal é composto pelo túbulo contorcido distal, túbulo coletor cortical e túbulo coletor medular, sendo responsável pela reabsorção da pequena fração de sódio (10%) não captada pelas porções anteriores, pela reabsorção de água controlada pelo ADH e finalmente pela secreção de íons H⁺ e potássio.

No túbulo coletor cortical age a **aldosterona**, importante hormônio regulador da reabsorção de sódio e da secreção de potássio e H⁺. Em todo o túbulo coletor (cortical e medular) age o hormônio ADH (vasopressina), regulador da reabsorção de água.

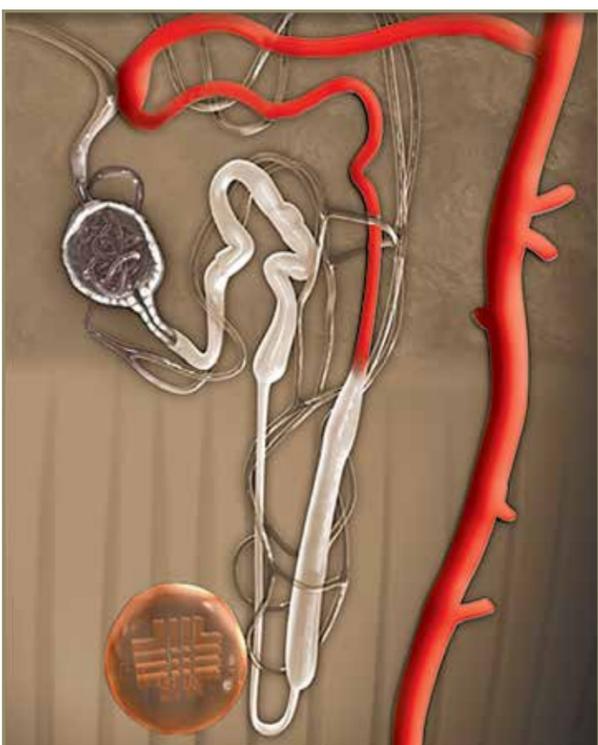
É importante termos em mente que, embora o néfron distal reabsorva bem menos fluido e sódio em relação ao néfron proximal e alça de Henle, é justamente em tal porção do néfron que agem os principais hormônios reguladores do equilíbrio hidroeletrólítico (aldosterona, ADH).

1 - SÍNDROME DE GITELMAN

Apesar de ser considerada uma variante da síndrome de Bartter, a *síndrome de Gitelman* é, na verdade, um distúrbio hereditário do túbulo contorcido distal, o segmento que se segue à alça de Henle. Trata-se de uma disfunção hereditária do carreador Na-Cl, ou “NCC” (o mesmo inibido pelos diuréticos tiazídicos), apresentando-se em crianças acima de seis anos ou em **adolescentes**. O quadro clínico é mais brando e um pouco diferente da síndrome de Bartter... Não há distúrbio da concentração urinária, faltando, portanto, a poliúria e a polidipsia. Estes pacientes manifestam-se apenas com alcalose metabólica e hipocalcemia de causa obscura. Ao contrário da síndrome de Bartter, a excreção de cálcio está diminuída (hipocalciúria), porém, a excreção de magnésio encontra-se bastante aumentada (hipermagnesiúria e hipomagnesemia). Também há perda fecal de magnésio, pelo prejuízo na absorção intestinal deste eletrólito. Os sintomas são decorrentes da tríade hipocalcemia-hipomagnesemia-alcalose (cãibras, parestesias, tetania). O tratamento deve ser a reposição de potássio e magnésio.

III – DISTÚRBIOS DO NÉFRON DISTAL

Síndrome de Gitelman – ATR Tipo I – ATR Tipo IV
Síndrome de Lidlle – Nefropatia Perdedora de Sal
Diabetes Insipidus Nefrogênico



SAIBA MAIS... Como que o rim perde magnésio na síndrome de Gitelman?

Fisiologicamente, o magnésio é reabsorvido de forma *passiva* no TCD. Existe um canal de magnésio constantemente “aberto” na membrana apical de suas células (a proteína TRPM6) que permite a entrada de Mg²⁺ a favor do gradiente eletroquímico. Este último, por sua vez, é gerado pela saída de K⁺ das células para o lúmen tubular, o que acontece devido aos “canais de vazamento” de K⁺ naturalmente presentes na membrana apical. Com o fluido tubular mais eletropositivo pela saída de K⁺, o Mg²⁺ acaba sendo “empurrado” para o interior do citoplasma... O fato é que a inibição do principal transportador presente nas células do TCD (o NCC) induz o *downregulation* da TRPM6! Assim, tanto no uso de tiazídicos (inibidores do NCC) quanto na síndrome de Gitelman (distúrbio genético do NCC), a capacidade renal de reabsorver magnésio é diminuída, justificando a hipermagnesiúria e a hipomagnesemia.

2 - ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL CLÁSSICA (TIPO I)

É uma síndrome que se caracteriza pela incapacidade das células tubulares do néfron distal em secretar íons H^+ para a urina, ou seja, um prejuízo direto da acidificação urinária.

A secreção de H^+ ocorre no túbulo coletor cortical, em um tipo de célula chamada “intercalada”, que se encontra lado a lado à célula “principal” – aquela que reabsorve Na^+ e secreta K^+ em resposta à aldosterona. Quando este hormônio faz a célula “principal” reabsorver Na^+ , cria-se uma eletronegatividade no lúmen tubular. O resultado é a secreção de K^+ (pela própria célula “principal”) e de H^+ (pela célula “intercalada”). Para cada Na^+ reabsorvido, será secretado um K^+ ou um H^+ . **Em outras palavras, a força motriz para a secreção de H^+ no néfron distal é a reabsorção de Na^+ na célula “principal”.**

Tudo bem... Mas existe outro ponto fundamental: na medida em que o H^+ vai sendo secretado, sua concentração aumenta no lúmen tubular, até que o pH urinário caia para **4,50** (acidificação urinária máxima). Para que o H^+ saia do citoplasma da célula “intercalada” e ganhe o lúmen tubular, precisa vencer um enorme gradiente de concentração (o lúmen tem 100 a 1.000 vezes mais H^+ do que a célula). Esta tarefa é executada pela **H^+ -ATPase**, presente na membrana luminal da célula “intercalada”. Sem esta enzima, o H^+ não consegue ser secretado, e a urina não pode ser acidificada!

Agora podemos entender a ATR tipo I. Trata-se de um defeito na H^+ -ATPase das células “intercaladas” do néfron distal. A acidificação urinária está diretamente prejudicada. *O pH urinário não consegue ficar abaixo de 5,30 (mesmo na vigência de uma acidose metabólica grave).*

O prejuízo na secreção tubular de H^+ impede a excreção urinária deste íon, que está sendo constantemente produzido no metabolismo corpóreo (principalmente a partir das proteínas), numa taxa de 70-100 mEq/dia. A retenção deste H^+ consome o bicarbonato plasmático, levando à acidose metabólica. Tal como ocorre com qualquer acidose tubular renal, para compensar a queda de um ânion plasmático (o bicarbonato), o cloreto é retido – acidose hiperclorêmica, com ânion-gap normal. A excreção de NH_4^+ está prejudicada, pois há pouco H^+ para se ligar ao NH_3 luminal, que então é reabsorvido. Com pouco NH_4^+ na urina, o ânion-gap urinário tenderá a positivo ou neutro.

Finalmente, como estará o potássio sérico? Veja... O K^+ é secretado no néfron distal numa certa “competição” com o H^+ . Lembre-se de que para cada Na^+ reabsorvido será secretado um K^+ ou um H^+ . Se a secreção de H^+ está “bloqueada”, logo mais K^+ será secretado. Portanto, teremos hipocalemia pela perda urinária de potássio. Agora completamos o quadro laboratorial: a ATR tipo I é uma acidose

metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica (como a ATR tipo II).

Outro aspecto de extrema importância em relação à ATR tipo I é a enorme associação com **nefrolitíase** e **nefrocalcinose**. A acidose crônica aumenta a liberação de cálcio e fosfato do osso (como forma de tamponamento), aumentando a excreção renal desses dois eletrólitos. A **hipercaliúria** e a **hiperfosfatúria** são exacerbadas pela inibição da reabsorção desses íons, por razões desconhecidas. Com mais cálcio e fosfato na urina, aumenta a chance de se formarem cálculos de fosfato de cálcio (nefrolitíase) ou depósitos no parênquima renal (nefrocalcinose). Um fator que contribui muito para a precipitação de fosfato de cálcio é a queda do citrato urinário (**hipocitratúria**), causada pelo aumento da reabsorção de citrato no túbulo proximal, estimulada pela acidemia. O citrato se liga ao cálcio urinário, funcionando como um agente protetor contra a litíase e a nefrocalcinose.

A nefrocalcinose causa mais lesão tubular, levando a um ciclo vicioso: ATR tipo I – nefrocalcinose – lesão tubular distal – piora da ATR tipo I – mais lesão tubular distal.

Quando suspeitar da ATR tipo I? Em todo paciente (criança ou adulto) com acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica, com **pH urinário > 5,3**. A história de nefrolitíase é muito comum e muitas vezes é o que domina o quadro. Ao contrário da ATR tipo II, o bicarbonato sérico pode estar menor que 10 mEq/l (acidose grave).

Para que possamos valorizar um pH urinário acima de 5,3, é importante afastar infecção urinária por germes produtores de urease (ex.: *Proteus* sp.). A degradação da ureia por esta enzima produz uma grande quantidade de amônia (NH_3) – por se ligar ao H^+ urinário, o NH_3 funciona como uma base, alcalinizando a urina.

A diarreia e o uso de laxantes podem confundir o diagnóstico, pois o pH urinário também pode estar eventualmente acima de 5,3. A amônia (NH_3) produzida e secretada pelo túbulo proximal, em resposta à acidose, é a responsável pela elevação do pH urinário. Neste caso, o ânion-gap urinário deve ser calculado: se for negativo, a suspeita é para diarreia ou uso de laxante; se for positivo ou neutro, estamos diante de uma acidose tubular renal.

Para confirmar o diagnóstico da ATR tipo I, podemos utilizar o **Teste do Cloreto de Amônio** (teste de acidificação urinária). Consiste na administração de NH_4Cl oral 0,1 g/kg (um ácido fraco), medindo-se o pH urinário e plasmático a cada hora nas próximas seis horas. Se o pH urinário continuar acima de 5,3 em vigência de pH plasmático menor que 7,35 e HCO_3^- abaixo de 20 mEq/l, o teste confirma a ATR tipo I pois demonstra que há uma incapacidade de acidificação apropriada da urina em resposta à administração de uma carga ácida.

Como tratar a ATR tipo I? O tratamento é feito com a reposição de álcali. A correção da acidose melhora todos os problemas da síndrome: hipocalcemia, *deficit* de crescimento, raquitismo, osteomalácia, nefrolitíase e nefrocalcinose. Pode ser feito com bicarbonato de sódio ou com citrato de potássio. A dose é bem menor que na ATR tipo II: 0,5-2 mEq/kg/dia. Como a acidose tubular renal tipo I pode ser secundária (ver quadro adiante), deve-se sempre investigar uma possível condição de base. Em adultos, o destaque é para a **síndrome de Sjögren** (uma colagenose), a artrite reumatoide e a nefrocalcinose. Esta última ao mesmo tempo é causa e consequência da ATR tipo I. Destacamos o hábito de inalar cola de sapateiro (exposição ao tolueno) como outra etiologia deste problema.

PRINCIPAIS CAUSAS DE ATR TIPO I

Hereditárias:

- 1- Forma Hereditária da Criança.
- 2- Doença de Wilson.

Adquiridas:

- 1- Idiopática da Criança.
- 2- Síndrome de Sjögren.
- 3- Artrite Reumatoide.
- 4- Hipercalciúria Idiopática (Nefrocalcinose).
- 5- Hiperparatireoidismo Primário (Nefrocalcinose).
- 6- Sarcoidose (Nefrocalcinose).
- 7- Anfotericina B.
- 8- Sais de Lítio.
- 9- Depleção Volêmica Grave.
- 10- Exposição ao tolueno (cola de sapateiro).

Durante a descrição das ATR tipo II e I, aproveitamos para apresentar conceitos fundamentais sobre equilíbrio eletrolítico e acidobásico. Na aula, eles serão bastante enfatizados!

QUADRO DE CONCEITOS III

Acidose Tubular Renal Tipo I

Qual é a origem do problema?

Incapacidade de acidificar a urina.

Quando suspeitar do diagnóstico?

Em todo paciente que apresente acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica de origem “obscura”, que, após o teste do cloreto de amônia, o pH urinário permaneça acima de 5,3.

Quais são as complicações mais temidas?

Deficit de crescimento, distúrbio ósseo.
Nefrolitíase por fosfato de cálcio.
Nefrocalcinose – piora da lesão tubular.

Qual é o tratamento?

Citrato de potássio (ou bicarbonato) em baixas doses.

3- ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL (TIPO IV)

A ATR tipo IV é, na verdade, uma síndrome que surge sempre que a aldosterona não consegue atuar normalmente no néfron distal (no túbulo coletor cortical), seja pela queda de seus níveis

plasmáticos, seja pela resistência tubular à sua ação. Perceba: o conceito desta forma de acidose renal envolve a tradução mais ampla do que se entende por **hipoaldosteronismo (Quadro 1)**.

A síndrome da ATR tipo IV pode ocorrer por vários mecanismos (**Quadro 1**). Qualquer que seja o mecanismo, a consequência do hipoaldosteronismo é a perda urinária de sódio e a retenção de potássio e H^+ . Como a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio em troca da secreção de potássio e H^+ , é esperado que os pacientes com esta síndrome desenvolvam, além da perda de sódio (nefropatia perdedora de sal), retenção de H^+ (acidose metabólica) e potássio (hipercalcemia).

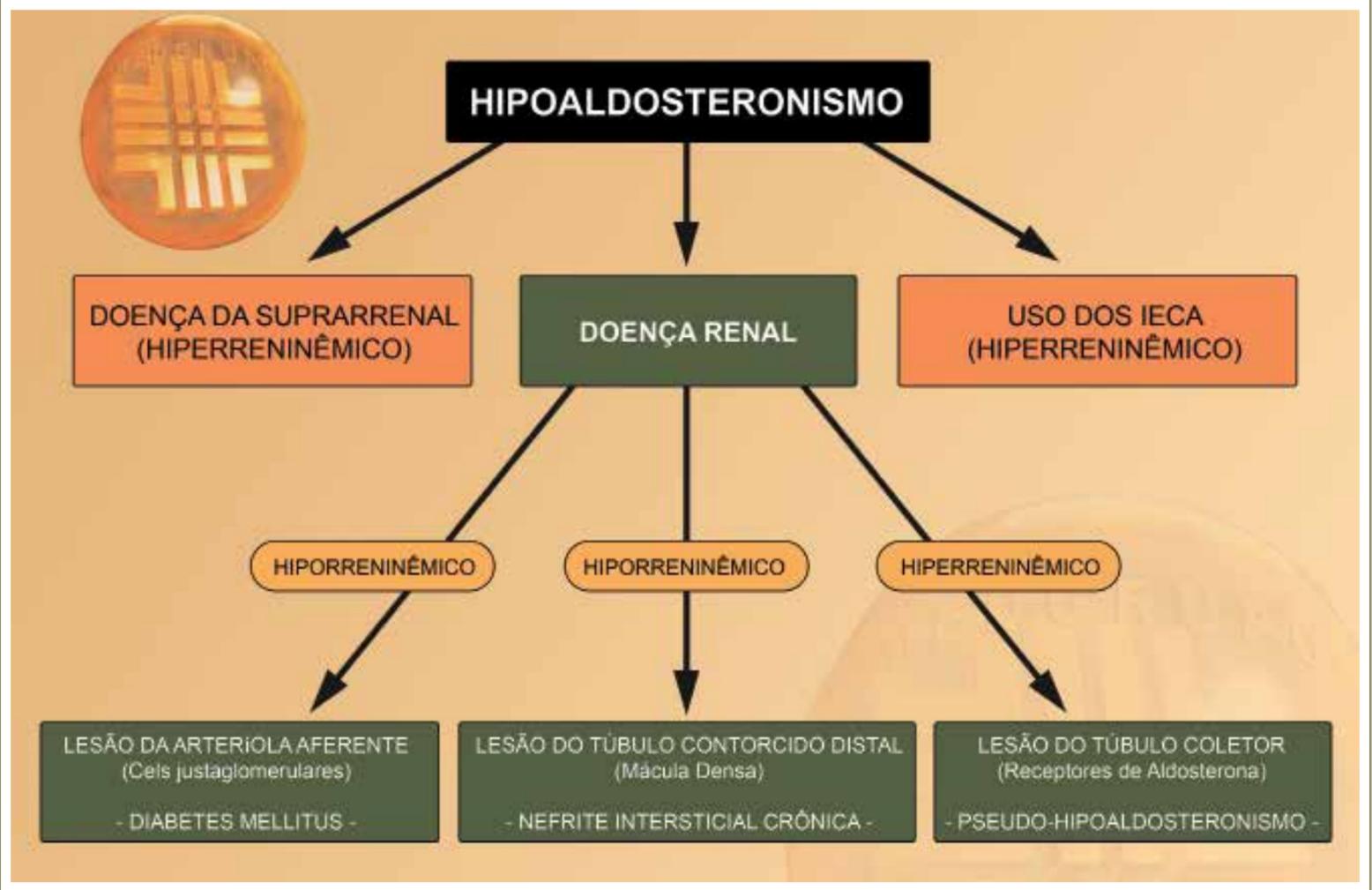
Deve ser suspeitada em pacientes com acidose metabólica hiperclorêmica e hiperclorêmica. A acidose geralmente é leve, e o distúrbio predominante que chama a atenção é a hipercalcemia. Como há apenas uma redução (e não um bloqueio total como na ATR tipo I) da excreção de H^+ , o pH não se encontra tipicamente alcalino, e a concentração urinária de NH_4^+ não é tão reduzida como na ATR tipo I, embora o ânion-gap urinário também esteja neutro ou positivo...

Como bem sabemos, a produção e liberação da aldosterona nas glândulas suprarrenais é estimulada pelo sistema renina-angiotensina. O estado de hipoaldosteronismo, por estimular a perda urinária de sal e água, leva à hipovolemia que, por sua vez, aumenta a produção de renina pelo aparelho justaglomerular. Este hipoaldosteronismo hiperreninêmico está presente na doença de Addison (insuficiência suprarrenal) e no uso dos inibidores da ECA.

Entretanto, o hipoaldosteronismo pode ser consequência direta da hiporreninemia... É o que acontece quando há uma perda da capacidade de produção de renina pelo aparelho justaglomerular. Neste caso, falamos do **Hipoaldosteronismo Hiporreninêmico**. Existem dois mecanismos principais: (1) lesão das células justaglomerulares da arteríola aferente, típica da nefropatia diabética; e (2) lesão do túbulo contorcido distal, na região da mácula densa, presente em algumas nefropatias tubulointersticiais crônicas.

A ATR Tipo IV pode ocorrer também por uma lesão no néfron distal, mais especificamente no túbulo coletor cortical, onde age a aldosterona. É o chamado **Pseudo-Hipoaldosteronismo**, que pode ser resultante de (1) de lesões adquiridas (doenças tubulointersticiais crônicas, como a uropatia obstrutiva e a anemia falciforme); e (2) de uma forma genética de lesão, caracterizada por um distúrbio dos receptores para aldosterona.

Uma última forma de ATR Tipo IV é a que encontramos com o uso dos diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona, a amilorida e o triamtereno. A espironolactona é um antagonista da aldosterona, sendo, portanto, uma causa farmacológica de pseudo-hipoaldosteronismo. A amilorida e o triamtereno inibem os canais luminiais de sódio e potássio, necessários para a ação da aldosterona.

Quadro 1: Formas de acidose tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo).

O diagnóstico da ATR tipo IV deve ser cogitado diante de uma acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalemica em um diabético de longa data ou em um nefropata crônico. *O que chama atenção é que a hipercalemia é desproporcional à queda do clearance de creatinina, que geralmente se encontra entre 40-60 ml/min.*

O tratamento baseia-se no controle da hipercalemia, começando pela restrição de K na dieta. Nos casos de hipoaldosteronismo primário (Addison) utiliza-se o mineralocorticoide fludrocortisona. No restante dos casos, utilizam-se diuréticos de alça (furosemida), procurando-se, no entanto, evitar a hipovolemia. A correção da hipercalemia por si só já pode corrigir a acidose.

4 - SÍNDROME DE LIDDLE (PSEUDO-HIPERALDOSTERONISMO)

É resultante de uma “hiperatividade” do néfron distal em reabsorver sódio e secretar potássio e H⁺, caracterizando-se por: (a) hipertensão; (b) alcalose metabólica; (c) hipocalemia e (d) hipoaldosteronismo. O tratamento deve ser feito com diuréticos poupadores de potássio como o amiloride e o triamtereno, além é claro, de uma dieta pobre em sal. A espironolactona é ineficaz nestes casos.

5- DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO

Caracteriza-se por uma resposta inadequada do túbulo coletor ao ADH (Hormônio Antidiurético ou vasopressina). O paciente se manifesta com poliúria aquosa (osmolaridade e densidade urinária baixa) e polidipsia. Na verdade, há uma perda na capacidade de concentração urinária (hipostenúria – osmolaridade urinária menor que a do plasma). A hipernatremia costuma ser evitada pela polidipsia, surgindo apenas na ausência desta última (por exemplo, se

o paciente estiver incapacitado de usar a via oral). O *diabetes insipidus* nefrogênico é diferenciado do central pela não responsividade à desmopressina (dDAVP), análogo da vasopressina (ADH).

Diversas são as causas de DI nefrogênico, todas levando a uma disfunção do túbulo coletor medular (local onde age o ADH).

Já que não há resposta aos análogos do ADH (dDAVP), *como tratar a poliúria desses pacientes?*

Utilizando um princípio simples: para uma osmolaridade urinária constante, o volume de urina varia diretamente com a quantidade de solutos eliminada. Por exemplo, se reduzirmos esta quantidade para metade, o volume urinário cairá para metade. Portanto, o tratamento baseia-se na diminuição da ingestão de sal e proteínas (principais fontes de soluto urinário). Se apenas esta medida não for suficiente, devemos acrescentar um diurético **tiazídico**.

Diurético tiazídico para reduzir o débito urinário??? Sim, esses diuréticos reduzem o volume urinário no *diabetes insipidus* nefrogênico! São dois mecanismos: (1) bloqueiam a reabsorção de NaCl no túbulo contorcido distal (bloqueando a diluição do fluido tubular), o que aumenta a quantidade de solutos eliminada por volume de urina e (2) ao provocarem hipovolemia, estimulam o sistema renina-angiotensina, fazendo aumentar a reabsorção de sal e água no túbulo proximal e no túbulo coletor cortical, reduzindo, portanto, o aporte de fluido para o túbulo coletor medular. Um estudo demonstrou que o uso de tiazídicos, associado à restrição de sal na dieta, reduziu o débito urinário em 50% para cada 1 kg de perda ponderal volêmica.

Lembre-se: temos que eliminar uma determinada quantidade de solutos por dia na urina (de acordo com nossa dieta)... Se os tiazídicos au-

mentam a quantidade de soluto (sódio) por volume de urina, podemos atingir a cota necessária com um volume urinário menor... A modificação na dieta (restrição de sal) também promove uma redução global da quantidade de solutos que deve ser eliminada em 24h, contribuindo para reduzir ainda mais o volume urinário!

PRINCIPAIS CAUSAS DE DI NEFROGÊNICO

Hereditária:

1- Ligada ao X

Adquiridas:

1- Sais de lítio

2- Hipercalemia (com ou sem nefrocalcinose)

3- Hipocalemia (com ou sem nefropatia hipocalêmica)

4- Síndrome de Sjögren

5- Amiloidose

6- NEFROPATIA PERDEDORA DE SAL

Os pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC), independente da doença de base, apresentam limitações quanto à manipulação do sódio pelos rins. Estes se tornam incapazes de excretar o excesso de sódio ingerido, bem como de conservar o sódio em eventuais condições de baixa ingestão. Tais pacientes precisam ingerir quantidades controladas de sal, nem menos nem mais. Se ingerirem, por exemplo, 10 g de sal, haverá retenção (hipervolemia); se ingerirem apenas 2 g de sal poderá haver perda urinária (hipovolemia).

Uma perda urinária obrigatória ou mínima de sal, em torno de 2 a 3 gramas é comum em todos pacientes com IRC. Contudo, existe um grupo de pacientes com nefropatia crônica, cuja perda urinária obrigatória de sal é bastante alta (maior que 6 g/d), as chamadas “**nefropatias perdedoras de sal**”.

Como a excreção urinária de NaCl é acompanhada por água, estes pacientes podem ter um débito urinário mínimo (ex.: 2 L). Nestes casos, uma ingestão salina menor que 6 g/dia já pode provocar hipovolemia. Este tipo de nefropatia ocorre tipicamente nas doenças tubulointersticiais crônicas, sendo os principais exemplos a *pielonefrite crônica*, a *doença renal policística* e *doença renal cística medular*.

Os mecanismos da perda salina são: (1) lesão tubular, reduzindo a capacidade de reabsorção de NaCl – a lesão predominante geralmente é no **néfron distal**, causando resistência à aldosterona (hipoaldosteronismo, ATR tipo IV); (2) efeito osmótico da ureia – os néfrons remanescentes precisam excretar toda ureia; (3) aumento dos níveis séricos do peptídeo natriurético atrial.

A nefropatia perdedora de sal justifica um estado paradoxal relativamente comum: a existência de insuficiência renal crônica associada a hipovolemia e poliúria salina.

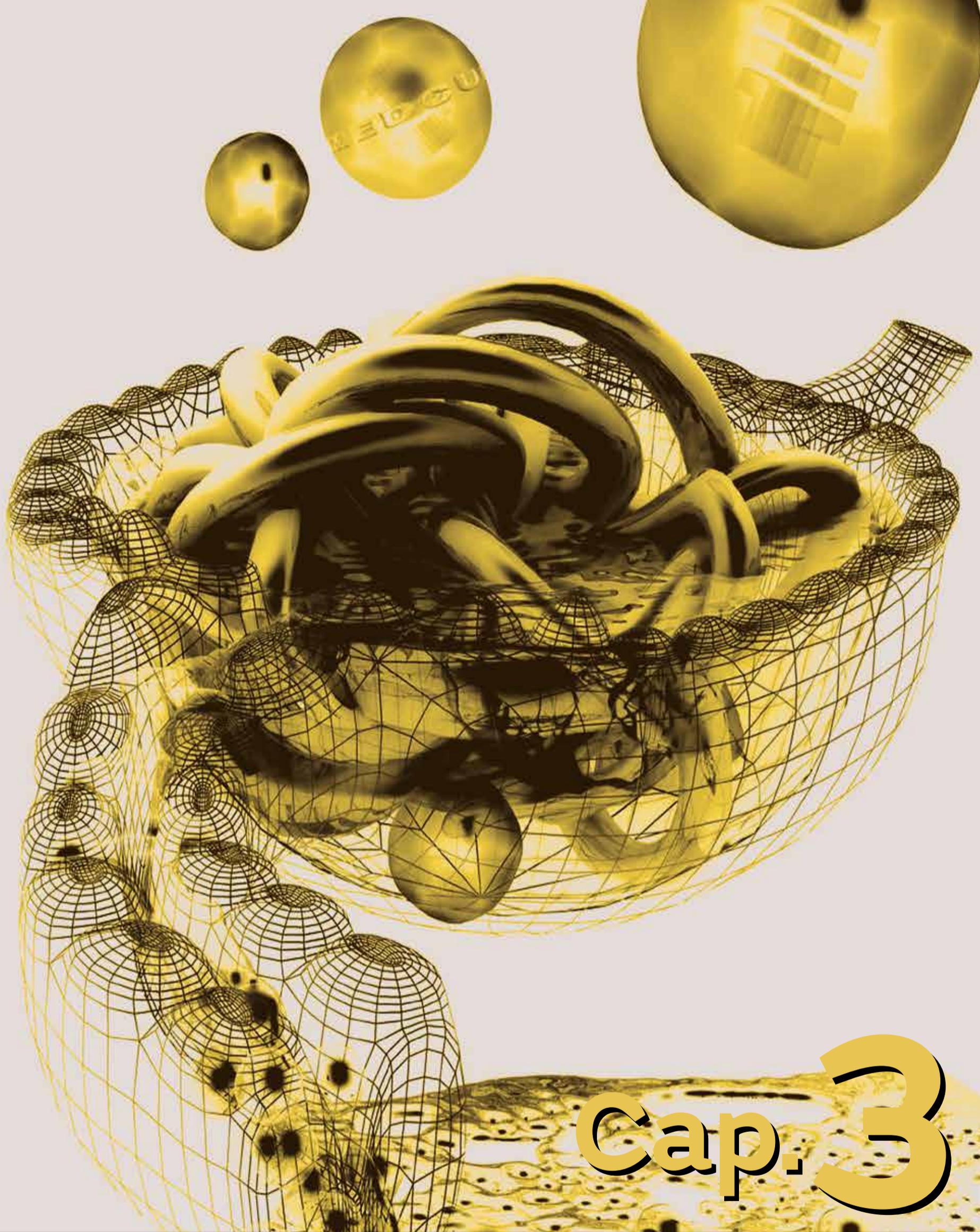
7- ACIDOSE TUBULAR RENAL TIPO III

Raro distúrbio autossômico recessivo secundário a mutações na anidrase carbônica tipo II, uma enzima fundamental para os mecanismos de excreção ácida tubular e reabsorção de bicarbonato presente tanto no néfron distal quanto no néfron proximal. Produz uma síndrome clínica mista entre as acidoses tubulares tipo I e tipo II. Além de acidose hiperclorêmica, estes pacientes apresentam osteopetrose, calcificações cerebrais e importante retardo mental.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Silva, ACS et al. *Acidose Tubular Renal em pediatria*. *J Bras Nefrol* 2007; 29(1):38-47.
8. Battle, D, Moorthi, KM, Schlueter, W, Kurtzman, N. *Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma*. *Semin Nephrol* 2006; 26:471.
9. Achard, JM, Hadchouel, J, Faure, S, Jeunemaitre, X. *Inherited sodium avid states*. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13:118.
10. Geller, DS, Zhang, J, Zennaro, MC, et al. *Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults*. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1429.
11. Pujo, L, Fagart, J, Gary, F, et al. *Mineralocorticoid receptor mutations are the principal cause of renal type 1 pseudohypoaldosteronism*. *Hum Mutat* 2006
12. Riepe, FG, Finkeldei, J, de Sanctis, L, et al. *Elucidating the underlying molecular pathogenesis of NR3C2 mutants causing autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1*. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4552.
13. Toye, AM, Parker, MD, Daly, CM, et al. *The human NBCe1-A mutant R881C, associated with proximal renal tubular acidosis, retains function but is mistargeted in polarized renal epithelia*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291:C788.
14. Furuhashi, M, Kitamura, K, Adachi, M, et al. *Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the Proline-rich PY motif of the epithelial sodium channel beta-subunit*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:340.
15. Kobayashi, T, Muto, S, Nemoto, J, et al. *Fanconi's syndrome and distal (type 1) renal tubular acidosis in a patient with primary Sjogren's syndrome with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Clin Nephrol* 2006; 65:427.
16. Toye, AM, Parker, MD, Daly, CM, et al. *The human NBCe1-A mutant R881C, associated*

- with proximal renal tubular acidosis, retains function but is mistargeted in polarized renal epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 291:C788.
17. Furuhashi, M, Kitamura, K, Adachi, M, et al. Liddle's syndrome caused by a novel mutation in the Proline-rich PY motif of the epithelial sodium channel beta-subunit. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:340.
 18. Devonald, MA, Karet, FE. Renal epithelial traffic jams and one-way streets. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1370.
 19. Sartorato, P, Khaldi, Y, Lapeyraque, AL, et al. Inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in type I pseudohypoaldosteronism. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217:119.
 20. Huey, CL, Riepe, FG, Sippell, WG, Yu, AS. Genetic heterogeneity in autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I: exclusion of claudin-8 as a candidate gene. *Am J Nephrol* 2004; 24:483.
 21. Bridoux, F, Kyndt, X, Abou-Ayache, R, et al. Proximal tubular dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study of 2 cases. *Clin Nephrol* 2004; 61:434.
 22. Bridoux, F, Kyndt, X, Abou-Ayache, R, et al. Proximal tubular dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study of 2 cases. *Clin Nephrol* 2004; 61:434.
 23. Dinour, D, Chang, MH, Satoh, J, et al. A novel missense mutation in the sodium bicarbonate cotransporter (NBCe1/SLC4A4) causes proximal tubular acidosis and glaucoma through ion transport defects. *J Biol Chem* 2004; 279:52238.
 24. Rayner, BL, Owen, EP, King, JA, Soule, SG. A new mutation, R563Q, of the beta subunit of the epithelial sodium channel associated with low-renin, low-aldosterone hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:921.
 25. Different inactivating mutations of the mineralocorticoid receptor in fourteen families affected by type 1 pseudohypoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2508.
 26. Izzedine, H, Launay-Vacher, V, Isnard-Bagnis, C, Deray, G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:292.
 27. Bonny, O, Rossier, BC. Disturbances of Na/K balance: Pseudohypoaldosteronism revisited. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2399.
 28. Rodriguez Soriano, J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160.
 29. Igarashi, T, Sekine, T, Inatomi, J, Seki, G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2171.
 30. Yamashita, Y, Koga, M, Takeda, Y, et al. Two sporadic cases of Liddle's syndrome caused by de novo ENaC mutations. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:499.
 31. Igarashi, T, Inatomi, J, Sekine, T, et al. Novel nonsense mutation in the Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter gene (SLC4A4) in a patient with permanent isolated proximal renal tubular acidosis and bilateral glaucoma. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:713.
 32. Tajima, T, Kitagawa, H, Yokoya, S, et al. A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4690.
 33. Messiaen, T, Deret, S, Mougnot, B, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:135.
 34. Weger, W, Kotanko, P, Weger, M, et al. Prevalence and characterization of renal tubular acidosis in patients with osteopenia and osteoporosis and in non-porotic controls. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:975.
 35. Rodriguez Soriano, J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160.
 36. Rose, BD, Post, TW, *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 612-626.
-
- 



Cap. 3

LESÃO RENAL CAUSADA POR
MEDICAMENTOS E TOXINAS

LESÃO RENAL CAUSADA POR MEDICAMENTOS E TOXINAS

I – OS ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos são as drogas mais associadas à nefrotoxicidade no paciente hospitalizado. A incidência de lesão renal atribuível a cada classe de antimicrobianos é difícil de ser estimada, pois, muitas vezes, estes são prescritos para pacientes críticos nos quais vários outros fatores colaboram para o desenvolvimento da lesão renal. Entre esses fatores, podemos destacar: hipovolemia (instabilidade hemodinâmica), sepse e uso de outras drogas nefrotóxicas.

A nefrotoxicidade causada pelos antibióticos possui vários mecanismos fisiopatológicos, dependendo do agente específico em questão. Pode haver lesão celular direta, mecanismos imunológicos, mecanismos de hipersensibilidade ou obstrução intratubular decorrente de precipitação da droga.

Pode ocorrer, ocasionalmente, uma falsa elevação dos níveis séricos de creatinina por alterações na secreção tubular ou por interferências no ensaio químico para dosagem da substância. Finalmente, pode ocorrer ainda uma variedade de distúrbios acidobásicos com o uso de diversos antibióticos. *A manifestação clínica mais comum é o desenvolvimento de insuficiência renal não oligúrica pelo uso de aminoglicosídeos.*

1- Os AMINOGLICOSÍDEOS

Cerca de **15%** dos pacientes que usam aminoglicosídeos desenvolvem insuficiência renal aguda. Embora normalmente depurada pelos glomérulos e eliminada na urina, uma pequena quantidade da droga acaba sendo captada e acumulada pelas células do *túbulo proximal*. Com o progredir do tratamento, tais fármacos chegam a se acumular em níveis tóxicos, resultando em dano celular.

As células afetadas entram em disfunção e eventualmente morrem, gerando um quadro de necrose tubular aguda responsável pela redução da taxa de filtração glomerular. O estabelecimento da disfunção renal geralmente ocorre após **sete dias** de uso destes fármacos. No entanto, em pacientes sépticos, com isquemia renal, a elevação das escórias nitrogenadas pode ocorrer precocemente, após dois dias de início da droga.

Vários dos defeitos tubulares específicos podem ser encontrados, como glicosúria, amino-

cidúria, incapacidade de concentração da urina e perda renal de potássio e magnésio. A **Tabla 1** resume os principais fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade pelos aminoglicosídeos. A neomicina é o membro mais nefrotóxico dessa classe de antibióticos; o menos nefrotóxico é a estreptomina.

Tab. 1: Fatores de risco para lesão renal por aminoglicosídeos.

- | |
|--|
| 1- Paciente Idoso |
| 2- Duração do Tratamento |
| 3- Dose total administrada |
| 4- Dose dividida (2-3 tomadas diárias) |
| 5- Existência de Hipovolemia |
| 6- Existência de lesão renal prévia |
| 7- Presença de Insuficiência Hepática |
| 8- Existência de Hipocalemia |
| 9- Associação a outras Nefrotoxinas |
| 10- Administração noturna |

A NTA por aminoglicosídeos é do tipo **não oligúrica** e com tendência à hipocalemia e, em menor grau, hipomagnesemia. A hipocalemia deve-se à menor reabsorção de sódio no túbulo proximal, permitindo um aporte maior deste eletrólito ao néfron distal – o resultado é a maior secreção de potássio (lembre-se que o K^+ é secretado em troca da reabsorção de Na^+ no néfron distal). O sedimento urinário costuma ser “inocente” ou revelar eventuais cilindros epiteliais.

É fundamental a estimativa da taxa de filtração glomerular, através do “*clearance* de creatinina”, antes de prescrevermos aminoglicosídeos. Através da fórmula descrita abaixo, somos capazes de estimar rapidamente o clearance de creatinina, usando dados simples como peso, idade e creatinina sérica.

$$Clcr = \frac{(140 - IDADE) \times PESO}{Creatinina\ Plasm. \times 72}$$

Em mulheres, o valor final deve ser multiplicado por 0,85

Em pacientes que já apresentam queda do *clearance* de creatinina, os aminoglicosídeos devem ser, sempre que possível, substituídos por outros antibióticos. Caso sejam imprescindíveis, devem ser usados mediante ajuste calculado da dose.

QUADRO DE CONCEITOS I Os Aminoglicosídeos.

Forma de lesão renal pelos Aminoglicosídeos Necrose tubular aguda não oligúrica

Melhor forma de administração Altas doses intercaladas por intervalos longos

Em geral, para uma mesma posologia diária, é preferível a administração de altas doses intercaladas por intervalos longos a baixas doses em intervalos curtos. **Atualmente, os aminoglicosídeos são administrados em dose única diária, mantendo a mesma capacidade bactericida, mas com menor toxicidade.** Quanto mais constante (e menos intermitente) for a exposição ao fármaco, mais ele se acumulará nas células tubulares da córtex renal. Recentemente, um estudo demonstrou que a administração noturna (da meia-noite às 7h30min) é mais nefrotóxica do que a administração durante o período diurno (8h às 23h30min).

2- ANFOTERICINA B

A anfotericina B (*Fungizone*) é um potente antifúngico que deve ser administrado por via endovenosa, diluído em 500 ml de soro (glicosado ou fisiológico), na dose de 0,5 a 1,5 mg/kg/dia. A duração do tratamento deve ser individualizada, sendo necessárias geralmente de duas a quatro semanas (dose acumulada de 1.500 a 4.000 mg). Como sua meia-vida é prolongada, o tratamento pode ser feito em dose única diária, em infusão venosa de duas a seis horas.

Até **80%** dos pacientes que são submetidos ao tratamento agressivo com esta droga podem desenvolver disfunção renal. Além de insuficiência renal, várias anormalidades tubulares podem surgir, levando à perda de potássio (com **hipocalemia grave**), perda de magnésio (com **hipomagnesemia grave**), poliúria (**diabetes insipidus** nefrogênico) e acidose tubular renal tipo I (**acidose hiperclorêmica**).

Não é esperado, para a maioria das formas de IRA, que a elevação das escórias nitrogenadas se associe à hipocalemia – pelo contrário, na maioria das vezes existe hipercalemia!!! Assim, esta situação atípica deve chamar a atenção para alguns diagnósticos etiológicos específicos, organizados na **Tabela 2**.

Tab. 2: Causas de IRA com hipocalemia.

1- Leptospirose
2- Lesão renal por Aminoglicosídeos
3- Lesão renal pela Anfotericina B
4- Nefrosclerose Hipertensiva Maligna

A insuficiência renal causada pela anfotericina B é dose-dependente e ocorre como resultado de uma vasoconstrição generalizada do leito renal, com grave injúria tubular e **necrose tubular aguda** não oligúrica. Esta vasoconstrição é devido, provavelmente, a um influxo maciço de cálcio para o meio intracelular em resposta às alterações na permeabilidade da membrana celular induzidas pela droga. O sedimento urinário costuma ser “inocente”.

A injúria tubular pela anfotericina B é bem característica: há um aumento exagerado da

permeabilidade das células tubulares aos eletrólitos. Como dentro da célula a concentração de K^+ é maior do que no lúmen, a secreção tubular deste eletrólito aumenta. Em relação ao H^+ , ocorre o inverso – como o lúmen tem concentração 100 vezes maior que a das células, a tendência é uma difusão retrógrada em direção à célula e, depois, ao plasma.

Fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade incluem: hipovolemia, disfunção renal preexistente, idade avançada e dose total da droga administrada. Pode-se tentar prevenir, ou ao menos minimizar, a gravidade da lesão renal induzida pela anfotericina B através de uma hidratação generosa (1 L de SF 0,9% IV 60min antes da dose diária de anfoB). A necessidade do uso da anfotericina B deve ser constantemente reavaliada, interrompendo-a tão logo as condições clínicas permitam.

Atualmente dispomos de preparações especiais como a anfotericina liposomal (*Ambisome*) e a anfotericina “complexo lipídico” (*Abelcet*), que são bem menos tóxicas que a tradicional (a anfotericina liposomal é a menos tóxica das duas). Em compensação, seu custo é bem maior, o que muitas vezes impossibilita o uso. Estes preparados devem ser escolhidos quando forem necessárias elevadas doses diárias de anfotericina B ($> 0,8$ mg/kg). Já existem antifúngicos alternativos menos nefrotóxicos (ex.: acetato de caspofungina), mas, como ainda há pouca experiência com essas drogas, elas figuram como segunda escolha para os casos de ineficácia ou intolerância à anfotericina B.

3- VANCOMICINA

A vancomicina é prescrita em uma variedade de infecções causadas por bactérias Gram-positivas, principalmente aquelas resistentes a outros antibióticos como o *S. aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), o *S. epidermidis* e o *Enterococcus faecalis*.

A vancomicina possui um potencial nefrotóxico muito pequeno quando usada isoladamente. De uma forma geral, apenas em doses excessivas, ou então no **uso combinado com aminoglicosídeos**, a nefrotoxicidade pode se expressar... A incidência de lesão renal pode chegar a **20-30%** se os fatores de risco citados estiverem presentes. Raramente se observa nefrite intersticial induzida pela vancomicina.

Obs.: Vale a pena lembrar uma reação colateral (importante em provas) da vancomicina: a “síndrome do homem vermelho”, um rash eritematoso de tronco e face, que surge principalmente após infusão rápida (menos de 1h) de doses maiores que 1 g. Esta reação não é alérgica e não mais ocorrerá após infundirmos corretamente a droga!!!

4- OS BETALACTÂMICOS

A nefrite intersticial aguda pelas penicilinas já foi descrita no capítulo anterior. A maioria dos casos de nefrotoxicidade induzida por

cefalosporinas foi associada ao uso parenteral de altas doses de cefaloridina, causando necrose tubular aguda e insuficiência renal. Atualmente, com a substituição da cefaloridina por outras cefalosporinas, a incidência de lesão renal se limita à nefrite intersticial alérgica, tal como as penicilinas.

QUADRO DE CONCEITOS II	
Lesão renal por Antibióticos	
ANTIBIÓTICO	MECANISMO DE LESÃO
Aminoglicosídeo	Necrose Tubular Aguda (IRA + Hipocalemia)
Penicilinas	Nefrite Intersticial Aguda Alérgica
Sulfonamidas	Nefrite Intersticial Aguda Alérgica
Anfotericina B	Acidose Tubular Renal Distal + Hipocalemia + NTA

5- As SULFONAMIDAS E O TRIMETOPRIM

No passado, a nefrotoxicidade atribuída às sulfonamidas estava relacionada à cristalização da droga no interior dos túbulos renais, seguida de obstrução. O desenvolvimento de derivados mais solúveis praticamente eliminou este problema, deixando a nefrite intersticial aguda como o mecanismo principal de lesão renal por essa classe de drogas.

O **Trimetoprim** (encontrado na famosa associação sulfametoxazol-trimetoprim) é uma base catiônica que utiliza as células do túbulo proximal para a sua secreção tubular e excreção renal. Como a creatinina também é uma base catiônica, compete com o Trimetoprim pela secreção tubular. Em pacientes com disfunção renal prévia, a eliminação da creatinina passa a depender um pouco da secreção tubular – estes pacientes, ao usarem o Trimetoprim, podem apresentar um leve aumento da creatinina, sem haver nenhuma piora da função renal propriamente dita (taxa de filtração glomerular).

II – OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS: AINEs

Os AINEs já são conhecidos há mais de um século, porém somente na década de 70 seu potencial de dano renal começou a ser reconhecido e estudado. Existem várias formas de lesão renal associada aos AINEs. Veremos as mais importantes, divididas em síndromes.

1- IRA REVERSÍVEL: HEMODINÂMICA

Esta desordem é uma das causas mais comuns de insuficiência renal aguda, tanto nos pacientes hospitalizados quanto nos ambulatoriais. Todos os AINEs têm o mesmo potencial de induzi-la.

Há uma grande variabilidade quanto à gravidade do quadro. Na maioria das vezes, o paciente notará apenas uma pequena diminuição no volume urinário e um leve ganho de peso acompanhando a diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), e raramente procurará assistência médica. Em alguns casos, porém, pode haver franca insuficiência renal aguda oligúrica. A insuficiência renal é, na maioria das vezes, reversível com a suspensão do AINE e se encaixa num tipo especial de **insuficiência pré-renal** (hipofluxo).

O clínico deve estar atento aos pacientes com maior risco de desenvolver IRA pelos AINEs, no momento de prescrevê-los. Os pacientes de alto risco estão listados na **Tabela 3**.

Qual é o mecanismo do hipofluxo renal desencadeado pelos AINEs? Sabemos que os AINEs são potentes inibidores da produção de prostaglandinas, incluindo aquelas liberadas no parênquima renal. Estas substâncias são fundamentais nas condições de hipofluxo ou doença renal prévia, pois vasodilatam a arteríola *aférente*, aumentando a filtração glomerular. A inibição de sua produção local pelos AINEs descompensa, portanto, a função renal (vasoconstrição da arteríola *aférente*, com queda na TFG)...

Tab. 3: Pacientes de alto risco para desenvolver IRA associada aos AINEs.

1- PACIENTES COM QUEDA DO FLUXO RENAL

ICC
Cirroze com ascite
Hemorragia grave
Queimaduras graves
Cirurgia recente
Uso de diuréticos

2- PACIENTES COM DOENÇA RENAL PRÉVIA

Síndrome nefrótica
LES
Glomerulonefrite
Rim único
Nefrite intersticial
Insuficiência renal prévia
Exposição prévia a outras drogas nefrotóxicas

Veremos no capítulo 4 que os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e os Ant. de Angio II também podem alterar a hemodinâmica glomerular, desencadeando IRA (reversível após suspensão da droga). A principal diferença em relação aos AINEs é que os IECA e Ant. Angio II promovem queda da TFG por vasodilatação da arteríola *eférente* (bloqueio do efeito vasoconstritor da angio II sobre este vaso)... Em uma pessoa normal, se inibirmos as prostaglandinas, através do uso de AINEs, ou administrarmos IECA/Ant. Angio II, o efeito na hemodinâmica renal será muito pequeno, pois as prostaglandinas e a angio II não estão sendo necessárias para manter o fluxo e filtração glomerulares.

2- NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA COM SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÃO MÍNIMA

O desenvolvimento de nefrite tubulointersticial durante o uso de AINEs é um efeito indesejável incomum, porém característico dessa classe de drogas. Embora a maior parte dos AINEs possa causar esta alteração, a maioria dos casos está relacionada aos **derivados do ácido propiônico** (fenoprofeno, ibuprofeno e naproxeno).

Fatores de risco para o desenvolvimento da nefrite tubulointersticial incluem: (1) hipertensão arterial; (2) *diabetes mellitus*; (3) idade avançada; (4) uso de diuréticos e (5) ocorrência prévia da desordem. Ao contrário da forma “hemodinâmica” de lesão, a presença de doença renal prévia não parece ser um fator de risco importante.

Do ponto de vista clínico, o quadro mais observado é o desenvolvimento de **Nefrite Intersticial Aguda (NIA) + síndrome nefrótica** (70-80% dos casos), seguido pela NIA “pura” (10-20% dos casos) e pela síndrome nefrótica pura (menos de 10% dos casos).

A **Tabela 4** resume as principais diferenças entre a NIA por AINEs e a NIA causada por outros fármacos.

Tab. 4: Comparação entre nefrite intersticial associada aos AINEs e nefrite intersticial alérgica.

	NIA (AINEs)	NIA (Alérgica)
Síndrome Nefrótica	> 80%	< 5%
Febre	< 5%	> 80%
Rash	0%	> 20%
Eosinofilia	10%	> 80%
Eosinofilúria	0%	> 50%
Hematúria	> 50%	> 80%
Leucocitúria	> 50%	> 80%
Duração da exposição	0.5-18 meses	2-37 dias

Observe que na NIA por AINEs há pouca ou nenhuma eosinofilia e predomina a síndrome nefrótica associada, bem diferente do que ocorre na NIA por outros fármacos.

A síndrome nefrótica é caracteristicamente uma **nefropatia por lesão mínima**, mostrando glomerulos normais na microscopia óptica, em meio a uma histopatologia típica de NIA.

Deve-se suspeitar de NIA associada aos AINEs em qualquer paciente que desenvolva síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal aguda durante um curso de AINEs. A associação ao uso da droga pode ser difícil em alguns casos, já que a desordem pode se manifestar *meses após a terapia*. Nesses casos, uma urinálise com hematúria, piúria e proteinúria maciça, num paciente com história de uso de AINEs e sem lesão renal prévia, é bastante sugestiva.

O prognóstico é excelente com recuperação total da função renal e resolução da síndrome nefrótica na quase totalidade dos casos após a suspensão do fármaco. Um curto período de diálise pode ser necessário em alguns casos devido ao desenvolvimento de insuficiência renal grave. Pacientes com síndrome nefrótica e IRA que apresentem extensos infiltrados à biópsia renal podem se beneficiar do uso de corticoides.

3- NEFROPATIA CRÔNICA

Existem relatos de nefrite intersticial crônica e necrose papilar, de forma similar à nefropatia por abuso de analgésicos. Esta associação, entretanto, não está totalmente comprovada.

III – ABUSO DE ANALGÉSICOS

A nefropatia por abuso de analgésicos contendo a mistura de fenacetina e aspirina foi devidamente comentada no capítulo anterior, no item Nefrite Intersticial Crônica. Vale lembrar que estas substâncias atuam em conjunto lesando o endotélio dos vasos retos, que se obliteram gerando isquemia da medula e da papila renal: daí a forte associação com a **necrose de papila** e suas consequências!

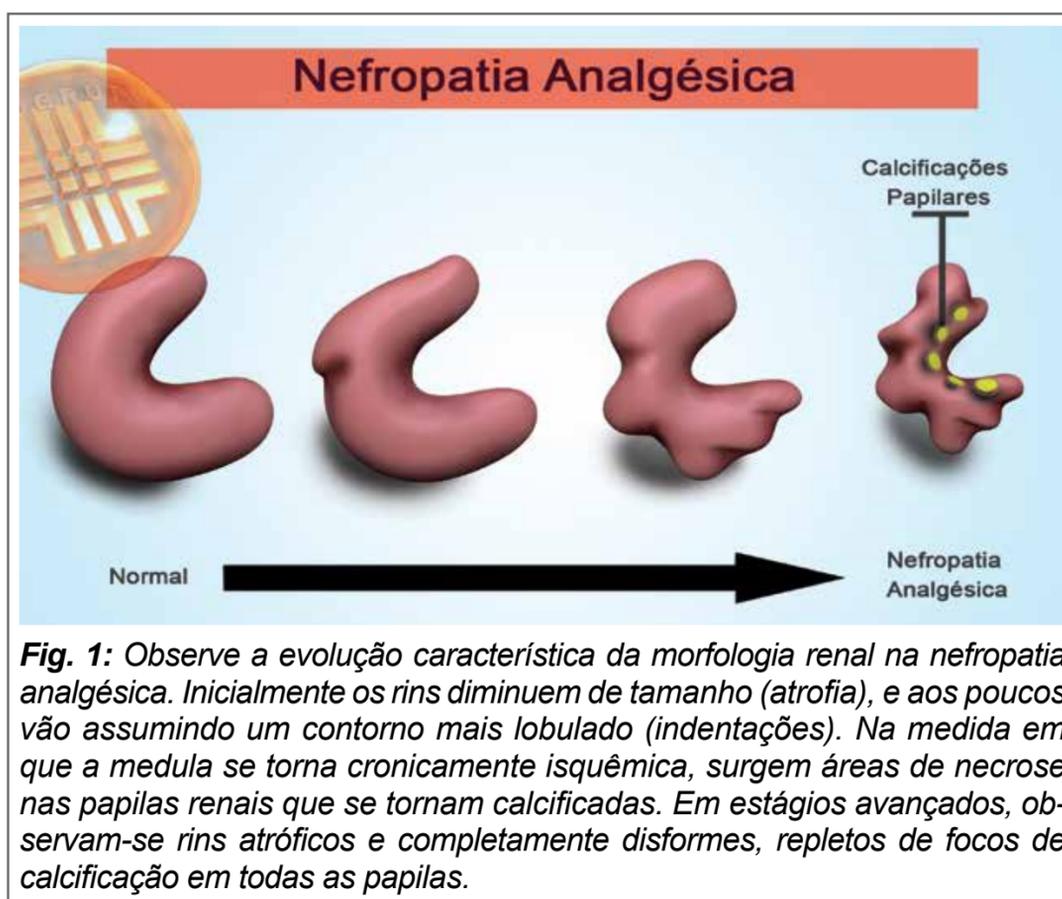


Fig. 1: Observe a evolução característica da morfologia renal na nefropatia analgésica. Inicialmente os rins diminuem de tamanho (atrofia), e aos poucos vão assumindo um contorno mais lobulado (indentações). Na medida em que a medula se torna cronicamente isquêmica, surgem áreas de necrose nas papilas renais que se tornam calcificadas. Em estágios avançados, observam-se rins atróficos e completamente disformes, repletos de focos de calcificação em todas as papilas.

QUADRO DE CONCEITOS III*A lesão renal causada por AINEs.***Quando devemos suspeitar de NIA associada aos AINEs?**

Em qualquer paciente que desenvolva síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal aguda durante um curso com estas drogas.

Qual é o maior obstáculo para o diagnóstico desta condição?

Normalmente não é suspeitada (especialmente quando se manifesta meses após a terapia).

O aspecto morfológico dos rins em exames de imagem como a TC é bastante característico na nefropatia analgésica, podendo sugerir este diagnóstico mesmo em pacientes que não relatam uma história convincente de exposição significativa a essas drogas (ver **FIGURA 1**).

IV – OS METAIS PESADOS

A exposição a metais pesados produz vários tipos de anormalidades renais. Resumiremos agora os metais mais associados a lesões renais e suas alterações específicas. São eles:

- **Chumbo (saturnismo)**
- Cobre (doença de Wilson)
- Mercúrio (hidrargirismo)
- Ouro (nefropatia membranosa)
- Ferro (hemossiderose)

1- CHUMBO (SATURNISMO)

O chumbo é um metal de cor cinza, maleável, encontrado na natureza sob a forma de minério chamado *galena*. Os efeitos do chumbo sobre o organismo são conhecidos desde a antiguidade. Hipócrates (600 a.C.) já havia reconhecido a cólica causada pelo chumbo! Há inclusive um curioso estudo que atribuiu a decadência do Império Romano ao uso de condimentos manipulados em vasilhames de chumbo. A primeira descrição moderna da intoxicação por chumbo foi realizada em 1839 por Tanquerel, com base em 1.200 casos. Seu estudo foi tão completo que, desde então, pouco foi acrescentado aos sinais e sintomas clínicos da intoxicação.

A exposição ao chumbo é geralmente industrial, já que ele entra na fabricação de diversos produtos como baterias, pilhas, tintas anticorrosivas e cerâmica vitrificada. Veja as principais atividades industriais no Brasil com risco de saturnismo na **Tabela 5**.

Antigamente, a gasolina dos automóveis era rica em chumbo, propiciando uma alta contaminação ambiental pela poeira de chumbo, proveniente da queima do combustível. No Brasil, a gasolina vendida nos postos não mais contém chumbo porque o etanol o substituiu (a gasolina vendida nos postos contém 25% de etanol), e está bem demonstrado que os níveis atmosféricos deste metal diminuíram na cidade de São Paulo nos últimos anos. Há ainda relatos de saturnismo em crianças que ingeriram acidentalmente tintas ricas no metal.

O chumbo alcança a circulação após ser inalado ou ingerido. A intoxicação pode ser aguda

(alta exposição) ou crônica (exposição moderada). O saturnismo não afeta somente os rins. O quadro clínico pode apresentar uma gama de sinais e sintomas, representados por dor abdominal recorrente (pelo distúrbio do metabolismo das porfirinas), cefaleia, anorexia, dificuldade de concentração, diminuição da libido, anemia hemolítica com pontilhados basofílicos à hematoscopia, neuropatia periférica dos extensores (mão caída, pé caído). A gestante exposta pode desenvolver graves complicações na formação fetal.

Tab. 5: Principais exposições industriais ao saturnismo.**1- INDÚSTRIA DE BATERIAS (ACUMULADORES ELÉTRICOS)**

Numa bateria comum, cerca de 65% de seu peso é chumbo, seja em sua forma metálica, seja sob a forma de óxido de chumbo.

2- INDÚSTRIA AUTOMOBILÍSTICA

Na área de funilaria, certos modelos necessitam de uma correção das eventuais imperfeições de estamparias (prensas). O operário, com auxílio de maçarico, derrete a barra de chumbo e com uma espátula vai preenchendo os defeitos. Nesta fase, o desprendimento dos fumos metálicos não é prejudicial. Posteriormente, porém, as irregularidades da superfície corrigida com chumbo devem ser lixadas; agora a operação expõe o funcionário à poeira de chumbo, e, se medidas de proteção não forem tomadas, certamente aparecerão intoxicações.

3- INDÚSTRIA DE PIGMENTOS PARA TINTAS E ESTABILIZANTES PARA PLÁSTICOS

Neste tipo de exposição, há possibilidade de intoxicações graves com pouco tempo de serviço. Na fabricação de zarcão e litargirio, a manutenção de condições adequadas de higiene ambiental é muito mais difícil do que em outras indústrias, por motivos de ordem técnica.

4- INDÚSTRIA PETROLÍFERA

A exposição ocorre na fase de adição do chumbo tetraetila à gasolina (aditivada), para aumentar o seu poder antidetonante.

5- INDÚSTRIA CERÂMICA

Certos tipos de cerâmicas vitrificadas usam chumbo. Há relatos de intoxicação por crianças que ingeriram laranja em recipientes de cerâmica vitrificada.

6- INDÚSTRIA DE SOLDA

O risco maior das operações de solda com chumbo reside no trabalho em áreas confinadas com pequena aeração.

Vamos ao envolvimento renal... O chumbo chega ao rim pela corrente sanguínea e se liga seletivamente às células do **túbulo proximal**, causando, de forma precoce, graves alterações morfológicas neste segmento. Com a cronificação da nefropatia, observam-se rins diminuídos de volume e de aspecto granular, atrofia tubular com dilatação e fibrose intersticial. Diversos estudos relacionaram diretamente a queda da função renal (mesmo que subclínica) e a gravidade das alterações morfológicas, com o tempo de exposição ao metal e seus níveis séricos. Existe, porém, variação na suscetibilidade individual.

A nefropatia por chumbo possui características clínicas peculiares. *Ao contrário do que ocorre na maioria das nefropatias, a proteinúria é mínima ou ausente, e o sedimento urinário é praticamente normal.* A doença renal é suspeitada basicamente através de provas funcionais, como o *clearance* de creatinina e dosagem da ureia e creatinina plasmáticas.

O chumbo age no túbulo proximal diminuindo a secreção tubular de urato, gerando *hiperuricemia*, que pode levar até mesmo à gota declarada (**gota do saturnismo**). A **hipertensão arterial** é encontrada de forma variável e sua relação com a intoxicação pelo chumbo permanece controversa. Muitos pacientes com o diagnóstico de gota e “nefropatia por ácido úrico”, na verdade, têm saturnismo (a hiperuricemia é evento secundário à nefropatia, e não a sua causa...). O mesmo ocorre com alguns pacientes que têm o diagnóstico errôneo de nefrosclerose hipertensiva benignas, que por acaso possuem o ácido úrico um pouco elevado. Uma boa história ocupacional poderia levar ao diagnóstico correto...

Embora o chumbo cause lesão principalmente no túbulo proximal, uma disfunção global deste segmento (*síndrome de Fanconi*) raramente é vista, a não ser no saturnismo infantil. Em alguns casos, pode-se ter apenas aminoacidúria ou glicosúria renal isolada. Existe uma maior propensão à nefropatia perdedora de sal, acidose metabólica e hipercalemia.

O diagnóstico do saturnismo se baseia na história ocupacional e na dosagem sérica de chumbo. A concentração de chumbo no sangue é a chave para o diagnóstico, pois não pode haver saturnismo com níveis de plumbemia normais. Em níveis de 60 a 80 $\mu\text{g}\%$ já existe alguma sintomatologia inespecífica em grau leve. Os sintomas evidentes de intoxicação são notados em níveis superiores a **80 $\mu\text{g}\%$** . A excreção urinária de chumbo em adultos normais geralmente é inferior a 80 $\mu\text{g}/\text{L}$. A maioria dos pacientes com intoxicação apresenta níveis de 150 a 300 $\mu\text{g}/\text{L}$. *Na existência de nefropatia plúmbica ou outras formas de insuficiência renal, a excreção urinária do chumbo pode estar normal.* O achado patognomônico da nefropatia plúmbica na biópsia renal é a presença dos **corpúsculos de inclusão nuclear**. Estes só podem ser observados nos primeiros anos da doença, portanto, sua ausência não exclui o diagnóstico.

O tratamento do saturnismo, com ou sem nefropatia, é feito com o quelante **EDTA** (50 mg/kg/dia

durante 5-7 dias). A D-penicilamina via oral também pode ser usada, mas é menos eficaz e possui mais efeitos colaterais que o EDTA.

QUADRO DE CONCEITOS IV

Nefropatia Plúmbica

Como o saturnismo afeta os rins?

Há uma lesão tubular proximal, associada à nefrite intersticial crônica com fibrose renal progressiva.

Como se apresenta a lesão renal?

Insuficiência renal progressiva, com EAS “inocente”, hiperuricemia (com ou sem gota) e hipertensão arterial.

Como fazer o diagnóstico?

Dosando-se o chumbo sérico, que deve estar acima de 60-80 $\mu\text{g}\%$.

O que encontramos na biópsia renal?

Nefrite tubulointersticial com corpúsculo de inclusão, patognomônicos da doença.

Qual é o tratamento?

Quelante de chumbo (EDTA).

2- MERCÚRIO (HIDRARGIRISMO)

O mercúrio e seus compostos tóxicos (mercúrio metálico ou elementar, mercúrio inorgânico e os compostos orgânicos) ingressam no organismo por inalação, por absorção cutânea e por via digestiva. As três formas são tóxicas, sendo que cada uma delas possui características toxicológicas próprias.

O mercúrio metálico é utilizado principalmente em garimpos, na extração do ouro e da prata, em células eletrolíticas para produção de cloro e soda, na fabricação de termômetros, barômetros, aparelhos elétricos e em amálgamas para uso odontológico. Os compostos inorgânicos são utilizados principalmente em indústrias de compostos elétricos, eletrodos, polímeros sintéticos e como agentes antissépticos. Já os compostos orgânicos são utilizados como fungicidas, fumigantes e inseticidas. Assim, os trabalhadores expostos são aqueles ligados à extração e à fabricação do mineral, na fabricação de tintas, barômetros, manômetros, termômetros, lâmpadas, no garimpo, na recuperação do mercúrio por destilação de resíduos industriais, etc. Vale o registro de casos de intoxicação no setor saúde, especificamente na esterilização de material utilizado em cirurgia cardíaca, e, também, no setor odontológico.

O mercúrio é irritante para pele e mucosas. A intoxicação aguda afeta os pulmões na forma de pneumonite intersticial aguda, bronquite e bronquiolite. Tremores e aumento da excitabilidade podem estar presentes, devido à ação sobre o SNC. Em exposições prolongadas, em baixas concentrações, produz sintomas complexos, incluindo cefaleia, redução da memória, instabilidade emocional, parestesias, diminuição da atenção, tremores, fadiga, debilidade,

perda de apetite, perda de peso, insônia, diarreia, distúrbios de digestão, sabor metálico, sialorreia, irritação na garganta e afrouxamento dos dentes. De maneira geral, a exposição crônica apresenta quatro sinais, que se destacam entre outros: **gengivite, sialorreia, irritabilidade, tremores.**

A nefropatia do hidrargirismo se manifesta clinicamente por uma **síndrome nefrótica**. A biópsia renal mostra tanto uma glomerulonefrite membranosa quanto proliferativa com depósitos de IgG e IgM, sugerindo uma resposta de hipersensibilidade ao metal. Outros compostos podem causar lesão tubular e levar a uma insuficiência renal crônica com aspectos da **síndrome de Fanconi**. Na intoxicação aguda raramente pode haver Necrose Tubular Aguda (NTA) com insuficiência renal aguda.

Em casos de intoxicação aguda com insuficiência renal, pode-se usar o tratamento combinado de diálise com um quelante do mercúrio. O mais usado é o *dimercaprol*. Em caso de insuficiência renal crônica, o quelante mais indicado é a *N-acetil-penicilamina*.

3- COBRE (DOENÇA DE WILSON)

O protótipo da intoxicação crônica pelo cobre em humanos é a **doença de Wilson** (degeneração hepatolenticular), um erro inato do metabolismo com herança autossômica recessiva. A fisiopatologia básica da doença é um acúmulo de cobre nos tecidos, secundário a uma excreção hepatobiliar diminuída do metal. A excreção não ocorre de maneira satisfatória devido à deficiência da proteína que carrega o cobre no sangue, a ceruloplasmina.

Os sinais clínicos aparecem somente após a 2ª ou 3ª décadas. Porém, as alterações metabólicas características da doença já podem ser encontradas durante o período assintomático e incluem: hipoceruloplasminemia, aumento do cobre urinário e elevação das enzimas hepáticas. Com o aparecimento dos sintomas, destacam-se aqueles associados ao comprometimento hepático e neurológico. Os anéis de Kayser-Fleischer são depósitos de cobre na membrana de Descemet da córnea e são considerados fortes indícios do envolvimento neurológico da doença de Wilson.

O envolvimento renal se caracteriza por lesão e disfunção do **túbulo proximal** (predominando a aminoacidúria), com diminuição da TFG e do fluxo sanguíneo renal e, em alguns casos, um defeito na acidificação urinária no néfron distal. Pode ocorrer ainda hipercalciúria, com formação de cálculos, e uma proteinúria mínima.

O tratamento é feito com uma dieta pobre em cobre e quelantes (*quelante* = substância que aumenta a excreção urinária do metal). Os mais usados são a *D-penicilamina* e o *trientine*. As manifestações renais tendem a melhorar após a instituição da terapia, mas retornam se o tratamento for suspenso.

4- OUTROS METAIS

O ouro era largamente utilizado no tratamento da artrite reumatoide. Muitos pacientes que fazem o tratamento com o metal desenvolvem síndrome nefrótica. A síndrome normalmente regride com a suspensão do tratamento, mas pode ser necessário o uso de corticoides. A biópsia renal, podem ser observados dois tipos de lesão: (1) glomerulopatia membranosa, com espessamento da membrana basal glomerular e depósitos subepiteliais de IgG e IgM (mas não de complemento), formando um padrão granular à imunofluorescência; (2) lesão direta do ouro sobre a membrana basal glomerular, com fusão dos podócitos e alteração da permeabilidade. Não há formação de depósitos glomerulares neste caso. Outras lesões glomerulares menos graves, levando apenas a uma proteinúria isolada, também são comuns na lesão renal induzida pelo ouro.

QUADRO DE CONCEITOS V

Nefropatia pelo Ouro	Glomerulopatia Membranosa
-----------------------------	---------------------------

A intoxicação pelo **ferro** causa hemossiderose tecidual, uma doença conhecida como “hemocromatose”. A hemossiderose renal é observada em estados de hemólise crônica ou em casos de sobrecarga de ferro devido a transfusões de repetição. Na maioria das vezes não há alteração funcional, entretanto, alguns indivíduos podem apresentar uma moderada diminuição da TFG, proteinúria, alterações na capacidade de concentrar a urina e acidose tubular renal. Franca insuficiência renal aguda oligúrica pode ser observada em estados hemolíticos crônicos, quando há exacerbação da hemólise, e em crianças que ingeriram grandes quantidades de sulfato ferroso. No segundo caso, a mortalidade é alta, pois a lesão renal se associa a lesão hepática, choque, acidose metabólica e lesão da mucosa gastrointestinal. O tratamento de escolha para a intoxicação por ferro é o quelante *Deferoxamina* por via parenteral.

V- CONTRASTES RADIOLÓGICOS

A nefropatia associada ao uso de contrastes radiológicos é caracterizada por uma diminuição aguda da função renal após sua administração venosa. A incidência de IRA induzida por contraste é diretamente proporcional ao número de fatores de risco presentes para esta complicação, sendo considerada desprezível nos pacientes com função renal normal sem qualquer desses fatores... Para aqueles que apresentam múltiplos fatores de risco, especialmente na presença de disfunção renal prévia, a incidência pode ser superior a 50%! Estude atentamente a **Tabela 6**. O fator mais importante, sem dúvida, é a presença de insuficiência renal prévia...

Tab. 6

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA A NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADO

- 1- **Insuficiência renal prévia (creatinina > 1,5 mg/dl)**
- 2- **Diabetes mellitus** (só se o paciente tiver disfunção renal prévia)
- 3- **Insuficiência cardíaca congestiva**
- 4- **Mieloma múltiplo**
- 5- **Altas doses de contraste** (> 125 ml)
- 6- **Tipo de contraste iodado** (maior risco com os contrastes iônicos hiperosmolares)

Diabéticos sem doença renal prévia pertencem ao grupo de baixo risco, isto é, o diabetes por si só não é fator de risco para IRA contraste-induzida... No entanto, se um diabético possuir nefropatia crônica, sua chance de IRA após o uso de radiocontraste é muito alta, sendo até mesmo superior a de um paciente com o mesmo grau de disfunção renal que não possua diabetes... Acredita-se que isso seja devido a uma menor produção de óxido nítrico pelos pacientes diabéticos quando estes apresentam insuficiência renal crônica, em comparação com nefropatas não diabéticos (maior disfunção endotelial).

A fisiopatologia da nefropatia induzida por radiocontraste é multifatorial, envolvendo (1) alterações na hemodinâmica renal, com vasoconstricção arteriolar; (2) diminuição da deformabilidade das hemácias, dificultando sua passagem pelos capilares renais e aumentando a viscosidade sanguínea; (3) desvio da curva de hemoglobina para a esquerda, diminuindo a liberação de oxigênio para os tecidos; e (4) toxicidade direta do meio de contraste nos túbulos renais. Todos esses fatores contribuem para uma lesão isquêmica da região medular renal, levando à insuficiência renal aguda.

A síndrome se desenvolve **48h** após a administração do contraste e se caracteriza basicamente por uma elevação da creatinina plasmática. Outros parâmetros bioquímicos contribuem muito pouco para o diagnóstico. A insuficiência renal é não oligúrica na maioria dos pacientes. O comprometimento da função renal é máximo em torno de **3-5 dias**, embora a creatinina possa continuar subindo por mais de uma semana. Uma vez estabelecida a nefropatia, a depressão da função renal se mantém por 1-2 semanas, retornando ao normal na quase totalidade dos casos.

Após o estabelecimento da nefropatia, o tratamento é basicamente de suporte já que não existe nenhuma terapia específica para a desordem. É incomum a necessidade de diálise.

O mais importante, portanto, é elaborar estratégias preventivas, principalmente em pacientes de alto risco. Tradicionalmente, recomenda-se uma hidratação vigorosa com soro hipotônico (NaCl a 0,45%) ou soro fisiológico a 0,9% numa infusão de 1 ml/kg/h nas 12h prévias e 12h posteriores ao exame (ex.: uma angiografia coronariana). Porém, evidências recentes

sugerem que a expansão volêmica e alcalinização urinária com **solução isotônica de bicarbonato** (150 ml de bicarbonato + 850 ml de SG 5%) é *a medida mais eficaz para a prevenção da nefropatia induzida por radiocontraste nos pacientes de alto risco!!!* Fazemos 3 ml/kg 1h antes do exame e continuamos com infusão de 1 ml/kg/h nas próximas 6h. Diversos estudos não comprovaram o benefício de diuréticos, como furosemida e manitol, muito menos baixas doses de dopamina, na prevenção da nefropatia por contraste... Alguns deles inclusive revelaram aumento do risco por parte destes agentes!!

Os **contrastos não iônicos** iso-osmolares ou hipo-osmolares têm menor propensão à nefrotoxicidade, quando comparados aos contrastes iônicos hiperosmolares. O problema do uso rotineiro destes agentes é seu alto custo...

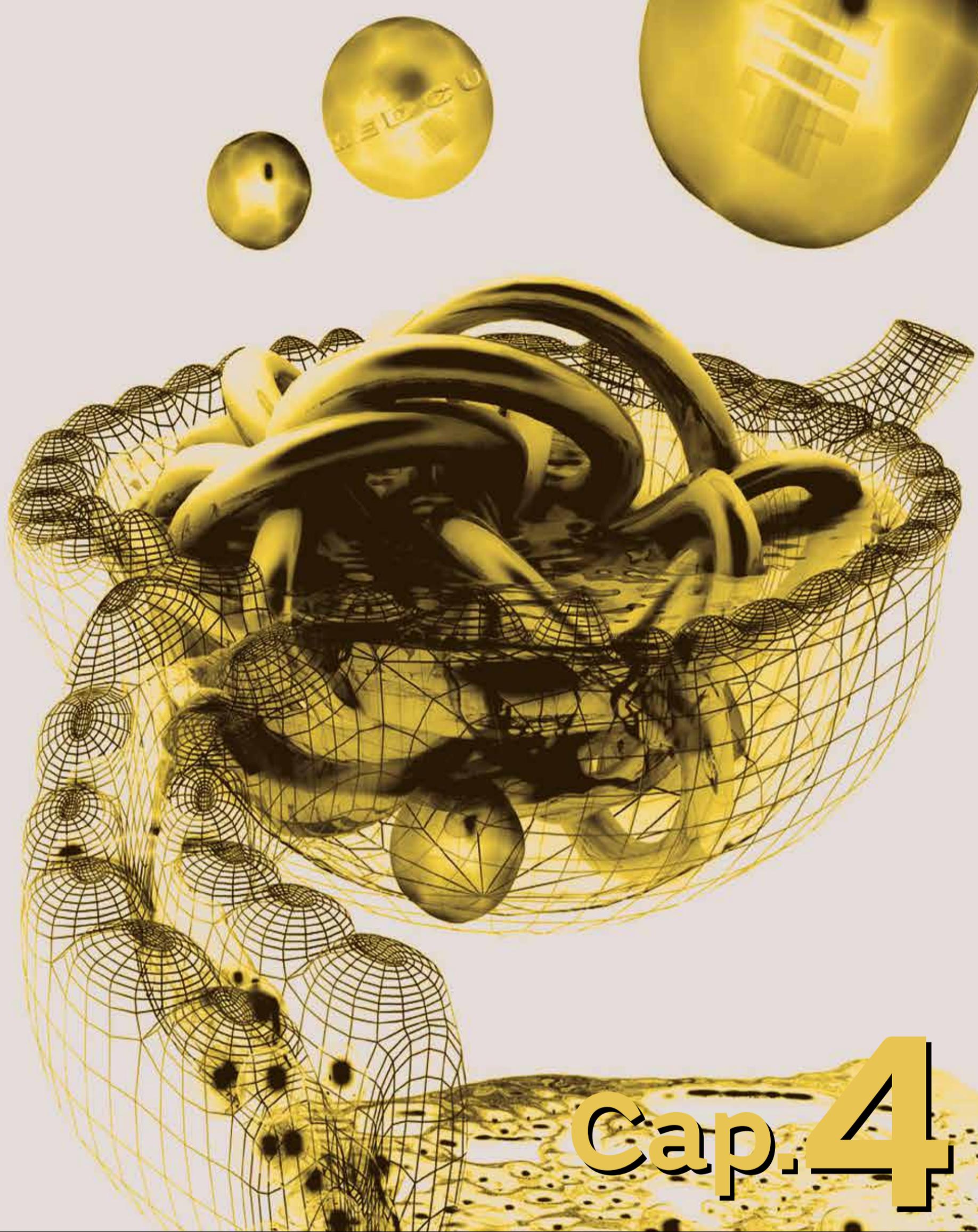
A **acetilcisteína** também parece ser benéfica segundo alguns estudos! Diferentes esquemas posológicos foram propostos, porém, modernamente, recomenda-se administrar 1.200 mg VO de 12/12h, na véspera e no dia do exame contrastado.

Finalmente, talvez a medida mais importante de todas seja evitar, se possível, o exame contrastado nos pacientes de alto risco, substituindo-o por um exame não contrastado (ex.: US, ressonância) ou reduzindo a dose do contraste iodado, caso este seja realmente necessário. O gadolínio usado como contraste venoso em ressonância magnética não é diretamente nefrotóxico. Todavia, em pacientes com TFG < 30 ml/min ele pode causar um grave quadro dermatológico chamado *fibrose sistêmica nefrogênica* (ver capítulo 4).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Briguori, C, Aioldi, F, D'Andrea, D, et al. *Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies*. *Circulation* 2007; 115:1211.
8. Recio-Mayoral, A, Chaparro, M, Prado, B, et al. *The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study*. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1283.
9. Onbasili, AO, Yeniceriglu, Y, Agaoglu, P, et al. *Trimetazidine in the prevention of contrast-*

- induced nephropathy after coronary procedures. Heart* 2007; 93:698.
10. Kuo, PH, Kanal, E, Abu-Alfa, AK, Cowper, SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007; 242:647.
 11. Sadowski, EA, Bennett, LK, Chan, MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243:148.
 12. The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research. <http://www.icnfd.org> (Accessed August, 2007).
 13. Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents - St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR* 2007; 56:137.
 14. Perazella, MA, Rodby, RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: A cause for concern. *Semin Dial* 2007; 20:1.
 15. Deo, A, Fogel, M, Cowper, SE. Nephrogenic systemic fibrosis: A population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:264.
 16. High, WA, Ayers, RA, Chandler, J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:21.
 17. Boyd, AS, Zic, JA, Abraham, JL. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:27.
 18. High, WA, Ayers, RA, Cowper, SE. Gadolinium is quantifiable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:710.
 19. Broome, DR, Girguis, MS, Baron, PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:586.
 20. Swaminathan, S, Horn, TD, Pellowski, D, et al. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med* 2007; 357:720.
 21. Yerram, P, Saab, G, Karuparthi, PR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: a mysterious disease in patients with renal failure—role of gadolinium-based contrast media in causation and the beneficial effect of intravenous sodium thiosulfate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:258.
 22. Liss, P, Persson, PB, Hansell, P, Lagerqvist, B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70:1811.
 23. Isnard Bagnis, C, Du Montcel, ST, Fonfrede, M, et al. Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006; 103:131.
 24. Pannu, N, Wiebe, N, Tonelli, M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295:2765.
 25. Kian, K, Wyatt, C, Schon, D, et al. Safety of low-dose radiocontrast for interventional AV fistula salvage in stage 4 chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2006; 69:1444.
 26. McCullough, PA, Bertrand, ME, Brinker, JA, Stacul, F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:692.
 27. Jo, SH, Youn, TJ, Koo, BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:924.
 28. Barrett, BJ, Katzberg, RW, Thomsen, HS, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Computed Tomography: A Double-Blind Comparison of Iodixanol and Iopamidol. *Invest Radiol* 2006; 41:815.
 29. Feldkamp, T, Baumgart, D, Elsner, M, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006; 66:322.
 30. Shaw, DR, Kessel, DO. The current status of the use of carbon dioxide in diagnostic and interventional angiographic procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29:323.
 31. Coyle, LC, Rodriguez, A, Jeschke, RE, et al. Acetylcysteine In Diabetes (AID): a randomized study of acetylcysteine for the prevention of contrast nephropathy in diabetics. *Am Heart J* 2006; 151:1039.
 32. Dussol, B, Morange, S, Loundoun, A, et al. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2120.
 33. Marenzi, G, Assanelli, E, Marana, I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354:2773.
 34. Marenzi, G, Lauri, G, Campodonico, J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119:155.
 35. Klarenbach, SW, Pannu, N, Tonelli, MA, Manns, BJ. Cost-effectiveness of hemofiltration to prevent contrast nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Crit Care Med* 2006; 34:1044.
 36. Cruz, DN, Perazella, MA, Bellomo, R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:361.



Cap. 4

DOENÇA VASCULAR
ISQUÊMICA DOS RINS

DOENÇA VASCULAR ISQUÊMICA DOS RINS

Este capítulo trata das doenças vasculares renais, dando enfoque a (1) **estenose de artéria renal** (com suas síndromes de hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica); (2) **oclusão arterial aguda**; (3) **ateroembolismo renal** e (4) **trombose de veia renal**.

A estenose de artéria renal pode se manifestar com hipertensão renovascular e/ou nefropatia isquêmica, ambas complicações do hipofluxo renal crônico. Por isso, a estenose de artéria renal é o tema mais importante deste capítulo (inclusive para os concursos de Residência) e, neste caso, será estudada com mais detalhes...

I – ESTENOSE DE ARTÉRIA RENAL

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR NEFROPATIA ISQUÊMICA

Uma estenose de artéria renal é considerada hemodinamicamente significativa quando produz isquemia renal crônica, o que sempre acontece com lesões com mais de **70-80%** de obstrução luminal. Contudo, o grau de obstrução necessário para levar ao fenômeno isquêmico pode variar de acordo com fatores tais como a rapidez de instalação da estenose e a riqueza da circulação colateral renal. Desse modo, estenoses obstruindo mais de **60%** do lúmen eventualmente já podem ter repercussão clínica.

Na maioria das vezes, a estenose grave é unilateral, levando à isquemia de apenas um dos rins. A isquemia do rim acometido estimula (como detalharemos adiante) a produção de renina pelo seu parênquima, levando à **hipertensão renovascular**, uma das causas mais comuns (e potencialmente curável) de hipertensão arterial “secundária”.

Quando a estenose é bilateral e significativa, ou quando há estenose de rim único (paciente nefrectomizado ou com agenesia renal), surge a chamada **nefropatia isquêmica**, caracterizada por insuficiência renal progressiva, atrofia do parênquima e rim em estágio terminal.

Apesar de ser passível de tratamento intervencionista (cirurgia ou angioplastia), podendo levar à melhora, pelo menos parcial, da hipertensão e/ou da insuficiência renal, a estenose de artéria renal infelizmente tem sido subdiagnosticada, em parte pela necessidade de métodos diagnósticos caros e de certa forma sofisticados, em parte pelo próprio desconhecimento de seus critérios de suspeição clínica.

ETIOLOGIA

A estenose de artéria renal pode acometer a artéria renal principal, seus ramos anteriores e posteriores ou menos comumente, os ramos interlobares. A causa mais comum é a **aterosclerose**, seguida pela *displasia fibromuscular*.

1- ATEROSCLEROSE DE ARTÉRIA RENAL

É a entidade responsável pela maior parte dos casos (> **2/3**) de estenose de artéria renal, predominando em pacientes com mais de 50 anos, com incidência semelhante entre os sexos. A estenose bilateral aterosclerótica (nefropatia isquêmica) é responsável por até **20%** dos casos de rim terminal recém-admitidos nos centros de diálise dos EUA.

Os fatores de risco são basicamente os mesmos da aterosclerose em outros territórios, ou seja, a própria hipertensão arterial, idade avançada, tabagismo, dislipidemia e diabetes melítus. Por tal motivo, a estenose de artéria renal ateromatosa com frequência está associada a outras manifestações de aterosclerose, como a doença vascular periférica. Hoje sabemos que, por si só, ela constitui um importante fator de risco cardiovascular! Estes pacientes desenvolvem mais IRC (25% vs. 2% das pessoas sem estenose de artéria renal), mais doença coronariana (67% vs. 25%), mais AVC (37% vs. 12%) e mais arteriopatia periférica (56% vs. 13%). O grande aumento no risco cardiovascular global parece ser devido aos efeitos diretos do excesso de angiotensina e aldosterona em diversos órgãos e tecidos!

A lesão acomete especialmente a **porção proximal** da artéria renal, predominando no **óstio** aorto-renal, mas também pode afetar os terços proximal e médio (raramente o terço distal). É bilateral em **20-70%** dos casos. Estudos realizados na época em que ainda não havia estatinas mostraram que a placa ateromatosa pode progredir em mais de **1/3 dos casos** durante os próximos cinco anos, aumentando a obstrução luminal a uma taxa em torno de 5% ao ano. Porém, somente **15%** evoluem com oclusão arterial completa (essa proporção aumenta quando a obstrução inicial era maior que 75% do lúmen, chegando a 40% dos casos). A atrofia renal (redução em mais de 1 cm no diâmetro renal) é observada após alguns anos em 20% dos casos com estenoses acima de 60% do lúmen.

É importante destacar que é relativamente comum o encontro de lesões ateroscleróticas estenosantes na população com mais de 65 anos de idade (em torno de 7%). Em pacientes com aterosclerose em outros territórios vasculares (coronariopatia, doença arterial periférica), a prevalência de estenose de artéria renal oscila entre 20-45%. **Contudo, a maioria destas lesões não produz repercussão clínica, como hipertensão renovascular ou nefropatia isquêmica!!!**

QUADRO DE CONCEITOS I

As principais etiologias da estenose de artéria renal são:

- 1) Aterosclerose.
- 2) Displasia fibromuscular.

Outras causas de estenose de artéria renal (ex.: vasculite de Takayasu) representam a minoria dos casos.

2- DISPLASIA FIBROMUSCULAR

É responsável por < 1/3 das estenoses de artéria renal.

Caracteriza-se pelo espessamento muscular ou fibromuscular de uma ou mais camadas da artéria renal ou ramos, sendo classificada em quatro tipos: (1) fibroplasia da média (75-80% dos casos); (2) fibroplasia perimedial; (3) hiperplasia da média (proliferação de miócitos sem fibrose) e (4) fibroplasia da íntima.

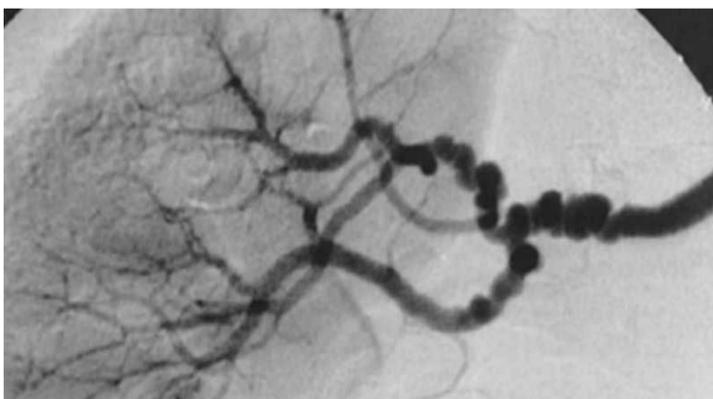


Fig. 2: Aspecto de "colar de contas" na arteriografia. estenose de artéria renal por displasia fibromuscular da média.

A **fibroplasia da média** é a causa mais comum de estenose de artéria renal em jovens, com grande predomínio no **sexo feminino** (5:1) e uma faixa etária geralmente entre 15-40 anos. A forma infantil costuma ser a *fibroplasia da íntima*.

O comprometimento arterial distribui-se mais comumente na **porção distal** da artéria principal e seus ramos, mas eventualmente a lesão aparece no terço médio (onde a aterosclerose também ocorre). É característica a presença de múltiplas "teias" intravasculares, dando um aspecto de *colar de contas* ao vaso acometido (**FIGURA 2**)... A progressão da obstrução só ocorre em 30% dos casos, e a incidência de oclusão total é baixa. Segundo algumas referências, a bilateralidade é observada em um percentual semelhante ao da aterosclerose, apesar de haver grande variabilidade entre os estudos. Eventualmente, há o acometimento de artérias extrarrenais, em particular o território carotídeo mas também o mesentérico e celíaco.

3- OUTRAS CAUSAS

- Dissecção aórtica, envolvendo as renais.
- Arterite de Takayasu (mulheres jovens).
- Colagenoses.
- Trauma abdominal.
- Neurofibromatose.
- Radiação (estenose actínica).
- Pós-transplante renal.

FISIOPATOLOGIA

1- ESTENOSE UNILATERAL

A estenose unilateral de artéria renal é o mecanismo mais comum de hipertensão renovascular, embora não seja capaz de causar insuficiência renal (nefropatia isquêmica) pela presença de outro rim normofuncionante.

Para ser considerada hemodinamicamente significativa, a estenose deve provocar um gradiente pressórico maior que 20 mmHg, determinando baixa pressão no território arterial

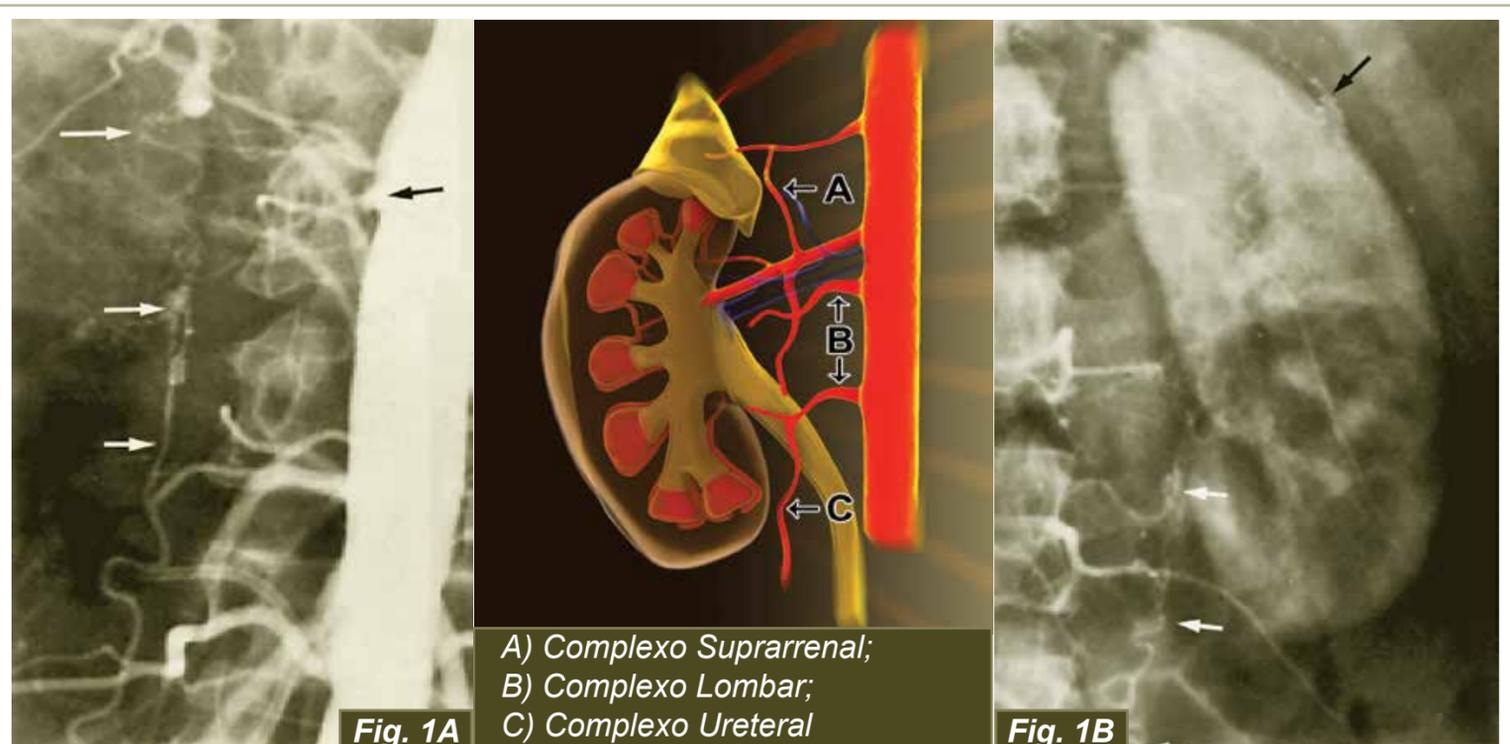


Fig. 1: Estenose de artéria renal por aterosclerose. **A:** Apesar da oclusão completa da artéria renal principal direita em seu óstio (seta preta), podem-se identificar vasos colaterais, especialmente originados nas artérias ureterais e lombares (setas brancas), capazes de nutrir o tecido renal. **B:** Observem os colaterais subcapsulares (seta preta) e vasos ureterais (setas brancas) fornecendo aporte sanguíneo para o rim.

pós-estenótico. Este fenômeno determina uma redução do aporte sanguíneo ao rim acometido (hipofluxo), muitas vezes fazendo com que a pressão de perfusão glomerular torne-se bastante reduzida. Nesta situação, apesar da nutrição do parênquima renal continuar preservada, sem necrose tecidual, a perfusão pode não ser suficiente para manter a função daquele rim, que então passa a ter a filtração glomerular e a produção de urina prejudicadas.

Se existe hipofluxo renal, por que o rim não necrosa? A nutrição e oxigenação das células do parênquima renal dependem do sangue que perfunde as arteríolas eferentes e peritubulares. Apenas 10% do fluxo sanguíneo renal são suficientes para garantir uma perfusão adequada do tecido renal, evitando a hipóxia celular! Portanto, a maior parte do fluxo renal serve somente para garantir a filtração glomerular, isto é, a função renal. Isso justifica o fato de a maioria dos rins com estenose arterial significativa apresentar um parênquima preservado.

Até aqui concluímos que a estenose unilateral não causa insuficiência renal (devido à presença do outro rim) e não costuma provocar infarto renal (enquanto o fluxo renal estiver acima de 10% do normal). **Então qual é o problema da estenose unilateral?**

Vejam o que acontece... O hipofluxo renal reduz a pressão na arteríola *aferente* e a filtração glomerular, exatamente como acontece nos estados hipovolêmicos. O tecido renal não consegue “perceber” que esta situação não está sendo causada por hipovolemia, mas simplesmente pela estenose arterial, e deflagra um mecanismo de defesa mediado pelo sistema **Renina-Angiotensina-Aldosterona*** – a angiotensina II é um potente vasoconstritor arterial e venoso, e a aldosterona uma substância que retém sódio e água. Se o paciente estivesse hipovolêmico tais medidas de defesa seriam salvadoras, mas ele não está... Na verdade, na tentativa de controlar um desequilíbrio que não existe, os mecanismos renais de compensação acabam produzindo uma situação patológica, e o preço que se paga é o desenvolvimento de **hipertensão arterial sistêmica**, neste caso, uma hipertensão renina-dependente...

O aumento da pressão arterial, embora deletério para o organismo, melhora a perfusão do rim estenótico. A **angiotensina II**, liberada em grande quantidade neste rim, age contraindo a arteríola *eferente*, aumentando a pressão de filtração glomerular, um mecanismo fundamental para a preservação da filtração glomerular no rim estenótico.

() A renina é liberada por células especializadas das arteríolas aferentes renais, que compõem, juntamente com a mácula densa, o aparelho justaglomerular. Os dois principais estímulos para liberação de renina são: (1) queda da pressão na arteríola aferente, relaxando seus miócitos; e (2) queda do fluxo tubular, ativando as células da mácula densa (uma região espe-*

*cializada do epitélio do túbulo contorcido distal). A renina transforma o angiotensinogênio (produzido pelo fígado) em angiotensina I que, por sua vez, é convertida na substância ativa **angiotensina II** pela Enzima Conversora de Angiotensina (ECA). A principal fonte endógena de ECA (e, portanto de angiotensina II) é o parênquima pulmonar, porém, quase todos os tecidos (especialmente o rim) contêm ECA, podendo formar angiotensina II em nível local. Este hormônio é um potente vasoconstritor arterial e venoso, e também estimula outras substâncias endógenas vasoconstrictoras, além de promover retenção renal de sal e água, agindo diretamente no túbulo proximal. A **aldosterona**, mineralocorticoide secretado pela suprarrenal em resposta à angiotensina II, acrescenta um importante efeito de retenção hidrossalina, por sua ação direta no túbulo coletor.*

QUADRO DE CONCEITOS II

A isquemia renal estimula em última análise a produção e liberação de renina pelo aparelho justaglomerular, que justifica o desenvolvimento de uma das principais formas de hipertensão “secundária”: a hipertensão renovascular.

Na estenose de artéria renal unilateral predomina o efeito de vasoconstricção em relação ao efeito de retenção hídrica, pois a elevação da pressão arterial promove natriurese por efeito direto (natriurese pressórica), utilizando para isso o rim contralateral não estenótico.

A hipertensão renovascular pode ser revertida pela revascularização renal (cirurgia, angioplastia)?? Parece ser a regra quando se trata da displasia fibromuscular; todavia, no caso da aterosclerose renal, a cura da hipertensão é rara (apesar de ser possível um melhora significativa), visto que boa parte desses pacientes também apresenta um componente de hipertensão essencial (primária). Ainda há outro problema... Mesmo um paciente com fibrodisplasia pode não ter sua hipertensão curada se a revascularização for realizada muitos anos após a instalação da hipertensão arterial (geralmente > 5 anos), pois a própria lesão vascular hipertensiva pode gerar um ciclo vicioso que se autoperpetua (mais lesão vascular, mais HAS)...

Perda irreversível do rim estenótico

Cerca de 20% dos doentes com aterosclerose de artéria renal e obstrução grave (> 75% do lúmen) evolui com perda progressiva da viabilidade tecidual do rim afetado, por fibrose e atrofia do órgão (diâmetro do rim < 8 cm no US). Este evento acontece via de regra nos casos de oclusão total, mas pode ser secundário a lesões não oclusivas... O mecanismo não é bem conhecido, mas existem alguns propostos: lesão microvascular associada (arterioloesclerose), ateroembolismo por colesterol, episódios repetidos de isquemia aguda e reperfusão, efeito fibrogênico e oxidante da angiotensina II, aumento na síntese de endotelina e diminuição na produção intrarrenal de óxido nítrico...

2- ESTENOSE BILATERAL OU EM RIM ÚNICO

Além de causar hipertensão, a estenose bilateral ou em rim único pode causar nefropatia isquêmica (insuficiência renal crônica por estenose de artéria renal). Novamente, a aterosclerose é a causa mais comum, predominando em **idosos**. Como já citado, em alguns locais até **20%** dos idosos têm a nefropatia isquêmica como causa da falência renal!

Nos pacientes com creatinina plasmática abaixo de 3,0 mg/dl, a disfunção renal costuma ser prontamente reversível com a revascularização. Embora seja menos comum, a reversibilidade (pelo menos parcial) ainda é possível com níveis mais elevados de creatinina... Há casos bem documentados de pacientes dependentes de diálise que não mais precisaram do procedimento após a restauração do fluxo renal!!! É intrigante o fato de estarmos descrevendo uma entidade tratável (no caso, por revascularização), que, se diagnosticada no momento apropriado, pode não evoluir de forma desfavorável.

Como não existe um rim normofuncionante, o mecanismo da hipertensão nesses pacientes é mais dependente de volume do que da vasoconstrição (o sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado retém sódio e água, causando hipervolemia e hipertensão que, por sua vez, reduz os níveis de renina em direção à faixa normal).

Qual é o mecanismo da lesão renal irreversível? São os mesmos descritos anteriormente para a estenose unilateral, só que observados em ambos os rins (ou no rim único). Radicais livres, infiltrado inflamatório mononuclear, substâncias vasoconstrictoras locais e fatores fibrogênicos compõem a via final, que leva em última análise à hialinização glomerular (com esclerose global), fibrose intersticial e atrofia tubular irreversível.

QUADRO DE CONCEITOS III

Fatores de Risco para HRV

- 1) Início abrupto, precoce ou tardio, da hipertensão: antes dos 30 ou após os 50 anos.
- 2) Hipertensão grave: PA diast > 120 mmHg, especialmente se houver retinopatia grau III ou IV.
- 3) Hipertensão resistente*.
- 4) Hipertensão moderada/grave + aterosclerose difusa extrarrenal + tabagismo ("tríade clássica").
- 5) Sopro abdominal sistodiastólico.
- 6) Hipertensão moderada/grave + assimetria do tamanho renal ao US.
- 7) Hipertensão + IRA precipitada por inibidores da ECA ou antagonistas da angio II.
- 8) Edema pulmonar hipertensivo recorrente.

(*) Define-se como **hipertensão resistente** aquela em que a meta pressórica não consegue ser atingida mesmo com o uso de três anti-hipertensivos em dose máxima, sendo um deles um diurético.

Qual é o grande problema dos Inibidores da ECA (IECA), Antagonistas da Angiotensina II (Ant. Angio II) e Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINE) no portador de nefropatia isquêmica???

O uso de qualquer uma dessas drogas pode precipitar insuficiência renal aguda em pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou em rim único!! Vejamos o porquê...

Duas substâncias produzidas no parênquima renal, a angiotensina II (angio II) e a prostaglandina E2 (PGE2), participam da autorregulação da filtração glomerular em estados de hipofluxo renal. As duas são produzidas em excesso pelo rim isquêmico, agindo de forma diversa, porém complementar. A angio II tem efeito vasoconstrictor predominante sobre a arteríola *eferente*, aumentando a pressão de filtração apesar da queda do fluxo sanguíneo renal, de forma a preservar a filtração glomerular. A PGE2 tem efeito vasodilatador predominante sobre a arteríola *aferente*, mantendo o fluxo sanguíneo renal apesar da estenose arterial. Ou seja, o rim estenótico ainda pode manter uma filtração glomerular razoável à custa do aumento de angio II e PGE2. A inibição da produção ou ação da angio II pelos IECA ou Ant. Angio II, respectivamente, e a inibição da produção de PGE2 pelos AINE provoca uma queda abrupta da filtração glomerular no(s) rim (ns) estenótico(s), determinando insuficiência renal aguda (ou crônica agudizada), reversível com a suspensão desses fármacos.

Fenômeno semelhante pode ocorrer em pacientes francamente hipovolêmicos, após receberem uma dessas drogas...

Entretanto, apesar dos potenciais efeitos colaterais citados, os anti-hipertensivos de primeira linha para tratar a hipertensão renovascular são aqueles que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (principalmente os IECA e Ant. Angio II), por atuarem diretamente no mecanismo fisiopatológico da hipertensão induzida por estenose de artéria renal...

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

1- HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

Estima-se que a estenose de artéria renal seja responsável por 0,2 a 5% (em média, **1%**) dos casos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) na população. Apesar de ser uma causa rara, quando estudamos determinados grupos de hipertensos, sua prevalência pode ser tão alta quanto **45%**, como acontece nos pacientes brancos com hipertensão acelerada maligna (que apresentam hemorragias ou papiledema na fundoscopia). Portanto, existem dados da história e exame clínico de um hipertenso que sugerem o diagnóstico da forma renovascular.

Na **Tabela** seguinte, colocamos os principais fatores de risco para Hipertensão Renovascular (HRV)... O estudo de *Blaufox* classificou os

pacientes hipertensos segundo o risco para hipertensão renovascular em três grupos (**Tabela 1**): (1) **Baixo risco**; (2) **Médio Risco**; (3) **Alto risco**. O grupo de baixo risco é formado por hipertensos leves ou moderados sem nenhum dado sugestivo a mais. Este constitui a grande maioria da população hipertensa. O risco de hipertensão renovascular neste grupo é extremamente baixo (< 1%). O risco de hipertensão renovascular no grupo de médio risco está em torno de 10%, enquanto que, no grupo de alto risco, é caracteristicamente > 30%, chegando a 45% em alguns casos. Como você pode perceber o emprego de exames complementares específicos para rastreamento da HRV só é custo-eficaz nos pacientes de maior risco...

Tab. 1: Grupos de risco para hipertensão renovascular (Blaufox).

GRUPO DE BAIXO RISCO (< 1%)
Hipertensos leves ou moderados, sem outros dados sugestivos.
GRUPO DE MÉDIO RISCO (5-15%)
Hipertensão grave (PA diastólica > 120 mmHg).
Hipertensão resistente.
Hipertensão moderada/grave de início abrupto fora da faixa etária habitual (isto é, início < 30 anos ou > 50 anos).
Hipertensão c/ sopro abdominal sistodiastólico.
Hipertensão moderada (PA diast > 100 mmHg) + tabagismo pesado + aterosclerose extrarrenal ou elevação crônica e estável da creatinina.
Hipertensão moderada/grave + tabagismo pesado + pronta resposta aos IECA, especialmente se o início da hipertensão foi abrupto.
GRUPO DE ALTO RISCO (> 30%)
Hipertensão grave (PA diastólica > 120 mmHg) + insuficiência renal progressiva ou refratariedade ao tratamento medicamentoso combinado, especialmente se houver história de tabagismo pesado ou doença aterosclerótica em outros territórios.
Hipertensão acelerada maligna (especialmente em brancos) – retinopatia grau III ou IV.
Hipertensão com elevação aguda da creatinina inexplicada ou precipitada pelo uso de inibidores da ECA ou antagonistas da angio II.
Hipertensão moderada/grave + assimetria do tamanho renal por exame de imagem (geralmente a ultrassonografia renal).

Portanto, a anamnese de um hipertenso, realizada de forma muito precária por grande parte dos médicos, deve incluir uma história detalhada, visando a idade de início da hipertensão, os níveis tensionais prévios e atuais, a resposta aos medicamentos, a história e quantificação do tabagismo, a história das internações anteriores (edema agudo de repe-

tição? encefalopatia hipertensiva?) e a história sugestiva de aterosclerose em outros territórios, como angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, claudicação intermitente etc.

O exame físico também é muito importante e deve ser direcionado para o achado de **sopro abdominal**, especialmente o *sistodiastólico*, e para a procura de sinais de comprometimento vascular (aterosclerose) em outros locais, como membros inferiores e carótida. A fundoscopia deve ser feita à procura de hemorragias (retinopatia grau III) ou papiledema (retinopatia grau IV).

O laboratório pode revelar, em 15-20% dos casos, **hipocalemia** e **alcalose metabólica**, causados pelo hiperaldosteronismo hiperreninêmico.

2- NEFROPATIA ISQUÊMICA

O quadro clínico clássico da nefropatia isquêmica (estenose grave, bilateral ou em rim único) caracteriza-se por **insuficiência renal progressiva**, com sedimento urinário “inocente”, e piora abrupta da hipertensão, que costuma acometer idosos (> 65 anos).

Não é raro ocorrer assimetria do tamanho renal: apesar da estenose ser bilateral, esta costuma ser assimétrica e iniciar-se em apenas um dos rins, que acaba evoluindo para atrofia antes do outro.

Embora o sedimento e o exame de urina de 24h revelem apenas discreta proteinúria, geralmente < 500 mg/24h, a oclusão trombótica aguda da artéria renal (ver adiante) pode determinar proteinúria bastante acentuada, podendo chegar à faixa nefrótica.

Dados especialmente sugestivos de nefropatia isquêmica (latente ou declarada) são:

- *Idoso hipertenso com aterosclerose extrarrenal que evolui com retenção de escórias inexplicadamente.*
- *Hipertenso evoluindo com falência renal aguda oligúrica inexplicada.*
- *Hipertenso evoluindo com falência renal aguda após usar IECA ou antagonista da angio II.*
- *Edema agudo hipertensivo de repetição, apesar da terapia anti-hipertensiva regular*

DIAGNÓSTICO

Como se trata de uma desordem extremamente comum em nossa população, não há como abordar todo paciente que se apresenta com HAS submetendo-o aos protocolos de investigação de hipertensão renovascular... É preciso estratificar estes pacientes em grupos de risco para só então lançarmos mão dos exames diagnósticos específicos, detalhados adiante.

Alguns exames complementares inespecíficos podem nos fornecer dicas preciosas, como é o

caso da ultrassonografia abdominal, que pode revelar um dado bastante sugestivo de estenose de artéria renal: a *assimetria no tamanho dos rins*. O rim isquêmico pode reduzir seu volume com o progredir da doença, passando a medir 8 cm ou menos em seu eixo longitudinal. Como vimos, a bioquímica sérica pode revelar hipocalcemia e alcalose metabólica – esta combinação em um hipertenso pode significar três situações: (1) uso de diuréticos; (2) hipertensão renovascular; (3) hiperaldosteronismo primário. As duas últimas suspeitas são diferenciadas pela dosagem da atividade de renina plasmática, caracteristicamente reduzida no hiperaldosteronismo primário...

Os critérios de suspeita clínica já foram mencionados, mas algumas considerações devem ser sublinhadas: Cena comum – ambulatório de clínica médica do Sistema Único de Saúde - SUS (lotado) – O clínico recebe o paciente e indaga: “– *O que é que houve com o senhor, seu Valdir?*” “– *Eu não estou sentindo nada não, doutor, é só que eu passei na farmácia ontem e viram que a minha pressão estava muito alta*”.

Usando de sinceridade, o leitor deve refletir sobre a seguinte pergunta: este paciente vai ter a sua região abdominal auscultada à procura de sopros? O clínico vai se preocupar com a semiologia do aparelho vascular à procura de sinais de aterosclerose disseminada? Ou simplesmente um “bom” esquema anti-hipertensivo será prescrito, “exames de rotina” serão solicitados e o paciente orientado a medir e anotar a pressão arterial diariamente, retornando após uma ou duas semanas?

Se não suspeitada, a hipertensão renovascular nunca será diagnosticada! Não podemos cometer este deslize, pois se trata de uma doença potencialmente curável, ao contrário da hipertensão essencial.

O diagnóstico da HRV não é simples... Os motivos são diversos: (1) complexidade e alto custo dos exames de triagem não invasivos; (2) acurácia relativamente baixa em função da baixa prevalência; (3) dificuldade de realização do exame “padrão-ouro”: a arteriografia renal, pelos seus riscos inerentes.

A **ultrassonografia renal** deve sempre ser solicitada para avaliar o tamanho e o aspecto de ambos os rins. Quando existe assimetria renal, aumenta-se a suspeita de estenose arterial unilateral ou bilateral. Nesta última, é muito comum que um rim esteja mais estenótico (e, portanto, mais isquêmico) que o outro. A acurácia da ultrassonografia renal simples é baixa: (1) **muitos pacientes com estenose de artéria renal apresentam rins simétricos e de tamanho normal** e (2) a assimetria pode ocorrer na doença parenquimatosa unilateral (como no caso da pielonefrite crônica).

Se rastreamos todos os hipertensos para a possibilidade de hipertensão renovascular, utilizando algum dos exames não invasivos de triagem, teremos um valor preditivo posi-

tivo muito baixo (< 10%), já que a maioria desses pacientes pertence ao grupo de baixo risco de Blaufox. Em se tratando de exames caros e complexos, a relação custo-benefício torna-se inaceitável!!!

Até um tempo atrás, os testes diagnósticos eram classificados como “testes de baixa, média e alta acurácia” (não invasivos) e “teste confirmatório” (arteriografia). O grupo de médio risco de Blaufox deveria ser submetido a um “exame de média acurácia” (cintilografia com captópril); se este fosse negativo, a doença era afastada, e se positivo a estenose deveria ser confirmada pela arteriografia. O grupo de alto risco de Blaufox era encaminhado diretamente à arteriografia renal, uma vez que os “exames de triagem” não tinham acurácia suficiente para afastar hipertensão renovascular neste grupo de pacientes... Recentemente, com o aperfeiçoamento dos métodos de imagem, podemos confirmar a estenose de artéria renal sem utilizar a arteriografia renal, um exame invasivo e com riscos potencialmente graves (ver adiante). **Atualmente, a arteriografia renal é indicada apenas para os casos suspeitos ou diagnosticados pelos exames não invasivos e que deverão ser submetidos a procedimentos de revascularização renal (angioplastia ou cirurgia).**

Antigos exames não invasivos de triagem são simples e baratos, porém, de muito baixa acurácia e incapazes de especificar o rim afetado, não sendo mais realizados de forma rotineira na maioria dos centros. São eles: (1) Dosagem de renina plasmática e (2) Teste do captópril. A urografia excretora dinâmica foi o primeiro exame de triagem para estenose de artéria renal, mas tornou-se obsoleta nos dias de hoje.

Os exames não invasivos atualmente recomendados como triagem são:

- (1) **Cintilografia renal (renograma) com captópril.**
- (2) **Duplex-scan de artérias renais.**
- (3) **Tomografia computadorizada helicoidal.**
- (4) **Angiorressonância nuclear magnética.**

Estes testes são capazes de especificar qual o rim acometido (ou mais acometido).

A **arteriografia renal continua sendo o exame “padrão-ouro”** (embora, como vimos, nem sempre seja obrigatório). Tem a desvantagem de ser um exame invasivo, passível de complicações do tipo hematoma no sítio de punção, pseudoaneurisma femoral e ateroembolismo renal (a mais temida). A angiografia com subtração digital tem sido recomendada como alternativa à angiografia convencional, por utilizar uma carga menor de contraste iodado (menor risco de nefropatia contraste-induzida) e poder ser feita com um cateter menos calibroso (menor risco de ateroembolismo pós-procedimento).

A dosagem comparativa da renina nas veias renais, apesar de não ser considerado exame diagnóstico, pode ser utilizada para decisões

terapêuticas, especialmente nos casos de estenose de artéria renal bilateral, como veremos adiante.

Vamos agora descrever os principais testes diagnósticos para estenose de artéria renal...

1- TESTES EM DESUSO NA ATUALIDADE (ESTÃO AQUI PORQUE AINDA SÃO COBRADOS EM ALGUNS CONCURSOS...)

A medida da **Atividade de Renina Plasmática (ARP)** é de pouco valor para o diagnóstico de hipertensão renovascular, devido a sua baixa acurácia. Vários pacientes com hipertensão essencial apresentam níveis altos de renina plasmática, enquanto **25%** dos pacientes com hipertensão renovascular têm este exame na faixa normal. O exame só tem significado quando em níveis baixos (suprimidos), situação que permite afastar o diagnóstico.

O teste do **captopril** é a medida da ARP antes e 1h após a administração de 25-50 mg de captopril por via oral. É considerado positivo quando a ARP torna-se ≥ 12 ng/ml/h após o captopril, ou quando há um aumento absoluto ≥ 10 ng/ml/h ou relativo acima de 150%. O teste do captopril pode ser utilizado para complementar os dados clínicos, porém, não devemos nos basear somente neste exame para o diagnóstico.

A **urografia excretora dinâmica** foi o primeiro exame de triagem utilizado para a hipertensão renovascular, quando eram realizadas três radiografias sucessivas separadas por um minuto (urografia excretora "1, 2, 3"). O exame tornou-se obsoleto para este intuito, devido à sua baixa sensibilidade (75%) e especificidade (85%) e ainda à grande quantidade de radiação e contraste iodado utilizada.

2- TESTES DE SCREENING RECOMENDADOS

2.1- Cintilografia Renal Pós e Pré Captopril

Excelente teste para triagem de hipertensão renovascular, com acurácia razoável (sensibilidade = **86%** e especificidade = **93%**). A cintilografia é um exame que depende pouco do examinador e não possui os riscos de toxicidade por contraste iodado, porém, exige aparelhagem complexa e cara. Tem sido um dos exames de preferência para a triagem da hipertensão renovascular **em pacientes sem disfunção renal**.

A cintilografia de perfusão renal é realizada com um dos seguintes radioisótopos: (1) $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (dietileno-triamina-pentacético-ácido); (2) $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ (mertialida). O primeiro é o mais utilizado, pois sua captação renal depende especialmente da taxa de filtração glomerular. Após a injeção venosa do radioisótopo, a renografia se dá em três fases: vascular, trânsito cortical e excreção. A fase vascular é imediata, durando aproximadamente um minuto, seguida da fase de filtração (cortical), que dura 3-5 minutos, e

de excreção, que dura até 30 minutos. Além da obtenção das imagens, uma curva de captação e excreção do radioisótopo é produzida por computador, para melhor quantificar o fenômeno. São sugestivos de estenose de artéria renal quando o captopril causa:

- a) *Redução maior ou igual a 40% da taxa de filtração glomerular de um rim em relação ao outro (este critério não diagnostica a estenose bilateral);*
- b) *Retardo no pico de captação do radioisótopo (> 10 min) em pelo menos um dos rins;*
- c) *Retardo no desaparecimento do radioisótopo (> 5 min) em pelo menos um dos rins.*

Mas por que o captopril? A ativação dos mecanismos de autorregulação do fluxo sanguíneo renal, mediados por angiotensina II e prostaglandina, pode tornar o grau de isquemia insuficiente para que a estenose seja detectada no exame simples – ou seja, pode atenuar a repercussão da estenose, fazendo-a passar despercebida pela cintigrafia. O que se pretende com o uso de um inibidor da ECA é exatamente eliminar um dos mecanismos compensatórios que se estabelecem após uma obstrução de artéria renal! O captopril acentua farmacologicamente a isquemia renal, aumentando a acurácia do exame.

Primeiramente, deve-se proceder à cintilografia renal com captopril (isto é, após a administração deste fármaco). Se o exame demonstrar redução ou atraso da captação em um ou dois rins, o teste deve ser repetido em uma nova data, desta vez sem captopril. Se houver melhora significativa ou normalização da captação, considera-se o exame positivo para estenose de artéria renal.

Podem prejudicar a acurácia do exame: (1) a existência de doença renal parenquimatosa ou obstrutiva unilateral; na ausência de estenose da artéria renal, pode simular um resultado falso-positivo na medida em que também determina retardo no trânsito do marcador; (2) alguns casos de estenose bilateral de artéria renal podem passar despercebidos.

Uma limitação importante ocorre quando a isquemia é grave a ponto de determinar muito pouca captação no rim acometido, mesmo sem o captopril. O exame também perde acurácia nos pacientes com insuficiência renal e creatinina $> 2,0$ mg/dl.

2.2- Duplex-Scan de Artérias Renais

A utilização da ultrassonografia com Doppler (denominada *Duplex-Scan* ou *Eco Doppler*) para analisar os fluxos das artérias renais tem se mostrado muito útil na triagem diagnóstica da hipertensão renovascular e nefropatia isquêmica. Sua acurácia é comparável à cintilografia renal com captopril, porém, é bastante *variável de acordo com o examinador*... Em mãos experientes, é considerado um excelente exame de triagem em pacientes magros, sem distensão abdominal.

Quando as artérias renais são identificadas e a técnica do Color Doppler é utilizada, em média temos uma sensibilidade = **92%** e uma especificidade = **95%** (neste caso, o exame pode até ser considerado confirmatório). O problema é que as artérias renais não são bem identificadas em cerca de 15% dos casos, por problemas de “janela ultrassonográfica” (panículo adiposo abdominal e/ou gás intestinal atrapalhando a insonação das artérias renais).

O exame é especialmente indicado naqueles com insuficiência renal, quando a cintilografia com captopril perde acurácia. Também está indicado como exame de acompanhamento após procedimento de revascularização renal (angioplastia ou cirurgia).

Quais são os critérios de positividade? Mede-se a velocidade do fluxo na artéria renal e na aorta. Uma relação entre os picos de velocidade na Artéria Renal e na Aorta (relação AR/Ao) maior ou igual a 3 ou um pico de velocidade na artéria renal ≥ 200 cm/segundo são altamente sugestivos de estenose, bem como um formato do tipo *parvus e tardus*.

Pare pra pensar... Por que um fluxo de alta velocidade medido pelo Doppler indica a presença de estenose? Quanto mais grave for a estenose, maior será a diferença de pressão entre os territórios acima e abaixo dela. Ora, isso quer dizer que maior será o GRADIENTE de pressão através da obstrução vascular! Por conseguinte, quanto maior o gradiente pressórico, maior a velocidade do fluxo sanguíneo!!!

Quando não for possível a visualização das artérias renais, pode-se comparar os dois rins pela medida do índice de resistência de cada um. Esta medida pode ser feita antes e após administração de captopril. Alguns autores acreditam que o **Índice de Resistência Intrarenal**, determinado pelo *duplex-scan*, possa prever a recuperação funcional e o sucesso terapêutico pós-revascularização renal. Um índice > 80 indicaria doença parenquimatosa associada, sugerindo ausência de resposta terapêutica; um índice < 80 estaria associado a 90% de resposta favorável da pressão arterial, e estabilidade ou melhora da função renal.

2.3- Tomografia Computadorizada Helicoidal (“angio-TC”)

Um aparelho de tomografia computadorizada helicoidal contém um sistema rotatório de detectores com rápida trajetória espiral, capazes de captar o sinal radiográfico tridimensional de forma quase instantânea. Isto permite que os vasos sanguíneos sejam detectados no momento exato em que o contraste iodado preenche seu lúmen. É, portanto, um ótimo exame para o diagnóstico das doenças vasculares. No caso da hipertensão renovascular, possui **excelente acurácia** (sensibilidade = **98%** e especificidade = **94%**). É uma opção como exame de triagem inicial, porém, acarreta riscos em pacientes nefropatas, uma vez que o volume de contraste iodado necessário para o exame é grande,

oscilando em torno de 150 ml (maior risco de IRA contraste-induzida).

2.4- Angiorressonância com Gadolínio

Este exame na verdade é uma ressonância nuclear magnética tridimensional, utilizando-se o gadolínio como contraste paramagnético intravenoso (**FIGURA 3**). As imagens são semelhantes a uma arteriografia convencional, porém, com acurácia ligeiramente menor, especialmente para os ramos acessórios da artéria renal. A grande vantagem deste método é o fato de não ser um procedimento invasivo como a arteriografia, não apresentando risco de atroembolismo. As desvantagens são o alto custo e complexidade, bem como algumas contraindicações tais como claustrofobia e dispositivos metálicos implantados (ex.: marca-passo, *clip* de aneurisma cerebral). A acurácia do exame é excelente (sensibilidade = **96%** e especificidade = **94%**), semelhante à TC helicoidal. Ressaltamos, todavia, que portadores de insuficiência renal com taxa de filtração glomerular ≤ 30 ml/min não devem ser submetidos à administração de gadolínio devido ao risco de uma grave doença chamada **Esclerose Sistêmica Nefrogênica**, recentemente descrita... Nestes últimos, recomenda-se a realização de exames com *contraste iodado* mesmo com todos os riscos de IRA pelo radiocontraste porque a esclerose sistêmica nefrogênica é muito mais grave do que esta condição e não há meios de prevenir seu desenvolvimento.

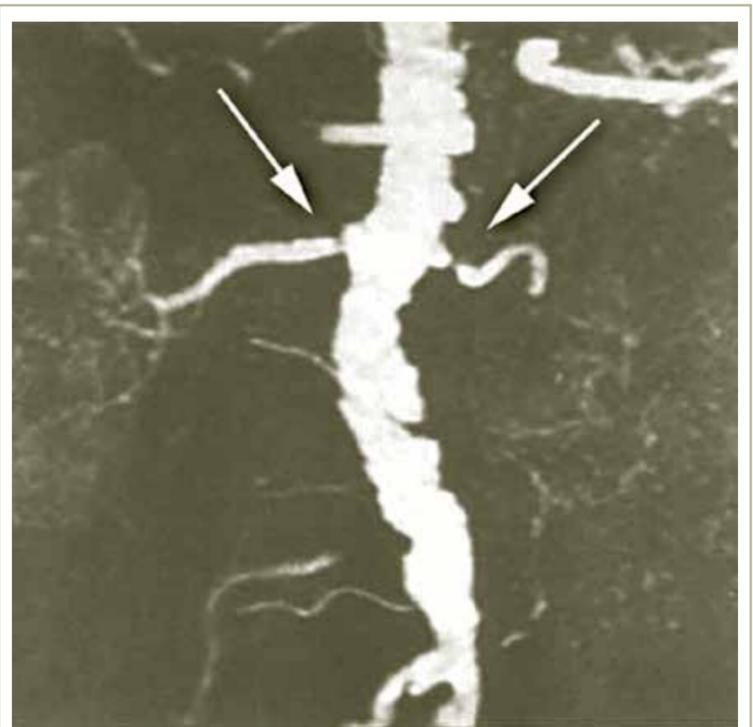


Fig. 3: Angiorressonância com gadolínio demonstrando estenose bilateral de artéria renal (observar as setas).

SAIBA MAIS...

Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) é uma complicação potencialmente grave em pacientes com insuficiência renal expostos ao gadolínio. Antigamente era chamada de *dermatopatia fibrosante nefrogênica*, porém, a terminologia foi modificada, pois além do envolvimento cutâneo existem manifestações sistêmicas que podem levar ao óbito.... O gadolínio é rapidamente eliminado em pacientes com função renal normal, mas naqueles com insuficiência renal a meia-vida é prolongada (34-53 horas). Tal fato parece justificar o desenvolvimento da FSN

quando da exposição aos quelatos de gadolínio utilizados em exames de ressonância magnética, especialmente o gadodiamide. Um estudo recente detectou a presença de gadolínio na pele e nos tecidos moles de pacientes com a doença...

A FSN se caracteriza pela fibrose da pele e dos tecidos conjuntivos em todo corpo. As lesões costumam ser simétricas, distribuídas especialmente nos membros (extremidades distais) e tronco, podendo limitar a flexão e extensão e acarretar contraturas e incapacidade física. Uma apresentação clínica comum é o aparecimento da FSN durante a piora aguda de uma até então estável IRC. Aproximadamente 90% dos casos relatados vinham em programa de diálise. A doença pode evoluir com acometimento de outros órgãos como pulmão, fígado, músculos e coração. O diagnóstico diferencial inclui escleromixedema, fasciíte eosinofílica, esclerose sistêmica, fibrose induzida por drogas, entre outros.

O padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia cutânea. Ainda não existe tratamento específico, porém, a melhora da função renal parece diminuir a progressão da doença ou mesmo promover melhora gradual.

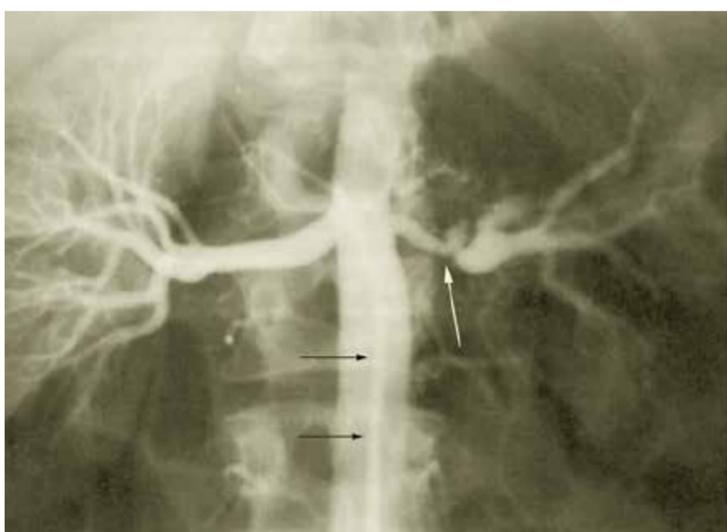


Fig. 4: Arteriografia revelando a origem de uma hipertensão secundária: a obstrução parcial de uma das artérias renais (seta) – observar a disposição do cateter na aorta – ele foi introduzido pela femoral e percorreu a grande artéria “contrafluxo”. Após ultrapassar a altura das renais, o contraste foi injetado.

3- ARTERIOGRAFIA RENAL (PADRÃO-OURO)

É o exame “padrão-ouro” para o diagnóstico da estenose de artéria renal (todos os exames citados até agora são comparados à arteriografia para testar a acurácia – **FIGURA 4**), porém, atualmente indicado apenas nos seguintes casos:

1- Diagnóstico duvidoso por exames não invasivos (incomum).

2- Em todos os casos em que se pretende realizar um procedimento de revascularização renal (angioplastia ou cirurgia) – FIGURA 5.



Apesar de ser o exame definitivo para o diagnóstico, a arteriografia (assim como qualquer outro exame de imagem) não pode estabelecer com certeza a repercussão funcional de determinada lesão estenótica. Por isso, às

vezes é necessária a realização de exames funcionais nos casos em que persistem dúvidas sobre a eficácia da revascularização renal. Os mais utilizados são a cintilografia renal com captopril e a medida da atividade plasmática de renina nas veias renais.

O método convencional é realizado pelo cateterismo de uma das artérias femorais, utilizando-se a radioscopia para guiar o examinador em relação à posição do cateter. Várias imagens radiológicas da artéria renal e seus ramos são produzidas.

Qual é a complicação mais temida da arteriografia renal? É o ateroembolismo renal por colesterol (entidade revista no final deste capítulo). O ateroembolismo é decorrente do trauma aórtico produzido pela ponta do cateter, que pode deslocar pequenos fragmentos de placa aterosclerótica. Estes fragmentos funcionam como microêmbolos e acabam parando nos pequenos vasos renais causando insuficiência renal aguda. A arteriografia possui também outras complicações potencialmente graves, como hematoma do sítio de punção femoral, pseudoaneurisma e a trombose femoral. A nefropatia pelo contraste iodado é outra complicação importante...

A **Arteriografia por Subtração Digital** utiliza uma técnica capaz de subtrair da imagem os componentes da radiografia que não contêm o contraste (ex.: ossos). Com isso, consegue-se uma imagem comparável à da arteriografia convencional injetando-se uma quantidade bem menor de contraste na aorta ou na própria artéria renal (cateterismo seletivo).

4- DOSAGEM DE RENINA NAS VEIAS RENAIAS (EXAME FUNCIONAL INVASIVO)

Este exame não é mais utilizado como triagem diagnóstica na hipertensão renovascular e na nefropatia isquêmica, devido à sua relativa baixa acurácia e ao fato de ser um exame invasivo. Contudo, existem situações da prática médica em que este exame pode ser de grande valor para determinar certas decisões *terapêuticas*, como é o caso da estenose bilateral de artéria renal e da nefropatia parenquimatosa unilateral associada à hipertensão.

Realiza-se o cateterismo das veias femorais e a coleta de amostras do sangue de ambas as veias renais e da veia cava infrarrenal. A Atividade de Renina Plasmática (ARP) é então mensurada nas três amostras e comparada. Duas comparações devem ser feitas – entre as duas veias renais e entre a veia renal e a veia cava infrarrenal. No primeiro caso, uma relação $\geq 1,5$ da ARP entre as duas veias renais é denominada “lateralização da renina”. Sua presença demonstra que um rim produz mais renina que o outro, e é ainda mais significativa quando a renina do rim contralateral encontra-se abaixo do limite normal (suprimida)... A lateralização pode ocorrer na estenose unilateral ou bilateral assimétrica. Para

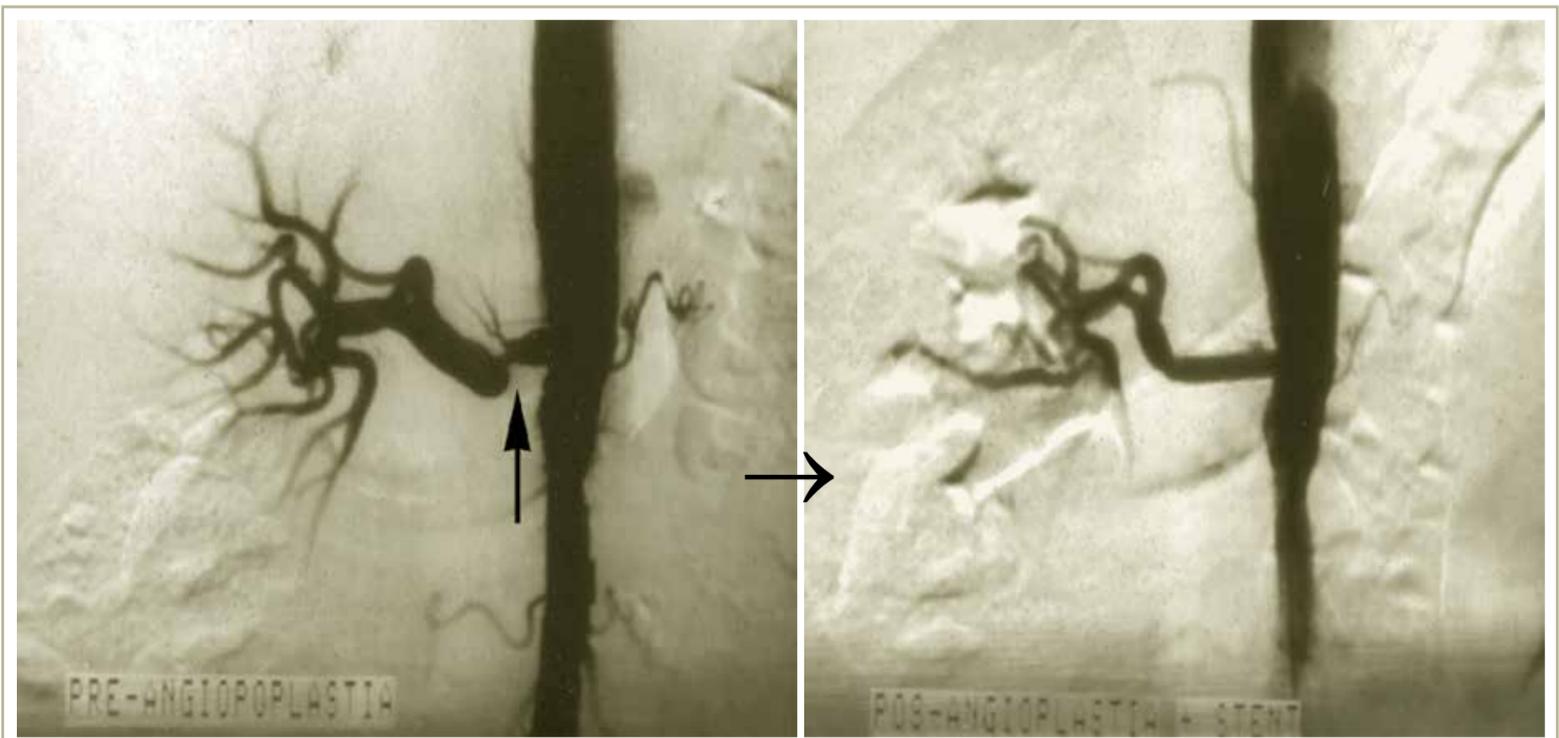


Fig. 5: Observar a presença do ponto estenótico (seta) e a completa reversão após implantação de um stent.

saber se a produção de renina de cada rim está aumentada, comparamos a ARP de cada veia renal com a ARP da veia cava infrarrenal (semelhante à sistêmica). Se a ARP de uma veia renal for $\geq 50\%$ da ARP da veia cava infrarrenal, isto significa que aquele rim está produzindo renina em excesso!

A estenose de artéria renal bilateral frequentemente é assimétrica, sendo que um dos rins é o principal produtor do excesso de renina. A revascularização deste rim já pode curar ou melhorar a hipertensão renovascular. Se o exame mostrar lateralização com um índice de renina normal no rim menos estenótico, consideraremos a revascularização de apenas um rim.

Na nefropatia parenquimatosa unilateral, pode haver hiperprodução de renina no rim acometido pela doença (ex.: pielonefrite crônica), o que pode causar hipertensão. Se o exame confirmar a lateralização nestes casos, corrobora-se a indicação de nefrectomia caso a cintilografia mostre redução acentuada da função deste rim ($< 25\%$ da função total).

T RATAMENTO

Há controvérsias em relação à melhor estratégia terapêutica para a *HRV* aterosclerótica. Estudos randomizados recentes sugerem não existir diferença em relação ao controle pressórico e à sobrevida renal entre pacientes revascularizados e aqueles submetidos a tratamento clínico exclusivo... No caso da *nefro-*

patia isquêmica (estenose bilateral ou em rim único) a revascularização pode ser benéfica, porém, na prática é difícil encontrar um paciente que possa verdadeiramente se beneficiar do procedimento (rim > 8 cm, índice de resistência intrarrenal < 0.8 , captação na cintilografia $> 15\%$)... No caso da *displasia fibromuscular*, não há dúvida – o melhor tratamento é a angioplastia transluminal percutânea com balão (sem necessidade de *stent*)... Discutiremos aqui a estratégia adotada pela maioria dos autores na atualidade.

1- HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

1.1- Conceitos Gerais

O primeiro procedimento realizado como tentativa de cura da hipertensão renovascular foi a **nefrectomia** do rim afetado. Hoje em dia este procedimento é pouco utilizado, sendo indicado apenas em uma parcela mínima de casos.

O exemplo clássico é a presença de um rim isquêmico “irreversivelmente disfuncionante” (ou atrófico), o que pode ser demonstrado por um diâmetro longitudinal < 8 cm em exames de imagem, por uma cintilografia mostrando captação abaixo de 15% do normal, ou pela biópsia revelando hialinização glomerular difusa. Para se indicar a nefrectomia de um rim atrófico, é necessário comprovar, no entanto, a sua relação com a hipertensão, o que pode ser feito com a dosagem comparativa de renina nas veias renais.

QUADRO DE CONCEITOS IV

Quando devemos investigar um paciente hipertenso para HRV?	Quando este se enquadrar nos grupos de médio ou alto risco de Blaufox.
Os exames complementares inespecíficos podem revelar alguma alteração sugestiva?	Sim. Assimetria do tamanho renal (USG), hipocalcemia, alcalose metabólica.
Quais são os testes não invasivos mais apropriados para o <i>screening</i> da HRV?	(1) Cintilografia renal com captopril. (2) <i>Duplex-scan</i> de artérias renais. (3) Tomografia computadorizada helicoidal. (4) Angiorressonância nuclear magnética.
Qual é o exame “padrão-ouro” para HRV?	Arteriografia renal.

A maioria dos portadores de hipertensão renovascular se enquadra em um dos seguintes grupos terapêuticos: (1) terapia conservadora ou medicamentosa isolada e (2) terapia intervencionista com revascularização renal (angioplastia ou cirurgia).

A revascularização renal para o tratamento da hipertensão renovascular pode ter três tipos de resultado: (1) **Cura**, quando a PA permanece menor que 140 x 90 mmHg, sem o uso de medicamentos; (2) **Melhora**, quando há redução maior que **15%** nos níveis tensionais, porém ainda se necessitando de terapia medicamentosa; (3) **Falha**, quando não há redução dos níveis tensionais ou esta redução é menor que 15%.

Se a hipertensão for de causa apenas renovascular, como nos casos de **Displasia Fibromuscular** (DFM), a melhora da hipertensão é muito provável após uma revascularização percutânea bem-sucedida, com razoável chance de cura. O método de escolha é a angioplastia com balão, sem necessidade de *stent*, uma vez que a taxa de reestenose é baixa na DFM... Dados recentes mostram uma taxa de cura da hipertensão por meio da angioplastia em torno de **50%** dos pacientes e melhora do controle pressórico em 35% (perfazendo um total de **75%** de sucesso clínico em longo prazo). Os pacientes que permanecem hipertensos provavelmente estão hipertensos há muitos anos, permitindo a autoperpetuação da doença hipertensiva...

Observe os principais preditores de sucesso da revascularização (angioplastia por balão) na DFM:

- Idade < 40 anos.
- HAS há < 5 anos.
- PA sistólica < 160 mmHg.

Os resultados são menos razoáveis quando se trata da **aterosclerose renal** (maioria dos casos de hipertensão renovascular). A média entre os estudos demonstra uma taxa de cura para a angioplastia com *stent* de **15%**, com melhora do controle pressórico em 50% (perfazendo um total de **65%** de sucesso clínico) e 35% de falha terapêutica. Não parece haver diferença significativa entre os resultados da angioplastia e da cirurgia, exceto em pacientes com *obstrução total* crônica das artérias renais, e naqueles com *lesões aórticas que se estendem para as renais* (ex.: aneurismas), situações em que a cirurgia é preferível (em todos os outros casos têm-se dado preferência à angioplastia, por ser menos agressiva). Os pacientes com aterosclerose renal em geral são mais velhos, sendo, portanto, comum a superposição de hipertensão renovascular com hipertensão essencial... Lesões renais microvasculares também são **frequentes** e perpetuam a hipertensão desses pacientes!

A revascularização renal não é isenta de **riscos!** No caso da angioplastia, além das complicações do acesso arterial (sítio de punção) e da nefropatia por contraste iodado, existe um risco não desprezível de **ateroembolismo por colesterol**, evoluindo para insuficiência renal

irreversível e gangrena de dígitos. A dissecação aórtica ou da artéria renal é outra complicação temível... A revascularização cirúrgica possui mortalidade intra-hospitalar de até 10% e um risco de complicações esperado para uma cirurgia vascular abdominal em pacientes de elevado risco cardíaco.

Portanto, devemos pesar o risco-benefício da revascularização renal e decidir em cada paciente a melhor conduta terapêutica. Adiante discutiremos esta decisão...

A terapia medicamentosa isolada ganhou força após o surgimento dos **Inibidores da ECA (IECA)** e dos **Antagonistas da Angiotensina II (Ant. Angio II)**. Estas drogas são capazes de agir contra o principal mecanismo da hipertensão nesses casos – os efeitos da angiotensina II – permitindo um adequado controle da pressão arterial em **80-95%** dos casos (associados ou não a outros fármacos). Os antagonistas do cálcio, os betabloqueadores e os diuréticos tiazídicos também são excelentes opções terapêuticas. Dados recentes da literatura comprovam que os IECA efetivamente **REDUZEM A MORTALIDADE** do paciente com estenose de artéria renal!

Os IECA e os Ant. Angio II são contraindicados nos pacientes com estenose bilateral de artéria renal (com lesão significativa nas duas artérias). Nestes casos, como vimos, tais drogas podem precipitar insuficiência renal aguda, reversível, entretanto, com a suspensão do fármaco. Uma pergunta que se faz muito hoje em dia: ***E na estenose unilateral? Será que os IECA e os Ant. Angio II poderão causar a perda funcional irreversível do rim estenótico???*** A resposta é provavelmente não! O menor efeito da angiotensina II no parênquima do rim afetado, embora reduza a filtração glomerular neste rim, não chega a provocar hipóxia ou fibrose, até porque desaparece o efeito constritor da arteríola eferente, justamente de onde vem a perfusão do parênquima renal...

*Na verdade, qualquer anti-hipertensivo **teoricamente** poderia piorar a função do rim estenótico ou até mesmo promover sua atrofia e fibrose. A redução da pressão arterial sistêmica faz cair ainda mais a pressão arterial pós-estenótica, agravando a isquemia do parênquima renal. Ou seja, não é a redução da angiotensina II que pode causar atrofia renal, mas sim a redução da PA...*

Além da terapia anti-hipertensiva (com ou sem revascularização renal associada), os pacientes com aterosclerose renal devem **cessar o tabagismo** e receber terapia antiplaquetária com **AAS** e hipolipemiante com **estatina**. Diabéticos devem otimizar o controle glicêmico, bem como obesos devem realizar dieta + atividades físicas.

1.2- Escolha da Estratégia Terapêutica: Conservadora ou Revascularização?

1.2.1- Displasia Fibromuscular

Pelos bons resultados, a angioplastia convencional (sem *stent*) é a estratégia de escolha para

o tratamento da hipertensão renovascular por displasia fibromuscular em pacientes jovens. Estes pacientes, por em geral não terem doença aórtica, ilíaca ou coronariana, possuem um índice muito pequeno de complicações pelo procedimento, e uma alta taxa de sucesso.

1.2.2- Aterosclerose Renal

Um estudo mostrou que, após três meses, os níveis tensionais foram igualmente controlados quando se comparou o grupo revascularizado (angioplastia) com o grupo não revascularizado. No entanto, a dose dos anti-hipertensivos foi significativamente reduzida no grupo revascularizado. Outra diferença foi em relação à cintilografia renal, que mostrou menor captação renal no grupo não revascularizado. Uma metanálise de três estudos demonstrou que o grupo da angioplastia apresentou PA sistólica em média 7 mmHg menor que o grupo conservador. Não houve diferença quanto à evolução da função renal entre os grupos. Dados recentes revelam que a angioplastia com *stent*, embora com resultados técnicos superiores, possui benefício clínico semelhante aos estudos anteriores...

Estes resultados demonstram que os benefícios clínicos da revascularização sobre a terapia conservadora são pequenos na maioria dos pacientes com hipertensão renovascular... **Portanto, a recomendação atual é tentar a terapia medicamentosa isolada na maioria dos pacientes com hipertensão renovascular por estenose unilateral aterosclerótica, especialmente naqueles com mais de 60 anos. Pacientes que não respondem ou não toleram o esquema medicamentoso devem ser considerados para revascularização!**

Segundo o *guideline* da AHA/ACC, a revascularização renal seria prioritária nos portadores de HRV que apresentassem pelo menos uma das seguintes situações:

- Hipertensão arterial não controlada pela terapia medicamentosa isolada (em doses otimizadas).
- Hipertensão acelerada maligna.
- Insuficiência cardíaca de início recente.
- Edema agudo hipertensivo recorrente.
- Nefropatia isquêmica associada.
- Piora recente da função renal.

Duas considerações importantes... (1) obstruções < 50% nunca devem ser revascularizadas (não possuem repercussão hemodinâmica)! As lesões entre 50-75% podem ser revascularizadas, mas apenas se o paciente apresentar dados clínicos sugestivos de hipertensão secundária. As lesões acima de 75% quase sempre precisam de revascularização; (2) a revascularização só está indicada se o rim for viável, ou seja, com diâmetro superior a 8 cm, índice de resistência intrarrenal < 80 e captação na cintilografia acima de 15% do total. Alguns autores vêm utilizando escalas ultrassonográficas de ecogenicidade do parênquima renal para auxiliar nessa decisão (quanto mais ecogênico, mais

fibrótico... Logo, menor a chance de sucesso terapêutico da revascularização).

1.3- Escolha do Anti-hipertensivo

Na hipertensão renovascular por estenose unilateral, os **Inibidores da ECA** e os **Antagonistas Angio II** são drogas de primeira linha, simplesmente pela sua maior eficácia em controlar a pressão arterial, quando comparados a outras classes de anti-hipertensivos.

QUADRO DE CONCEITOS V

Indicação para os inibidores da ECA	Estenose unilateral da artéria renal
Contraindicação para os inibidores da ECA	Estenose bilateral da artéria renal

Entretanto, são contraindicados na estenose bilateral!! Os **Antagonistas do Cálcio** (diidropiridínicos de meia-vida longa, como a amlodipina, e os não diidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem) também são excelentes opções e podem ser utilizados em associação com os IECA ou Ant. Angio II. Os diuréticos tiazídicos também são excelentes drogas para associação. Os betabloqueadores podem ser necessários nos pacientes com história de coronariopatia, devendo ser usados com cautela, entretanto, em pacientes com doença arterial periférica e claudicação intermitente...

1.4- Aspectos Técnicos e Escolha do Método de Revascularização Renal

1.4.1- Angioplastia Transluminal Percutânea Renal (PTRA)

Após ter sido consagrada como um grande avanço na terapia da doença coronariana, a angioplastia transluminal percutânea também se mostrou eficiente no tratamento da doença vascular renal. Este método tem suplantado a cirurgia em número de procedimentos, correspondendo atualmente a **70-75%** dos casos de revascularização renal nos grandes centros.

Na displasia fibromuscular, os resultados da angioplastia são excelentes! A reestenose é incomum (10% dos casos em cinco anos). Na aterosclerose, os resultados são menos favoráveis... As lesões ostiais têm um alto índice de reestenose (em torno de **40%** dos casos), por isso sempre devem ser abordadas utilizando-se o **stent (endoprótese vascular)**. O *stent* é uma espécie de estrutura metálica cilíndrica especial, com a vantagem de melhorar os resultados no caso das lesões ostiais e lesões reestenóticas. A reestenose após angioplastia com *stent* oscila em torno de **15-20%** dos casos.

1.4.2- Cirurgia de Revascularização Renal

As técnicas cirúrgicas utilizadas são (1) *By-pass* com enxerto de Dacron, veia safena ou artéria hipogástrica; (2) Endarterectomia; (3)

Autotransplante renal. O *by-pass* mais utilizado antigamente era o **aortorrenal**, porém, alguns cirurgiões têm dado preferência a outros tipos de *by-pass*, que não utilizam a aorta, já que esta se encontra frequentemente doente. Nesse caso, pode ser realizado o *by-pass* **esplenorrenal** (se a estenose for à esquerda), o *by-pass* **hepatorrenal** (se a estenose for à direita) ou *by-pass* utilizando a aorta supracelíaca ou torácica. A mortalidade cirúrgica oscila entre **2-6%**. A endarterectomia é a retirada da placa ateromatosa por via transaórtica. Este procedimento geralmente é reservado para lesões menos complexas, que podem, contudo, ser revascularizadas pela angioplastia com alta taxa de sucesso. O *auto-transplante* consiste na transferência do rim para a fossa ilíaca, utilizando a artéria hipogástrica para anastomose vascular.

Como a cirurgia foi a primeira estratégia empregada na revascularização renal, seus resultados já estão bem documentados. Porém, como citado, atualmente a cirurgia é reservada apenas para as lesões muito complexas para angioplastia (mesmo com *stent* – por exemplo: oclusão arterial total) ou concomitantes a aneurisma de aorta abdominal, bem como nos pacientes que evoluem com falência ou complicações do tratamento endovascular.

2- NEFROPATIA ISQUÊMICA

No tratamento da nefropatia isquêmica, o objetivo não é apenas o controle da hipertensão, mas sim impedir a progressão da insuficiência renal e, em alguns casos, reduzir a disfunção renal existente. O prognóstico da nefropatia isquêmica por estenose bilateral aterosclerótica não é bom, quando observado nos pacientes em tratamento medicamentoso isolado: mortalidade de 45% em cinco anos.

A doença tende a progredir como vimos no início deste capítulo, podendo chegar à oclusão de uma ou ambas as artérias renais. A consequência clínica é a insuficiência renal progressiva, levando à doença renal em fase terminal. O tratamento medicamentoso pode ser até prejudicial nesses casos! A redução rápida dos níveis tensionais para a faixa normal pode precipitar insuficiência renal aguda por reduzir a perfusão nos rins estenóticos (ou rim único estenótico).

Neste aspecto, os inibidores da ECA e os antagonistas da angio II têm um particular efeito deletério na perfusão renal, por inibirem a formação ou a ação da angiotensina II renal, substância importante para a autorregulação da filtração glomerular nos rins estenóticos. Os diuréticos devem ser usados com cuidado, pois a hipovolemia pode igualmente precipitar insuficiência renal aguda nesses pacientes.

Os **Antagonistas do Cálcio** são as drogas de primeira linha no tratamento medicamentoso da nefropatia isquêmica, por aumentarem o fluxo glomerular (efeito dilatador da arteríola aferente).

O tratamento definitivo é a revascularização renal! Tanto a cirurgia como a angioplastia com *stent* demonstram resultados razoáveis no tratamento da nefropatia isquêmica, embora um grupo de pacientes apresente piora da função renal após o procedimento (provavelmente por ateroembolismo). Os estudos revelam que cerca de **30%** dos doentes têm melhora dramática da função renal após a revascularização, **40%** mantém a função renal estabilizada por 4 anos, e **25-30%** evolui com piora ao longo dos próximos meses.

Um tamanho renal < 8 cm e um índice de resistência renal no *duplex-scan* > 80 são preditores de uma resposta terapêutica precária. Quanto maior a creatinina plasmática, menor é a chance de recuperação da função renal...

II – OCLUSÃO ARTERIAL AGUDA

A oclusão aguda completa ou quase completa tanto da artéria renal principal quanto de um grande ramo intrarrenal pode acontecer pelo desenvolvimento agudo de trombose destes vasos, ou por fenômenos embólicos. Os rins recebem de 20-25% do débito cardíaco, tornando os fenômenos embólicos das artérias renais relativamente comuns. A trombose necessita de lesão prévia, como ruptura de placa de ateroma ou vasculite, e é menos comum. A oclusão aguda, qualquer que seja a origem, resulta em necrose de coagulação em forma de cunha da região suprida pela artéria em questão.

Em relação à **embolia** renal, as principais condições que podem ser responsabilizadas são (1) estenose mitral com fibrilação atrial; (2) endocardite infecciosa; (3) trombos murais recobrimo infartos do miocárdio e (4) aterosclerose ulcerativa da aorta. Noventa por cento dos êmbolos da artéria renal originam-se no coração, principalmente no átrio esquerdo. Em geral, a artéria renal esquerda sai da aorta com uma angulação mais aguda, tornando os eventos embólicos para o rim esquerdo mais comuns que para o direito. Este fato também explica o maior comprometimento da região proximal da artéria renal esquerda em pacientes com aterosclerose arterial renal bilateral.

Em relação à **trombose** da artéria renal, esta pode ocorrer de forma espontânea, principalmente complicando uma placa de ateroma, ou resultar de trauma (iatrogênico, como na angioplastia percutânea, ou não). A **Tabela 2** reúne as principais causas de oclusão arterial aguda.

As manifestações clínicas decorrentes de uma oclusão arterial renal, trombótica ou embólica vão depender basicamente da extensão do parênquima acometido – os pequenos infartos corticais são frequentemente assintomáticos, enquanto infartos maiores costumam cursar com dor em flanco ou abdome, hematúria macro ou microscópica, febre e leucocitose.

A **dor** (principal sintoma) tende a ser discreta e constante, mas pode ser aguda e se asseme-

lhar a cólica renal, ou mesmo simular outras condições como diverticulite, colecistite, apendicite ou isquemia mesentérica. A **hematúria** macroscópica não é comum, mas a microscópica sim. A **febre** é rara no início do quadro, geralmente aparecendo após um a dois dias de evolução. Frequentemente há **hipertensão arterial** (renina-dependente). Os sintomas clínicos de oclusão total de uma artéria renal, ou seja, de infarto renal localizado, geralmente desaparecem em três a quatro dias. A lesão e/ou morte das células tubulares renais libera na circulação (e na urina!!) uma grande quantidade da enzima **LDH** (desidrogenase láctica), que está sempre muito elevada. Isso acontece em menor grau com a TGO ou AST que pode estar normal ou discretamente elevada. O exame de sedimento de urina (EAS) revela **hematúria, piúria e proteinúria**, presentes em até 75% dos casos.

Tab. 2: Principais causas de oclusão arterial aguda.

TROMBOSE
Espontânea
Aterosclerose da Aorta e Artéria Renal
Displasia Fibromuscular
Aneurismas da Aorta ou Artéria Renal
Dissecção da Aorta ou Artéria Renal
Vasculite da Artéria Renal (PAN, Takayasu, Kawasaki, Tromboangiíte Obliterante etc.)
Outras doenças da Aorta ou Artéria Renal (Sífilis, Tuberculose, Micoses)
Estados de Hipercoagulabilidade (S. Nefrótica, S. Ac. Antifosfolipídico, Def. de Antitrombina III)
Microangiopatias Trombóticas (S. Hemolítico-Urêmica, PTT, Esclerodermia, Anemia Falciforme)
Induzida
Trauma (Iatrogênico ou não)
EMBOLIA
Fonte Cardiogênica
Fibrilação Atrial ou outras Arritmias
Doença Valvar (valva nativa ou prótese) (Endocardite Infeciosa, Endocardite Marântica)
IAM com Trombos Murais
Mixoma Atrial Esquerdo
Fonte Não Cardiogênica
Doença Ateromatosa Embólica
Embolia Tumoral

Nota: a LDH e a TGO são enzimas presentes nas células de diversos órgãos e tecidos do organismo. A LDH é encontrada no miocárdio, fígado, rim, musculoesquelético, cérebro, hemácias e pulmão. A TGO é encontrada no miocárdio, fígado, musculoesquelético, rim, pâncreas, baço, pulmão, hemácias e cérebro.

Existe Insuficiência Renal? Mesmo a oclusão total de uma das artérias renais principais não consegue causar alterações nos níveis de ureia e creatinina séricos, caso o rim contralateral esteja em perfeito funcionamento. A oclusão aguda só entra no diagnóstico diferencial de insuficiência renal aguda quando é bilateral, ou quando o rim contralateral é mal funcionante ou inexistente. Neste caso, o paciente desenvolve insuficiência renal aguda anúrica.

Na grande maioria dos casos, quando há obstrução aguda plena de uma artéria principal do rim, ocorre destruição total do rim acometido (**infarto renal**). Algumas vezes, entretanto, ocorre restauração da viabilidade renal dias ou semanas após a oclusão total. Nestes casos, pode-se pressupor a existência prévia de oclusão arterial parcial, que tenha permitido o desenvolvimento de uma circulação colateral, suficiente para nutrir o parênquima, mas não para manter a função renal (formação do filtrado glomerular).

Os diagnósticos de oclusão de artéria renal e infarto costumam ser difíceis, porque, como os achados clínicos são frequentemente pobres e inespecíficos, em geral não é suspeitado. Menos de 1% dos casos, comprovados por necropsia, são diagnosticados.

Os exames de imagem são os métodos de escolha para o diagnóstico. A cintigrafia (DTPA ou DMSA) revela a ausência de perfusão do rim ou segmento renal acometido. A tomografia computadorizada e a urografia excretora também podem ser úteis, mas a confirmação diagnóstica deve mesmo ser feita por angiografia renal. Entretanto, este exame deve ser reservado para os casos em que a informação diagnóstica for decisiva para tomar decisões sobre o tratamento, pois o risco do procedimento é considerável. A visualização de enchimento colateral da árvore arterial intrarrenal sugere que a cirurgia pode restaurar a função do rim acometido.

A escolha do tratamento ideal deve ser individualizada. Pacientes com oclusão unilateral devem ser tratados de forma conservadora, com observação e **anticoagulação**, pois frequentemente há recanalização. Aqueles com oclusão bilateral, ou oclusão de um rim único, devem receber **intervenção cirúrgica**. O tratamento fibrinolítico, associado à anticoagulação, pode ser uma alternativa à cirurgia. A angioplastia transluminal percutânea também provou ser eficaz como uma alternativa para a cirurgia em pacientes selecionados. A nefrectomia não deve ser considerada, a não ser frente a evidências inequívocas de infarto total ou hipertensão refratária.

Embolia Paradoxal: a existência de um *shunt* cardíaco direito-esquerdo pode justificar a ocorrência de embolia renal em pacientes com condições emboligênicas periféricas, como trombose venosa profunda de membros inferiores, embolização de células tumorais ou mesmo de colesterol (fraturas ósseas). Na maioria dos casos, este *shunt* se estabelece através de um forame oval patente. Outros possíveis *shunts* incluem defeitos dos septos ventriculares e malformações arteriovenosas pulmonares.

QUADRO DE CONCEITOS VI		O Ateroembolismo Renal
Principal causa de Ateroembolismo Renal		Ruptura de Placa de Ateroma na Aorta
Quadro clínico desenvolvido		Desenvolvimento inexplicado de Insuficiência Renal
Principal manifestação Cutânea		Livedo Reticular
Principais achados laboratoriais		Eosinofilia, elevação da CPK
Achado patognomônico de Ateroembolismo		Espaços vazios (fissuras) nos pequenos vasos dos tecidos acometidos
Alteração no exame de Fundo de Olho		Placas de Hollenhorst

III – ATEROEMBOLISMO RENAL

A ateroembolização da artéria renal é uma complicação da aterosclerose ulcerativa da aorta abdominal, que pode ocorrer espontaneamente, após trauma torácico ou mesmo seguir a realização de procedimentos invasivos nesta artéria, como angioplastia. Apesar de ser um fenômeno frequente, apenas uma pequena fração dos pacientes com ateroembolismo desenvolve anormalidades clínicas significativas.

As manifestações clínicas relacionadas à embolia renal de colesterol diferem das observadas nos quadros de embolia de outra natureza (como o tromboembolismo) – na maioria das vezes não há infarto – o quadro clínico destes pacientes costuma ser dominado apenas pelo desenvolvimento de **insuficiência renal**, que pode ser leve ou assumir um curso grave e progressivo.

A impactação das pequenas placas de colesterol difusamente na microcirculação renal pode originar hipertensão renina-dependente, acrescentando mais morbidade ao quadro urêmico. Outros órgãos e tecidos também podem receber os êmbolos de colesterol, justificando o desenvolvimento de *deficit* neurológico, mialgias, isquemia das extremidades, pancreatite, **livedo reticular** e outros sintomas.

Os achados laboratoriais e o sedimento urinário são inespecíficos. É comum o desenvolvimen-

to de **eosinofilia**, discreta leucocitose, hipocomplementemia, trombocitopenia, elevação do VHS, hiperamilasemia e elevação da CPK e da TGO.

Como em geral não é suscitado, o diagnóstico não costuma ser feito. A biópsia renal contém alterações patognomônicas: os cristais de colesterol contidos no material embólico são dissolvidos durante a preparação dos cortes histológicos, deixando, nos pequenos vasos ocluídos (interlobulares ou arteríolas aferentes), estruturas patognomônicas biconvexas em forma de fissuras (**FIGURA 6**). Devemos lembrar, entretanto, que o material colhido através de biópsia percutânea por agulha pode não flagrar estas fissuras.

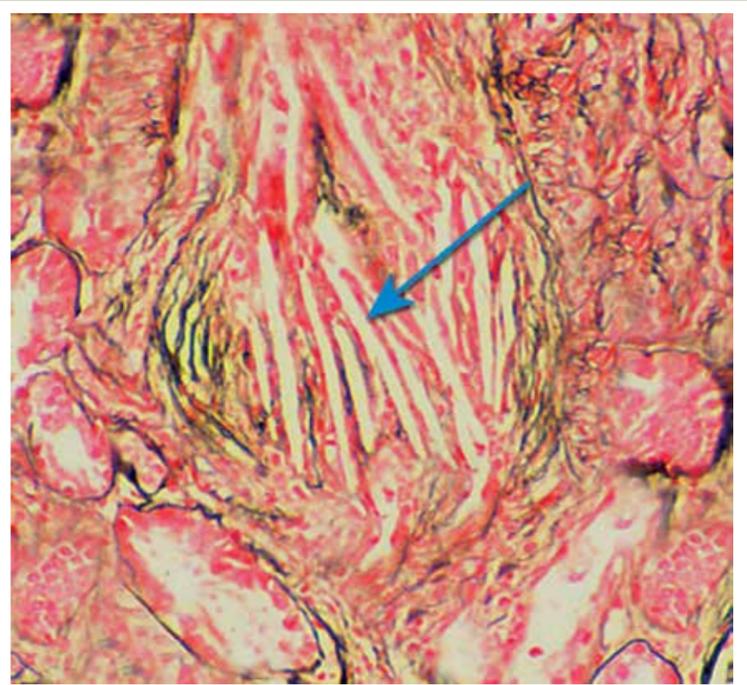


Fig. 6: Microscopia óptica do ateroembolismo. Observar as “fissuras”, como espaços vazios angulados no interior de uma artéria interlobular obliterada (seta).

As biópsias de pele e dos músculos dos membros inferiores, principalmente em locais afetados (como em áreas de livedo reticular), podem conter as mesmas alterações vasculares. Pode haver também embolia de colesterol para os vasos da retina, e, quando isso ocorre, o exame de fundo de olho revela depósitos amarelo-brilhantes conhecidos como **placas de Hollenhorst**.

Não há tratamento eficaz para esta condição. Os anticoagulantes não são úteis, e ainda podem piorar a situação ao retardarem a cicatrização das úlceras ateromatosas da aorta. Pelo mesmo princípio, os pacientes que necessitam de um método dialítico devem ser mantidos sob diálise peritoneal. A hipertensão arterial deve ser manipulada preferencialmente com um inibidor da ECA.

Uma vez deflagrada a insuficiência renal, o prognóstico não costuma ser bom, com a maioria dos pacientes desenvolvendo rim em estágio terminal. Obviamente, a gravidade da evolução depende da quantidade de colesterol embolizado.

IV – TROMBOSE DE VEIA RENAL

Em lactentes, a Trombose de Veia Renal (TVR) costuma ser deflagrada por **desidratação aguda** (diarreia) e tem uma evolução catastrófica: se a obstrução ao fluxo venoso renal não for

aliviada, os rins sofrem congestão, aumentam de tamanho, sobrevivendo infarto e atrofia renal, com insuficiência renal súbita e irreversível.

Em adultos, a TVR é rara, e ocorre mais frequentemente como complicação de outra nefropatia de base. As causas mais comuns estão listadas na **Tabela 3**.

As manifestações clínicas dependem da adequação da drenagem venosa colateral, ou seja, dependem do evento trombótico ser agudo ou crônico. A trombose súbita e completa de uma veia renal, sem uma drenagem colateral adequada, causa dor lombar intensa, hematúria macroscópica e perda da função do rim afetado. O rim fica aumentado, e sofre **infarto hemorrágico**. Quando o processo é bilateral, ocorre oligúria e insuficiência renal.

Na TVR crônica, de instalação insidiosa, o processo pode evoluir sem qualquer sinal proeminente. A embolia pulmonar complica metade dos pacientes e é a manifestação que mais comumente abre seu quadro.

Tab. 3: Principais causas de TVR.

SÍNDROME NEFRÓTICA
Nefropatia Membranosa
Glomerulonefrite Mesangiocapilar
Amiloidose Renal
TRAUMA
INVASÃO POR CÂNCER RENAL (HIPERNEFROMA)
DESIDRATAÇÃO GRAVE

Em pacientes com síndrome nefrótica, uma rápida e inexplicada deterioração da função renal também faz suspeitar de TVR, especialmente se a síndrome nefrótica acontecer em decorrência de nefropatia membranosa.

A situação que mais faz suspeitar de TVR é aquela em que um paciente com síndrome nefrótica desenvolve embolia pulmonar ou deterioração inexplicada da função renal. A urografia excretora revela rins aumentados, com cálices distendidos devido ao edema intersticial, e defeitos de enchimento da pelve renal e ureter, refletindo as veias colaterais de drenagem.

O diagnóstico definitivo, entretanto, exige visualização da veia renal (venografia da cava inferior e renal seletiva). Atualmente, pode-se obter uma visualização adequada das veias renais principais pelo US com Doppler, TC ou angiorressonância.

O uso de **anticoagulantes** ainda é o tratamento de escolha na trombose crônica subtotal da veia renal. O tratamento fibrinolítico antes da instituição da anticoagulação deve ser considerado em pacientes com manifestações mais graves, como dor no flanco e elevação rápida da creatinina sérica. Não devemos esquecer

que a heparina pode não ser confiável quando a TVR complica um paciente com síndrome nefrótica, já que há perda de antitrombina III.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Taal, MW et al. *Brenner and Rector's: The Kidney*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
6. Lopez, FA.; Campos Jr, D. *Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 2014.
7. Dworkin LD, Cooper CJ. *Renal Artery Stenosis*. *N Engl J Med* 2009; 361;20.
8. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mandani M, et al. *Angiotensin Inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study*. *Am Heart J* 2008; 156-549-55.
9. Williams, GJ, Macaskill, P, Chan, SF, et al. *Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis*. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:798.
10. Dworkin, LD, Jamerson, KA. *Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? Case against angioplasty and stenting of atherosclerotic renal artery stenosis*. *Circulation* 2007; 115:271.
11. Cooper, CJ, Murphy, TP. *Is renal artery stenting the correct treatment of renal artery stenosis? The case for renal artery stenting for treatment of renal artery stenosis*. *Circulation* 2007; 115:263.
12. Tan, J, Fillobos, R, Raghunathan, G, et al. *Efficacy of renal artery angioplasty and stenting in a solitary functioning kidney*. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1916.
13. Balk, E, Raman, G, Chung, M, et al. *Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review*. *Ann Intern Med* 2006; 145:901.
14. Hirsch, AT, Haskal, ZJ, Hertzner, NR, et al. *ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society for Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation*. *Circulation* 2006; 113:e463.
15. Kalra, PA, Guo, H, Kausz, AT, et al. *Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors,*

- revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005; 68:293.
16. Edwards, MS, Craven, TE, Burke, GL, et al. Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch Intern Med* 2005; 165:207.
 17. Losito, A, Errico, R, Santirosi, P, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1604.
 18. Rocha-Singh, K, Jaff, MR, Rosenfield, K. Evaluation of the Safety and Effectiveness of Renal Artery Stenting After Unsuccessful Balloon Angioplasty The ASPIRE-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:776.
 19. Ikee, R, Kobayashi, S, Hemmi, N, et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:603.
 20. Vasbinder, GB, Nelemans, PJ, Kessels, AG, et al. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004; 141:674.
 21. Textor, SC. Pitfalls in imaging for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 2004; 141:730.
 22. Slovut, D, Olin, JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004; 350:1862.
 23. Zalunardo, N, Tuttle, KR. Atherosclerotic renal artery stenosis: current status and future directions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:613.
 24. Korsakas, S, Mohaupt, MG, Dinkel, HP, Mahler, F. Delay of dialysis in end-stage renal failure: Prospective study on percutaneous renal artery interventions. *Kidney Int* 2004; 65:251.
 25. Zeller, T, Frank, U, Muller, C, Burgelin, K. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation* 2003; 108:2244.
 26. Radermacher, J, Chavan, A, Bleck, J, et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344:410.
 27. van Jaarsveld, BC, Krijnen, P, Pieterman, H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1007.
 28. Conlon, PJ, O'Riordan, E, Kalra, PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:573.
 29. Wilcox, CS. Screening for renal artery stenosis: Are scans more accurate than clinical criteria? (Editorial). *Ann Intern Med* 1998; 129:738.
 30. Krijnen, P, van Jaarsveld, BC, Steyerberg, EW, et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998; 129:705.
 31. Aurell, M, Jensen, G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75:373.
-
- 



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



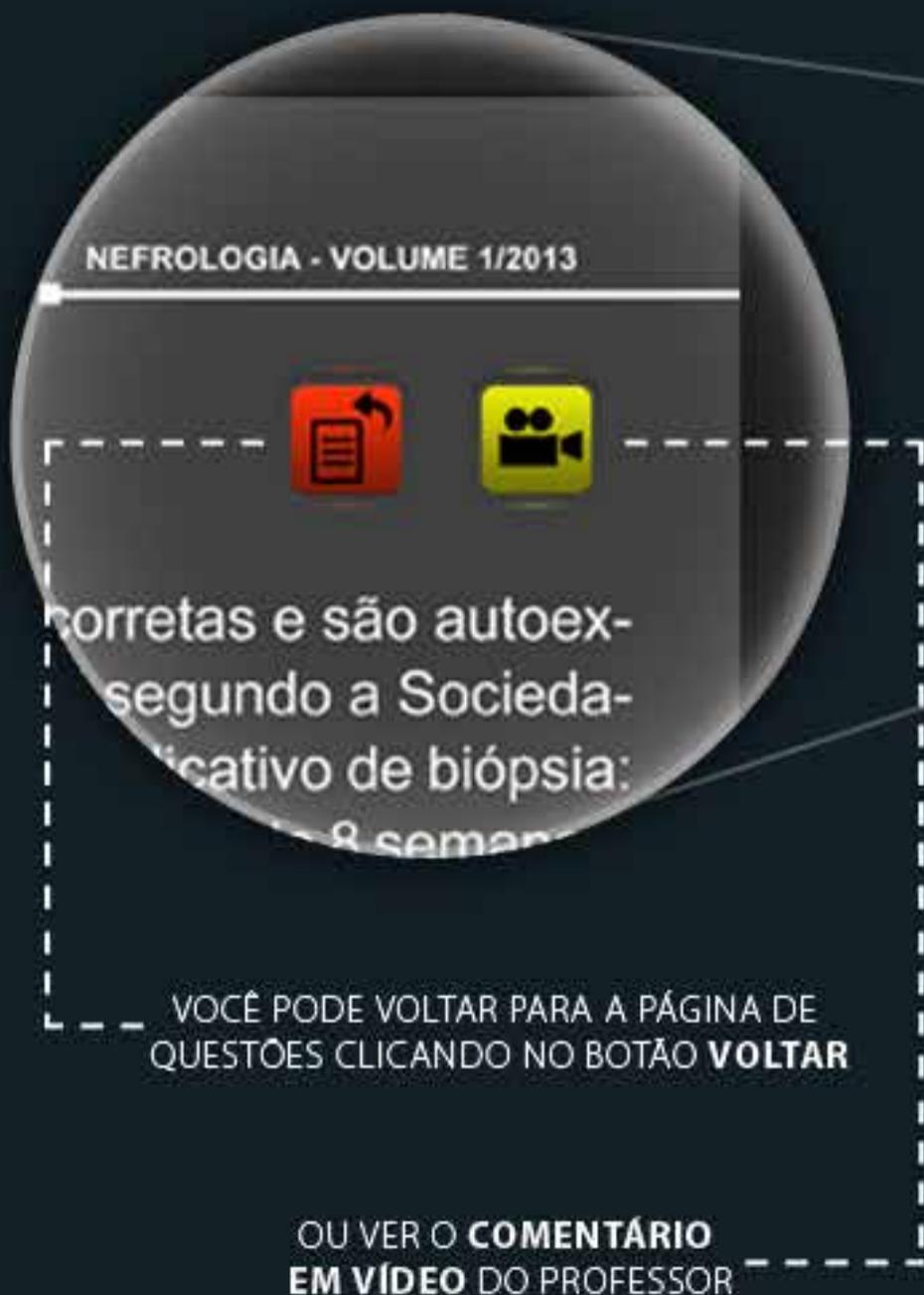
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

1 – Homem, 55 anos, com antecedente de hipertensão arterial e *diabetes mellitus*, é internado em unidade coronariana com diagnóstico de angina instável de alto risco, sendo solicitado cateterismo cardíaco. Exame físico: bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, sem edemas. FC = 85 bpm, PA = 130 x 80 mmHg, sem alterações na ausculta cardíaca ou respiratória. Exames laboratoriais: creatinina = 2,7 mg/dl; ureia = 77 mg/dl; Na⁺ = 138 mEq/L; K⁺ = 5,3 mEq/L; Urina tipo I: proteína 1+/4+. Qual é a conduta mais adequada?

- Estimular a ingestão hídrica.
- Expandir a volemia com salina isotônica.
- Furosemida endovenosa após o cateterismo.
- Hemodiálise após o cateterismo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

2 – É CORRETA a afirmação sobre doença vascular hipertensiva e doenças renais:

- O rim pode ser alvo ou causa da hipertensão. A proteinúria é um marcador da lesão renal, em sua maioria glomerular, e um preditor da progressão da doença renal em estágio final. A microalbuminúria (relação albumina/creatinina entre 30 a 300 mg/g em amostra de urina aleatória), por sua vez, não é um marcador precoce da lesão renal incipiente.
- Hipertensão está presente na minoria dos pacientes com doença renal crônica. Em contrapartida, hipertensão arterial sistêmica causa nefroesclerose na maioria dos indivíduos com doença autoimune, sendo difícil determinar quem se originou primeiro, doença renal ou hipertensão.
- Estudos sobre a lesão renal proveniente da hipertensão sugerem que a lesão tubular é o principal propagador deste processo devido à hiperfiltração e à eventual esclerose glomerular segmentar e focal.
- A lesão renal associada com hipertensão acelerada e maligna (fundoscopia com hemorragias, exsudatos e edema de papila) consiste de necrose fibrinoide das arteríolas eferentes, que, por vezes, se estendem aos túbulos e

podem resultar em necrose tubular aguda.

- Deve-se levantar a possibilidade de hipertensão renovascular em pessoas com hipertensão grave ou refratária, em indivíduos com início recente de hipertensão moderada a grave, naqueles com perda recente do controle adequado dos níveis pressóricos e na piora da função renal, após o início de inibidores da ECA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

3 – Homem, 72 anos, com diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal, iniciou um quadro súbito de dor e de tumefação dos pododáctilos, especialmente na porção distal dos mesmos. Foi pensado em quadro de ateroembolia. Diante desta hipótese diagnóstica, faria parte das alterações esperadas a presença de:

- Isquemia digital e cristais de colesterol na biópsia cutânea.
- Pulsos pediosos impalpáveis e trombo oclusivo na artéria poplítea.
- Paralisia dos membros inferiores e perda da sensibilidade ao exame clínico.
- Palidez dos dedos e exame patológico com células gigantes no subcutâneo.
- Hipotermia dos pés e placa aterosclerótica obstrutiva em artérias tibiais comuns.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP

4 – Paciente, 36 anos, internado na Unidade de Terapia Intensiva após traumatismo craniano (queda de laje), evoluiu com poliúria (7 litros/24 horas) de causa indeterminada. Apresentava função renal preservada, glicemia de 76 mg/dl, sódio sérico de 156 mEq/L (normal – 136 a 145), e osmolalidade urinária de 180 mOsm/kg/H₂O (normal – 250 a 900). O diagnóstico para este paciente é:

- Diurese osmótica.
- Síndrome perdedora de sal central.
- Diabetes insipidus*.
- Síndrome da secreção inapropriada de ADH.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
SÃO PAULO – SP**

5 – Em pacientes com síndrome de lise tumoral é mais provável o encontro de:

	Fósforo (em mg/dL)	Potássio (em mEq/L)	Cálcio iônico (em mmol/L)
A	> 4,5	< 3,0	> 4,2
B	< 1,5	< 3,0	> 4,2
C	> 4,5	> 6,0	> 4,2
D	> 4,5	> 6,0	< 1,2
E	< 1,5	< 3,0	< 1,2

- a) (VER IMAGEM).
b) (VER IMAGEM).
c) (VER IMAGEM).
d) (VER IMAGEM).
e) (VER IMAGEM).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ALVORADA – SP**

6 – Paciente jovem de 30 anos de idade deu entrada no hospital queixando-se de mialgia e mal-estar, de início no dia anterior, após participar de gincana com os filhos, referindo que estava muito quente e que não se hidratou adequadamente. Refere dor crônica na lombar e por isso uso crônico de anti-inflamatório, bem como alega ser hipertenso bem controlado em uso de captopril duas vezes ao dia. A avaliação inicial demonstrava paciente muito prostrado, fácies de dor e desidratado. Foi aventada possibilidade de dengue, leptospirose, intermação e rabdomiólise, sendo esta última considerada a mais provável. Foi, então, solicitado exame de bioquímica, que demonstrou aumento da CPK, elevação da ureia e creatinina, além

de elevação dos valores séricos do potássio. Nesse último item, qual fator seria mais influente na gravidade da hipercalemia?

- a) Etiologia que levou ao desequilíbrio.
b) Valor do potássio corporal total.
c) Velocidade de elevação do potássio sérico.
d) Presença de lesão renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VOTUPORANGA – SP**

7 – O sistema renina-angiotensina-aldosterona – SRAA é diretamente ativado pelas condições abaixo, EXCETO:

- a) Insuficiência cardíaca. c) Desidratação/diarreia.
b) Hipocalemia. d) Hipotensão arterial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MILITAR DE ÁREA
DE SÃO PAULO – SP**

8 – A causa provável de insuficiência renal aguda nos pacientes que utilizam amicacina é:

- a) Necrose tubular aguda.
b) Nefrite intersticial.
c) Obstrução renovascular.
d) Síndrome de hiperviscosidade.
e) Nenhuma das anteriores.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL MUNICIPAL DE
SÃO JOSÉ DOS CAMPOS – SP**

9 – A rasburicase é utilizada para diminuir o nível sérico de:

- a) Ácido úrico. c) Cálcio.
b) Fósforo. d) Triglicerídeos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS - RJ

10 – Jovem de 23 anos apresentou síncope durante exercício físico vigoroso. Chega ao pronto-socorro cerca de uma hora após, apresentando pulso de 95 batimentos por minuto, pressão arterial de 120 x 80 mmHg e escore de 15 na escala de Glasgow, além do aumento de escórias nitrogenadas e de enzimas musculares. Ao ser sondado, nota-se que tem diurese escura. Assinale o diagnóstico mais provável e o melhor tratamento:

- Choque hipovolêmico / Reposição volêmica.
- Síndrome de Gilbert / Hidratação com solução salina isotônica.
- Lesão traumática de uretra / Cistostomia.
- Rabdomiólise / Hidratação Venosa.
- Porfiria aguda intermitente / Diuréticos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

11 – Uma senhora de 60 anos está internada na Unidade de Terapia Intensiva com quadro de síndrome coronariana aguda e recebendo a seguinte prescrição médica: - Dieta oral branda; - Sinais vitais 4/4h; - Soro fisiológico 0,9% 500 ml IV nas 24h; - Enoxaparina 60 mg via subcutânea 12/12h; - Aspirina 100 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Clopidogrel 75 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Atorvastatina 80 mg, 1 comprimido VO à noite; - Maleato de Enalapril 20 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Carvedilol 25 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Mononitrato de Isossorbida 40 mg, 1 comprimido VO às 6h e às 14h; - Dipirona 1 g IV até 4/4h SOS. No sétimo dia da internação, a paciente evoluiu com taquipneia, mialgias, febre baixa e urina amarronzada. Foram solicitados exames laboratoriais (sangue) que revelaram bilirrubina total de 1,2 mg/dl; bilirrubina direta de 0,8 mg/dl; Aspartato aminotransferase de 800 UI/L; Alanina aminotransferase de 150 UI/L; Creatinoquinase total de 20.000 UI/L; Creatinoquinase fração MB de 180 UI/L; Leucócitos de 12.000, com diferencial 0/0/0/0/5/65/20/10; Plaquetas: 160.000; Hemoglobina de 13 g/dl; Ureia de 80 mg/dl; Creatinina de 2,0 mg/dl; Sódio de 136 mEq/L; Potássio de 5,8 mEq/L; Cloreto de 102 mEq/L; Bicarbonato de 10 mEq/L. Qual a causa da insuficiência renal aguda desenvolvida pela paciente?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

12 – Uma senhora de 60 anos está internada na Unidade de Terapia Intensiva com quadro de síndrome coronariana aguda e recebendo a seguinte prescrição médica: - Dieta oral branda; - Sinais vitais 4/4h; - Soro fisiológico 0,9% 500 ml IV

nas 24h; - Enoxaparina 60 mg via subcutânea 12/12h; - Aspirina 100 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Clopidogrel 75 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Atorvastatina 80 mg, 1 comprimido VO à noite; - Maleato de Enalapril 20 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Carvedilol 25 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Mononitrato de Isossorbida 40 mg, 1 comprimido VO às 6h e às 14h; - Dipirona 1 g IV até 4/4h SOS. No sétimo dia da internação, a paciente evoluiu com taquipneia, mialgias, febre baixa e urina amarronzada. Foram solicitados exames laboratoriais (sangue) que revelaram bilirrubina total de 1,2 mg/dl; bilirrubina direta de 0,8 mg/dl; Aspartato Aminotransferase de 800 UI/L; Alanina Aminotransferase de 150 UI/L; Creatinoquinase Total de 20.000 UI/L; Creatinoquinase Fração MB de 180 UI/L; Leucócitos de 12.000, com diferencial 0/0/0/0/5/65/20/10; Plaquetas: 160.000; Hemoglobina de 13 g/dl; Ureia de 80 mg/dl; Creatinina de 2,0 mg/dl; Sódio de 136 mEq/L; Potássio de 5,8 mEq/L; Cloreto de 102 mEq/L; Bicarbonato de 10 mEq/L. Quais as alterações esperadas no EAS (Elementos Anormais e Sedimentoscopia da urina)?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

13 – Uma senhora de 60 anos está internada na Unidade de Terapia Intensiva com quadro de síndrome coronariana aguda e recebendo a seguinte prescrição médica: - Dieta oral branda; - Sinais vitais 4/4h; - Soro fisiológico 0,9% 500 ml IV nas 24h; - Enoxaparina 60 mg via subcutânea 12/12h; - Aspirina 100 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Clopidogrel 75 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Atorvastatina 80 mg, 1 comprimido VO à noite; - Maleato de Enalapril 20 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Carvedilol 25 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Mononitrato de Isossorbida 40 mg, 1 comprimido VO às 6h e às 14h; - Dipirona 1 g IV até 4/4h SOS. No sétimo dia da internação, a paciente evoluiu com taquipneia, mialgias, febre baixa e urina amarronzada. Foram solicitados exames laboratoriais (sangue) que revelaram bilirrubina total de 1,2 mg/dl; bilirrubina direta de 0,8 mg/dl; Aspartato Aminotransferase de 800 UI/L; Alanina Aminotransferase de 150 UI/L; Creatinoquinase Total de 20.000 UI/L; Creatinoquinase Fração MB de 180 UI/L; Leucócitos de 12.000, com diferencial 0/0/0/0/5/65/20/10; Plaquetas: 160.000; Hemoglobina de 13 g/dl; Ureia de 80 mg/dl; Creatinina de 2,0 mg/dl; Sódio de 136 mEq/L; Potássio de 5,8 mEq/L; Cloreto de 102 mEq/L; Bicarbonato de 10 mEq/L. Como fica a fração excretada de sódio na urina?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

14 – Uma senhora de 60 anos está internada na Unidade de Terapia Intensiva com quadro de síndrome coronariana aguda e recebendo a seguinte prescrição médica: - Dieta oral branda; - Sinais vitais 4/4h; - Soro fisiológico 0,9% 500 ml IV nas 24h; - Enoxaparina 60 mg via subcutânea 12/12h; - Aspirina 100 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Clopidogrel 75 mg, 1 comprimido VO no almoço; - Atorvastatina 80 mg, 1 comprimido VO à noite; - Maleato de Enalapril 20 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Carvedilol 25 mg, 1 comprimido VO 12/12h; - Mononitrato de Isossorbida 40 mg, 1 comprimido VO às 6h e às 14h; - Dipirona 1 g IV até 4/4h SOS. No sétimo dia da internação, a paciente evoluiu com taquipneia, mialgias, febre baixa e urina amarronzada. Foram solicitados exames laboratoriais (sangue) que revelaram bilirrubina total de 1,2 mg/dl; bilirrubina direta de 0,8 mg/dl; Aspartato Aminotransferase de 800 UI/L; Alanina Aminotransferase de 150 UI/L; Creatinoquinase Total de 20.000 UI/L; Creatinoquinase Fração MB de 180 UI/L; Leucócitos de 12.000, com diferencial 0/0/0/0/5/65/20/10; Plaquetas: 160.000; Hemoglobina de 13 g/dl; Ureia de 80 mg/dl; Creatinina de 2,0 mg/dl; Sódio de 136 mEq/L; Potássio de 5,8 mEq/L; Cloreto de 102 mEq/L; Bicarbonato de 10 mEq/L. Cite as medidas terapêuticas recomendadas.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO JOÃO GOULART -
HOSPITAIS MUNICIPAIS - RJ**

15 – Na síndrome de Bartter e na síndrome de Gitelman, ocorrem distúrbios autossômicos recessivos com pressão arterial normal e:

- Diminuição do cloreto urinário, alcalose metabólica e hipernatremia.
- Diminuição do cloreto urinário, acidose metabólica e hipercalcemia.
- Elevação do cloreto urinário, alcalose metabólica e hipocalemia.
- Elevação do cloreto urinário, acidose metabólica e hiponatremia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**FACULDADE DE MEDICINA
DE PETRÓPOLIS - RJ**

16 – Como tratamento da hipercalcemia grave em paciente com síndrome de lise tumoral está indicado:

- Hidratação com solução salina, vitamina D, uso de bifosfonatos e fosfato oral.
- Restrição hídrica, diurese forçada, glicocorticoides e vitamina D.

c) Hidratação com solução salina, diurese forçada, uso de bifosfonatos e glicocorticoides.

d) Restrição hídrica, diurese forçada, fosfato oral e glicocorticoides.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL CENTRAL DO EXÉRCITO - RJ

17 – Com relação à nefrite intersticial, qual das indicações abaixo é relativa para o uso de corticoides e agentes imunossupressores?

- Síndrome de Sjögren.
- Sarcoidose.
- Nefrite intersticial do LES.
- Criança com nefrite túbulo-intersticial com uveíte.
- Nefrite intersticial idiopática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG

18 – Paciente de 65 anos, hipertenso, é admitido em caráter de urgência em pronto-socorro com síndrome de veia cava superior associada a linfoma do tipo grandes células. Foi iniciado tratamento com corticosteroides seguido de quimioterapia. Além da elevação do ácido úrico sérico, qual conjunto de alterações abaixo pode advir do tratamento do tumor, até sete dias após seu início?

- Hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia.
- Hipocalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia.
- Hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalcemia.
- Hipocalemia, hipofosfatemia, hipercalcemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DE OLHOS
DE CONQUISTA LTDA - BA**

19 – Apresenta grande importância clínica o conhecimento de medicações que são potencialmente nefrotóxicas. NÃO possui essa característica, apenas:

- As cefalosporinas.
- Os aminoglicosídeos.
- A vancomicina.
- O metronidazol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO
RIO GRANDE DO SUL - RS**

20 – O paraefeito mais comum ocasionado pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides é:

- Aumento da hipertensão arterial.
- Nefrite intersticial crônica.
- Síndrome nefrótica.
- Úlcera gástrica.
- Hiperpotassemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO****RIO GRANDE DO SUL – RS**

21 – A causa mais comum de doença túbulo-intersticial crônica é:

- a) Refluxo vesicoureteral.
- b) Uso de rifampicina.
- c) Obstrução prolongada do trato urinário.
- d) Uso de furosemida.
- e) Infecção por *Corynebacterium diphtheriae*.



- (D) Acidose metabólica.
- (E) Hiponatremia hipertônica.

Assinale a alternativa que contém a associação correta:

- a) I-A; II-B; III-D; IV-E; V-C.
- b) I-B; II-A; III-E; IV-C; V-D.
- c) I-B; II-E; III-C; IV-A; V-D.
- d) I-D; II-A; III-C; IV-E; V-B.
- e) I-D; II-B; III-E; IV-C; V-A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE CARDIOLOGIA****DO RIO GRANDE DO SUL – RS**

22 – A suspeita de hipertensão renovascular é lembrada quando ocorre:

- a) Hipertensão em jovens.
- b) Hipertensão de início recente em idosos.
- c) Hiperpotassemia sem causa aparente.
- d) a + b.
- e) a + b + c.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PRESIDENTE DUTRA – MA**

25 – Assinale a alternativa que contém DOIS fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia por contraste:

- a) Mieloma múltiplo - *Diabetes mellitus* sem nefropatia.
- b) Contraste de alta osmolaridade - Hipovolemia.
- c) *Diabetes mellitus* com nefropatia - Hipertensão arterial.
- d) Dose de contraste - Fibrilação atrial.
- e) Hiperpotassemia - Idade do paciente.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO****GRANDE DO SUL – RS**

23 – Adroaldo, 63 anos, chegou à emergência com queixa de dor abdominal. Apresentava-se pálido, PA 70 x 40 mmHg, e uma massa abdominal pulsátil palpável. A tomografia computadorizada de abdome confirmou a suspeita de aneurisma da aorta abdominal roto sendo, então, encaminhado para cirurgia de emergência. A complicação mais comum, após o reparo do aneurisma de aorta abdominal roto, é:

- a) Fístula aorto-entérica.
- b) Isquemia intestinal.
- c) Isquemia do miocárdio.
- d) Êmbolos ateromatosos.
- e) Insuficiência renal aguda.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE SAÚDE DA SAÚDE****DO MARANHÃO – MA**

26 – Uma paciente de 66 anos de idade, portadora de doença arterial crônica, após ser submetida a angioplastia coronária bem-sucedida com a colocação de 4 *stents*. Cinco dias após o procedimento, apresentou lesões de pele caracterizadas como livedo reticular em membros inferiores, foi reinternada e constatada elevação dos níveis de creatinina sérica e de ureia. Sobre esta condição, podemos afirmar que:

- a) Estes achados provavelmente resultaram de fragmentos das placas ateroscleróticas tratadas nas coronárias.
- b) A eosinofilia transitória pode fazer parte dessa síndrome.
- c) Geralmente não há consumo de complemento sérico.
- d) No tratamento desta condição há uma resposta dramática aos corticoides.
- e) É uma condição limitada e sua progressão para insuficiência renal em estágio terminal nunca acontece.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

24 – Considerando os efeitos específicos dos diuréticos, relacione a primeira coluna com a segunda.

- (I) Furosemida.
- (II) Clortalidona.
- (III) Manitol.
- (IV) Amilorida.
- (V) Acetazolamida.

- (A) Hiponatremia isotônica.
- (B) Hipercalcúria.
- (C) Hipercalemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DA****GRANDE DOURADOS – MS**

27 – Escolar masculino em quimioterapia, em unidade de oncologia pediátrica, evolui com piora clínica. Assinale a alternativa que apresenta as alterações que ratificam a suspeita de lise tumoral:

- a) Hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia.
- b) Hiperuricemia, hipercalemia e hipofosfatemia.
- c) Hipouricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia.
- d) Hipouricemia, hipocalemia e hiperfosfatemia.
- e) Hiperuricemia, hipocalemia e hipofosfatemia.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS**

28 – Chega à emergência, um homem de 25 anos, apresentando esmagamento de membro inferior direito, com fratura de fêmur. O membro ficou comprimido por um pedaço de concreto cerca de duas horas. Considerando o risco de lesão renal aguda, a conduta imediata é:

- Expansão de volume plasmático com cristalóide e infusão contínua de manitol.
- Expansão de volume plasmático com cristalóide e enoxaparina.
- Expansão de volume plasmático com cristalóide e alcalinização da urina.
- Expansão de volume plasmático com cristalóide exclusivamente.
- Hemodiálise.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – BELÉM – PA**

29 – Constitui alteração comum ao uso de diuréticos de alça:

- Hipercalemia.
- Hiperaldosteronismo secundário.
- Hirsutismo.
- Acidose metabólica.
- Hipercalemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

30 – Em relação às ações renais dos Inibidores da Enzima Conversora (IECA), é INCORRETO afirmar que:

- Inibem a formação da angiotensina I.
- Reduzem a proteinúria.
- Reduzem a caliurese.
- Atenuam a hiperplasia e fibrose.
- Reduzem a resistência vascular na arteríola eferente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

31 – Identifique a situação médica não correlacionada a um estado de hiperaldosteronismo secundário:

- Estenose da artéria renal.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Acidose tubular renal tipo IV.
- Síndrome nefrótica.
- Hipertensão maligna.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA INTEGRADO SAÚDE – ESCOLA DO SUS – TO**

32 – Qual dos seguintes medicamentos está contraindicado em associação ao fibrato pelo risco de miotóxi-

cidade importante?

- Ácido nicotínico.
- Estatina.
- IECA.
- Diurético.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO – SP**

33 – Jovem, 22 anos, foi submetido à enterectomia segmentar por um ferimento, por projétil de arma de fogo, abdominal. Apresentava também outro ferimento, por projétil de arma de fogo, transfixante na perna Direita (D), na altura do cavo poplíteo. A arteriografia e a flebografia da perna foram normais. Após dois dias da laparotomia exploradora, evoluiu com febre, oligoanúria, com urina castanho-avermelhada, dosagem da enzima Creatinofosfoquinase (CPK) de 20.000 U/l e creatinina sérica de 6,2 mg/dl. Ao exame clínico apresentava grande edema e endurecimento de todo membro inferior direito que se apresentava mais frio em relação ao contralateral e sem pulso distal palpável. Com relação ao caso, podemos encontrar todas as alterações laboratoriais abaixo, EXCETO:

- Hipercalemia.
- Hipofosfatemia.
- Distúrbio da coagulação.
- Acidose metabólica.
- Hipocalcemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE TAUBATÉ – SP**

34 – Paciente do sexo feminino, 30 anos, procurou a unidade de emergência municipal devido a quadro de febre (38,5°C) aferida em casa, astenia e oligúria nos últimos três dias. Em sua história clínica, foi referido que, há oito dias, procurou a unidade básica de saúde próxima de sua casa, com queixas urinárias, sendo recomendado o uso de sulfametoxazol + trimetoprima para infecção urinária baixa. O exame físico de entrada evidenciou: rash cutâneo, de característica eritematopapular nas regiões da face, do tórax e do abdome; pressão arterial de 140 x 100 mmHg; temperatura axilar de 38,2°C. Exames laboratoriais: Hematócrito = 34%; Hemoglobina = 10,5 g%; Leucograma = 14.000/mm³ (60 Seg / 4 Bast / 22 Linfo / 12 Eos / 2 Mono); Ureia = 100 mg%; Creatinina = 3,0 mg%; Na = 137; K = 5,2; Cl = 112 mEq/L; FAN - negativo; urina: 10 piócitos/campo; hemácias 20/campo; cilindros granulosos e hemáticos ausentes; bacteriúria escassa; clearance de creatinina = 40 ml/min; proteinúria = 1,3 g/24h. Esses dados são sugestivos de:

- Pielonefrite aguda complicada com insuficiência renal.
- Nefropatia por IgA.
- Nefrite intersticial aguda.
- Nefrite secundária, devido à doença exantemática.
- Nefrite por lúpus induzido por droga.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC - SP

35 - Assinale a alternativa CORRETA quanto aos distúrbios metabólicos encontrados na síndrome de lise tumoral:

- a) Hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia e acidose metabólica.
- b) Hipercalemia, hiperuricemia, hipocalcemia e alcalose metabólica.
- c) Hipercalemia, hiperuricemia, hipercalcemia e acidose metabólica.
- d) Hipocalcemia, hiperuricemia, hipocalcemia e acidose metabólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - RJ

36 - Um jovem com transtorno bipolar e usuário de carbonato de lítio é internado com hipernatremia. Faz-se o diagnóstico de *diabetes insipidus* nefrogênico. Assinale a opção que contém APENAS medicamentos recomendados para seu atual quadro:

- a) Hidroclorotiazida, furosemida e amilorida.
- b) Hidroclorotiazida, furosemida e indometacina.
- c) Furosemida, amilorida e indometacina.
- d) Hidroclorotiazida, amilorida e indometacina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL MATERNIDADE
THEREZINHA DE JESUS - MG**

37 - Paciente, 28 anos, em pós-operatório de gastropластиа redutora em y de Roux, complicou com fístula gástrica e choque séptico de foco abdominal. Após laparotomia exploradora e correção da fístula foi encaminhada ao CTI. Iniciado antibiótico e mantido ventilação mecânica invasiva. Após 24 horas apresentou piora da creatinina e oligúria não responsiva às medidas clínicas. Laboratório: HB 10; Leucócitos 23.000; Creatinina 2,8 mg/dl; Ureia 95 mg/dl; K 6,8 mEq/L, HCO₃ 12. Sobre IRA intrínseca, marque a CORRETA:

- a) É comum encontrar na IRA intrínseca: fração de excreção de sódio < 1% e concentração de sódio urinário alto.
- b) A Necrose Tubular Aguda (NTA) evoluiu sempre para doença renal dialítica.
- c) Não existe relação entre sepse e o desenvolvimento de NTA.
- d) Nesse caso o diagnóstico provável é NTA, sendo indicada diálise.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA
DO PARANÁ - PR**

38 - Os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) constituem uma das classes de medicamentos mais comumente prescritas no mundo. Quanto aos seus efeitos nefrotóxicos, é CORRETO afirmar:

- a) O uso de AINE não é associado a distúrbios hidroeletrólíticos. Portanto, edema secundário ao seu uso deve ser acompanhado de eosinofília por nefrite intersticial aguda.
- b) O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição das ciclo-oxigenases, induzindo assim a síntese de prostaglandinas desencadeantes de seu efeito nefrotóxico.
- c) Indivíduos tratados com betabloqueadores ou diuréticos são menos suscetíveis ao descontrole pressórico secundário ao uso de AINE.
- d) O uso crônico de acetaminofen, assim como de salicilatos, mesmo que em altas doses, pode substituir o uso de AINE para analgesia sem nenhum prejuízo renal.
- e) Os anti-inflamatórios seletivos afetam menos os indivíduos com função renal normal, e afetam de modo semelhante os pacientes com alterações renais prévias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(REVALIDA)



REVALIDA NACIONAL - INEP - DF

39 - Uma mulher de 42 anos de idade, assintomática, procura o ambulatório de clínica médica sendo diagnosticada hipertensão arterial. Negou tabagismo e etilismo, e afirmou não ter história familiar de hipertensão arterial. Ao exame clínico: eutrófica (IMC = 23 kg/m²) (VR = 18 - 25 kg/m²), fácies atípica, lúcida, orientada, tireoide sem alteração volumétrica ou presença de nódulos, palpação de pulsos arteriais simétricos e ausculta cardíaca normal, FC = 92 bpm, PA = 190 x 140 mmHg (posição sentada, em ambos os braços), além de ausência de sopros em artérias carótidas ou femorais. No exame do abdome, notou-se sopro abdominal sistólico, mais audível em flanco esquerdo; ausência de visceromegalias ou massas abdominais. Membros inferiores não apresentam edemas. Exames complementares foram realizados: glicemia de jejum, perfil lipídico, eletrólitos e função renal normais; ausência de microalbuminúria ou proteinúria e ECG sem sobrecarga ventricular. O ecodoppler de artéria renal evidenciou estenose renal bilateral. No caso dessa paciente, qual é a classe de drogas anti-hipertensivas que, quando administrada, pode precipitar insuficiência renal e por qual motivo?

- a) Diuréticos tiazídicos, por aumento da excreção de sódio no túbulo distal.
- b) Inibidores da enzima conversora de angiotensina, por dilatação arteriolar eferente.
- c) Betabloqueadores, por redução da frequência cardíaca e da contratilidade.
- d) Bloqueadores de canais de cálcio, por redução da resistência vascular periférica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS - GO

40 - Qual é a causa mais frequente de necrose tubular aguda?

- a) Lesão isquêmica.
- b) Lesão tóxica.
- c) Lesão intersticial.
- d) Lesão infiltrativa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB

41 – O rim pode ser acometido por agressão mediada por medicamentos e diversas toxinas. Em relação a estes aspectos, assinale a alternativa INCORRETA:

- Aminoglicosídeos podem desencadear necrose tubular aguda, cursando com insuficiência renal aguda que, por sua vez, cursa com hipocalcemia.
- Beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos) podem induzir insuficiência renal aguda principalmente através de nefrite intersticial aguda, em função da infiltração de eosinófilos no parênquima renal.
- Anti-inflamatórios não hormonais podem induzir diminuição da taxa de filtração glomerular em função da diminuição na produção de prostaglandinas que dilatam a arteríola aferente.
- Contrastes radiológicos contendo iodo podem induzir intensa vasoconstrição arteriolar renal, provocando necrose tubular aguda, que cursa com sódio urinário e fração excretória de sódio elevados.
- Um padrão de lesão renal associado ao uso crônico de analgésicos combinados (paracetamol + aspirina) é a necrose de papila.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – RORAIMA – RR

42 – Paciente com queixa de tosse, principalmente no período noturno, associada à cefaleia e obstrução nasal, procurou assistência médica e obteve o diagnóstico de sinusopatia. Foi prescrito amoxicilina e liberada. Após cerca de quatro dias, retornou ao pronto atendimento com queixa de *rash* cutâneo, náuseas e vômitos. Ao exame, apresentou *rash* cutâneo em tórax e abdome, pruriginoso, e se encontrava afebril, com pressão arterial de 120 x 80 mmHg; frequência cardíaca = 86 bpm; e o restante do exame normal. Nos exames de entrada, apresentou hemoglobina = 13 g/dl; hematócrito = 39%; leucócitos = 10.000/mm³ sem bastão; 59% segmentados; 15% eosinófilos; plaquetas = 220.000 /mm³; ureia = 110 mg/dl; creatinina = 2,2 mg/dl; Na = 140 mEq/L; K = 4,5 mEq/L; exame de urina = pH 5,5; densidade = 1.020; traços de proteína; hemácias = 7 p/c; leucócitos = 10 p/c e cilindros leucocitários. Nesse caso, o diagnóstico mais provável é:

- Pielonefrite aguda.
- Glomerulonefrite pós-infecciosa.
- Nefrite intersticial aguda.
- Nefropatia por lesão mínima.
- Necrose tubular aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

43 – Mulher, 58 anos de idade, diabética, hipertensa, em uso de metformina, sinvastatina, captopril, AAS, gliben-

clamida e anlodipino. Tem creatinina = 1,5 mg/dl. Mantém pressão arterial adequada e bom controle glicêmico. Foi indicado cineangiografiografia com ventriculografiografia. Qual (is) o (s) medicamento (s) que você suspenderia antes do procedimento?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

44 – Homem, 49 anos de idade. HMA: há 2 meses iniciou tratamento para hanseníase com dapsona, rifampicina e clofazimina. Após a dose supervisionada, apresentou dor lombar bilateral, contínua, sem febre e que levou à interrupção do tratamento. O tratamento foi reiniciado há 10 dias evoluindo novamente com dor lombar, acompanhada de náuseas, vômitos, evacuações pastosas e oligúria. Nega disúria e polaciúria. EF: edema em tornozelos ++/4+; pressão arterial: 140 x 90 mmHg; abdome sem dor à palpação, sem visceromegalias e sinal de Giordano negativo. ES: creatinina = 8,5 mg/dl; ureia = 270 mg/dl; sódio = 138 mEq/L; potássio = 5,7 mEq/L. EI: ultrassonografia mostra rins com aumento de volume. A alteração urinária mais compatível é:

- Cilindros céreos.
- Eosinofilúria.
- Proteinúria de cadeia leve.
- Cristais amorfos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

45 – Homem, 34a, queixa-se de fraqueza e dor muscular há 1 ano, principalmente nas panturrilhas. Refere inchaço, diminuição da força muscular nas pernas e aumento da intensidade da dor, impedindo a caminhada há 3 dias. Em uso de paracetamol 2,5 g/d. Antecedentes pessoais: etilista, 2 copos de aguardente ao dia, com aumento para 2 garrafas ao dia há 1 semana. Exame físico: regular estado geral, orientado, descorado ++/4+, anictérico, acianótico; PA = 110 x 70 mmHg; FC = 92 bpm; edema = +++/4+ em MMII até joelhos; dor à palpação de musculatura das panturrilhas; sinal de Homans positivo; sem outras alterações. Exames laboratoriais: K = 3,5 mEq/L; Na = 140 mEq/L; ureia = 40 mg/dl; creatinina = 1,0 mg/dl; Hb = 9,2 g/dl; Ht = 29,3%; VCM = 97 fl; HCM = 36 pg; leucócitos = 7580/mm³ (segmentados = 75%; bastões = 0%; linfócitos = 24%). A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA É:

- Necrose muscular aguda por álcool.
- Rabdomiólise por paracetamol.
- Neuropatia periférica por *deficit* de cobalamina.
- Miopatia mitocondrial primária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL****DO RIO DE JANEIRO – RJ**

46 – Homem, 57 anos, diabético tipo 2. Devido a histórico de precordialgia, realizou cineangiogramia. Duas semanas após o procedimento evoluiu com livedo reticular nos membros inferiores e redução da diurese. Exames laboratoriais: hematócrito = 37%; leucócitos = 8400/mm³ (12% de eosinófilos e 64 % de neutrófilos); sódio = 138 mEq/L; potássio = 4,8 mEq/L; ureia = 127 mg/dl; creatinina = 3,6 mg/dl. A hipótese diagnóstica mais provável é:

- a) Ateroembolismo renal.
- b) Nefropatia por contraste.
- c) Nefrite intersticial aguda.
- d) Glomerulonefrite aguda.



0,7 mg/dl), fita reagente urinária (*dipstick*) com pH de 5 e positiva para sangue, sedimento urinário com cilindros granulares e ausência de hemácias. O diagnóstico é de:

- a) Síndrome hepatorenal.
- b) Injúria renal aguda pré-renal.
- c) Lesão tubular aguda secundária à sepse.
- d) Rabdomiólise.
- e) Nefropatia intersticial alérgica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE – SP**

47 – A lesão renal mais frequentemente causada pelo uso de aminoglicosídeos é:

- a) Nefropatia obstrutiva por cristais.
- b) Proliferação da membrana basal glomerular.
- c) Nefrite intersticial.
- d) Necrose tubular aguda.
- e) Glomerulonefrite por imunocomplexos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR****ALBERTO ANTUNES – AL**

50 – Das causas abaixo de insuficiência renal aguda, qual a que mais frequentemente está associada à hipocalcemia?

- a) Nefrotoxicidade por anfotericina B.
- b) Sepsis.
- c) Rabdomiólise.
- d) Nefrotoxicidade por contraste.
- e) Pós-operatório de cirurgia cardíaca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO****RIO GRANDE DO SUL – RS**

48 – Na insuficiência renal aguda, a presença de eosinofilia no sangue periférico e associação com sedimento urinário contendo hematuria e leucocitúria (predomínio de eosinófilos) pode sugerir:

- a) Nefrite intersticial aguda.
- b) Glomerulonefrite.
- c) Necrose tubular aguda isquêmica.
- d) Necrose tubular aguda tóxica.
- e) Síndrome hemolítico-urêmica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

51 – Paciente do sexo masculino, de 68 anos, portador de *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial, em uso de losartana e repaglinida, apresenta creatinina sérica 1,7 mg/dl (filtração glomerular estimada de 42 ml/min). Será submetido a cateterismo cardíaco para investigação de doença coronariana. Quanto às recomendações de profilaxia para lesão renal aguda, sugeridas pela KDIGO *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*, 2012, deve-se utilizar solução salina isotônica endovenosa associada a:

- a) N-acetilcisteína via oral.
- b) Contraste iodado com alta osmolaridade.
- c) Teofilina endovenosa.
- d) Suspensão da repaglinida.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

49 – Um paciente alcoolista de 54 anos é encontrado inconsciente em sua casa. Levado ao pronto-socorro, detecta-se creatinina sérica de 8,4 mg/dl (um mês atrás:

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DE CÂNCER DE****MATO GROSSO – MT**

52 – A síndrome de Fanconi é encontrada em qual região do néfron?

- a) Túbulo proximal.
- b) Alça de Henle.
- c) Ducto coletor.
- d) Túbulo contornado distal.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

53 – Considere a situação hipotética para responder a questão. Um homem de 68 anos de idade foi admitido para ressecção eletiva de um aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. Tinha como antecedentes patológicos: hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatia hipertensiva e hiperplasia prostática benigna. Na rotina laboratorial pré-operatória, apresentava ureia sérica de 20 mg/dl; creatinina sérica de 1,4 mg/dl e urinálise normal. A cirurgia foi complicada por períodos intermitentes de hipotensão, que foram revertidos com administração de sangue e soro fisiológico 0,9%. No pós-operatório inicial, o paciente evoluiu com redução do débito urinário (0,3 ml/kg/h em 12h). Solicitados exames para investigação, que mostraram os seguintes resultados: ureia sérica = 33 mg/dl; creatinina sérica de 2,8 mg/dl; Na⁺ urinário = 61 mEq/L; osmolaridade urinária = 280 mOsmol/kg H₂O; densidade urinária = 1,010 e excreção fracional de sódio 3,4%. O exame do sedimento urinário revelou a presença de vários cilindros granulares pardos, proteinúria discreta, poucos leucócitos e ausência de hemácias. Sobre o caso descrito acima, a principal hipótese diagnóstica para a insuficiência renal aguda do paciente é:

- Insuficiência renal pré-renal por hipovolemia.
- Insuficiência renal pré-renal por insuficiência cardíaca.
- Insuficiência renal pós-renal por uropatia obstrutiva.
- Necrose Tubular Aguda (NTA) isquêmica.
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

54 – A sequela mais significativa da necrose de papila renal é:

- Falência renal.
- Abscesso.
- Obstrução.
- Formação de cálculos.
- Câncer.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE

55 – Qual o índice diagnóstico urinário observado na insuficiência renal intrínseca?

- Excreção fracionada de sódio < 1%.
- Concentração urinária de sódio > 20 mmol/L.
- Razão entre creatinina urinária e plasmática > 40.
- Razão entre ureia urinária e plasmática > 8.
- Presença de cilindros hialinos no sedimento urinário.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

56 – São anormalidades relacionadas com a síndrome de lise tumoral, EXCETO:

- Hiperuricemia.
- Hipercalemia.
- Hiperfosfatemia.
- Hipercalcemia.
- Desidrogenase láctica > 1.500 UI.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

57 – Menina de 12 anos apresenta cefaleia há 6 meses. Exame físico: peso e estatura no percentil 50, PA = 150 x 100 mmHg. Eletrólitos e lipidograma normais. Ultrassonografia renal com Doppler: diminuição de fluxo da artéria renal à esquerda de 70%. A conduta para o diagnóstico é:

- Dosar metanefrinas na urina.
- Realizar arteriografia.
- Dosar ácido vanilmandélico na urina.
- Realizar cintilografia renal com DTPA com captopril.
- Realizar cintilografia renal com DMSA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – SÃO PAULO – SP

58 – São medidas usadas na prevenção da nefropatia induzida por contraste, EXCETO:

- Utilizar contraste não iônico quer seja de baixa ou iso-osmolaridade.
- Alcalinizar urina com solução bicarbonatada.
- Dopamina em dose dopaminérgica.
- Suspender diurético.
- Utilizar N-acetilcisteína.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP

59 – Um homem de 27 anos iniciou tratamento com penicilina (ampicilina) para faringite estreptocócica. Ele não relatava problemas médicos anteriores. Duas semanas depois, desenvolveu eritema e fadiga generalizada. A erupção era macular e simétrica na aparência. O exame físico revelou um paciente com aparência debilitada e com diminuição do turgor cutâneo. Os exames laboratoriais revelam uma creatinina sérica de 2,4 mg/dl (em comparação com uma basal de 1,1 mg/dl) e ureia de 114 mg/dl. O melhor exame na avaliação da lesão renal aguda desse paciente é:

- Fração de excreção do sódio.
- Concentração urinária do sódio.
- Leucograma com diferencial.
- Exame microscópico do sedimento urinário.
- Osmolaridade urinária.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS – RJ

60 – A síndrome de Bartter, doença tubular renal genética, caracteriza-se por apresentar:

- Perda de sódio, potássio e cloro com níveis pressóricos elevados.
- Sódio e potássio baixo associado à acidose metabólica hipocalêmica.
- Poliúria, polidipsia, deficiência de ganho ponderoestatural e níveis pressóricos normais.
- Alcalose metabólica hipocalêmica com níveis de renina e aldosterona normais.
- Poliúria, polidipsia e acidose metabólica hipocalêmica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – BAHIA – BA

61 – A análise bioquímica de urina pode ser útil para distinguir a Insuficiência Renal Aguda (IRA) de etiologia pré-renal da IRA intrínseca. Das situações descritas a seguir, a que geralmente apresenta níveis de fração de excreção de sódio sugerindo lesão renal intrínseca é:

- Nefrotoxicidade por contraste.
- Glomerulonefrite aguda.
- Necrose tubular aguda.
- Obstrução bilateral ureteral aguda.
- Insuficiência cardíaca congestiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL – RS

62 – A maior parte da glicose que é filtrada no glomérulo é reabsorvida no:

- Túbulo proximal.
- Ramo descendente da alça de Henle.
- Ramo ascendente da alça de Henle.
- Túbulo distal.
- Ducto coletor.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA DO PARANÁ – PR

63 – Paciente masculino, 70 anos, diabético e hipertenso, apresenta quadro de 14 dias de evolução com febre, mialgia e cefaleia associada. H.M.P., há 21 dias foi submetido a procedimento vascular, porém não soube especificar qual tipo de tratamento. No exame físico foi constatado livedo reticular com gangrena de artelhos. Os exames investigativos evidenciaram CR (2,0 mg/dl) e hemograma com anemia leve, leucocitose e eosinofília. Assinale a alternativa INCORRETA:

- O diagnóstico definitivo será estabelecido por biópsia renal.
- O exame histológico mostraria fendas biconvexas em formato de agulha.
- A mortalidade atinge mais da metade destes pacientes.
- O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível com anticoagulação plena.
- 40% destes pacientes necessitarão de terapia renal substitutiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

64 – Em qual das seguintes situações não se encontra densidade baixa no EAS?

- Uso de diuréticos.
- Diabetes mellitus*.

- Hiper-hidratação.
- Diabetes insipidus*.
- Todos os anteriores possuem densidade baixa no EAS.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE OLHOS DE GOIÂNIA – GO

65 – A causa mais comum de hipertensão renovascular no jovem é:

- Arterite renal.
- Coarctação da aorta.
- Displasia fibromuscular.
- Aterosclerose.
- Nefroangiite.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL TARQUÍNIO LOPES FILHO – MA

66 – Em relação à rhabdomiólise, é CORRETO afirmar:

- O consumo de álcool etílico é uma das mais importantes causas de miopatia e rhabdomiólise, sendo responsável por 20% dos casos.
- A mioglobínúria é uma característica invariável da rhabdomiólise e sua ausência exclui o diagnóstico.
- Hiperfosfatemia e hipercalcemia são observadas precocemente com frequência na rhabdomiólise.
- A dosagem da CK, por si só, já permite prever quais pacientes progredirão para insuficiência renal mioglobínúrica.
- A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma complicação que raramente ocorre na rhabdomiólise.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ – PA

67 – Um quadro de febre, *rash* cutâneo, eosinofilia e insuficiência renal aguda é compatível com:

- Necrose tubular aguda.
- Glomerulonefrite aguda.
- Acidose tubular renal.
- Nefrite intersticial.
- Trombose de artéria renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – RORAIMA – RR

68 – Qual dos achados abaixo favorece o diagnóstico de nefrite intersticial aguda em paciente em investigação de oligúria?

- Rins de tamanho diminuído.
- Eosinofília.
- Proteinúria nefrótica.
- Creatinina normal.
- Hematúria macroscópica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE SÃO PAULO – SP**

69 – Em pacientes com maior risco de nefropatia induzida pelo contraste, principalmente em diabéticos com disfunção renal, qual das medidas abaixo está CONTRAINDICADA?

- Hidratação com soro fisiológico 1 ml/kg/h EV 12h antes e até 12h após a utilização do contraste, associado a diurético de alça.
- Evitar uma segunda dose de contraste no intervalo de 72 horas ou até que a creatinina sérica retorne ao basal.
- Utilizar a mínima dose necessária de contraste. Se possível, respeitar o limite de 5 ml de contraste x peso em kg/creatinina sérica.
- Utilizar contraste não iônico e de baixa osmolalidade.
- Administrar acetilcisteína 600 mg via oral de 12/12h no dia anterior e no dia da administração do contraste, associada à ingestão prévia de líquidos de pelo menos 2 litros.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
SÃO PAULO – SP**

70 – O efeito colateral mais grave relacionado ao uso de sinvastatina associada a gemfibrozil no tratamento de dislipidemias é:

- Rabdomiólise.
- Fibrose retroperitoneal.
- Hepatite.
- Leucopenia.
- Convulsão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS –
SÃO PAULO – SP**

71 – Em pacientes portadores de alguns tumores sólidos estadiados como no limite da ressecabilidade cirúrgica, lança-se mão da quimioterapia neoadjuvante, com o intento de reduzir as dimensões tumorais de forma a tornar a sua ablação mais segura e radical. Ocorrendo um súbito surto de morte de células tumorais, pode instalar-se a síndrome de lise tumoral, que se associa às seguintes alterações eletrolíticas, EXCETO:

- Hipercloremia.
- Hipocalcemia.
- Hiperfosfatemia.
- Hiperuricemia.
- Hiperpotassemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

72 – Um homem de 68 anos de idade, portador de *diabetes mellitus* tipo 2, chega ao pronto-socorro com dor to-

rácica e é submetido a uma cineangiocoronariografia de emergência. Vinte e quatro horas após o procedimento, a creatinina (que era de 1 mg/dl na admissão) sobe para 1,8 mg/dl. Em relação ao caso clínico descrito, assinale a alternativa CORRETA:

- A urina de 24 horas demonstra proteinúria acima de 3,0 g/dia.
- A fração excretora de sódio (FeNa) urinário é < 1%.
- Existe hematúria dismórfica e cilindros hemáticos detectados no parcial de urina.
- O achado de eosinofilia é indicativo de terapia com corticosteroides.
- Ocorre elevação da Desidrogenase Lática (LDH) e esquistócitos no sangue periférico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA
MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

73 – Mulher de 68 anos, diabética, procurou a emergência com dor lombar, mialgia generalizada, febre e calafrios. Encontrava-se taquicárdica, hipotensa e com volume urinário de 250 ml/dia. Exames laboratoriais apresentavam uma proteína C-reativa elevada; hemograma com leucocitose; ureia e creatinina elevadas. Uma urografia excretora evidenciou imagem tipo “ring shadow”. Qual o diagnóstico mais provável?

- Abscesso renal.
- Pielonefrite aguda.
- Tuberculose renal.
- Necrose de papila renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2012**(R3 CLÍNICA MÉDICA)****HOSPITAL DO CÂNCER – INSTITUTO
DO CÂNCER DO CEARÁ – CE**

74 – Qual das drogas abaixo é causa reconhecida de *diabetes insipidus* nefrogênico?

- Hidroclorotiazida.
- Imipenem.
- Indometacina.
- Carbamazepina.
- Carbonato de lítio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – CE**

75 – Menina, 1 ano e 6 meses apresenta poliúria e *deficit* ponderoestatural. Os exames laboratoriais revelam alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica e níveis elevados de renina e aldosterona. Esse quadro corresponde, provavelmente, a:

- Síndrome de Bartter.
- Síndrome de Fanconi.
- Acidose tubular renal.
- Diabetes insipidus* nefrogênico.
- Galactosemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2011
(ACESSO DIRETO 1)
ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA
DO CEARÁ – CE



76 – O raquitismo é uma doença óssea. Possui múltiplas etiopatogenias, dentre as quais podemos citar as doenças gastrointestinais que cursam com má absorção, EXCETO:

- a) Doença celíaca.
- b) Fibrose cística do pâncreas.
- c) Síndrome de Fanconi.
- d) Espru.
- e) Nenhuma das alternativas anteriores.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 MASTOLOGIA)
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO – SP



77 – A síndrome da lise tumoral é caracterizada por alterações metabólicas secundárias à destruição maciça das células tumorais. Dentre essas alterações metabólicas, qual é considerada a mais grave?

- a) Hiper magnesemia.
- b) Hiperfosfatemia.
- c) Hiperuricemia.
- d) Hipocalcemia.
- e) Hipercalemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 CLÍNICA MÉDICA)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



78 – Qual dos fatores de risco apresentados a seguir não está associado à ocorrência de insuficiência renal aguda por contraste?

- a) Hipoalbuminemia.
- b) Cirrose hepática.
- c) Insuficiência cardíaca.
- d) Obesidade.
- e) Volume de contraste iodado administrado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(R3 CLÍNICA MÉDICA)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



79 – Paciente internada na UTI do pronto-socorro desenvolve poliúria no 4º dia de internação hospitalar com 10 litros de diurese por dia. Apresenta urina I com densidade 1.010, osmolaridade 300 mOsm/L. Quais dos distúrbios hidroeletrólíticos que possivelmente desencadeiam esse achado clínico?

- a) Hipocalcemia e hipocalemia.
- b) Hipercalcemia e hipocalemia.
- c) Hiponatremia e hipercalemia.
- d) Hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia.
- e) Acidose metabólica e hipocalemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2010
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ



80 – Na avaliação clinicolaboratorial de uma criança com diagnóstico de síndrome de Bartter, espera-se encontrar os seguintes dados clinicolaboratoriais:

- a) PA normal, sódio e potássio elevados.
- b) Hipertensão arterial e acidose metabólica.
- c) PA normal com renina e aldosterona elevadas.
- d) Hipertensão arterial com renina e aldosterona elevadas.



1 COMENTÁRIO A associação mais fácil e imediata aqui é, digamos, a da acetazolamida. Sabemos que este diurético inibe a enzima anidrase carbônica localizada na borda em escova das células do túbulo proximal, gerando bicarbonatúria. A perda urinária de bicarbonato faz o bicarbonato sérico cair, o que resulta em *acidose metabólica* (V-D). A amilorida é um diurético “poupador de K⁺” que inibe o canal epitelial de sódio localizado na membrana apical das células do túbulo coletor. Sabemos que a reabsorção de sódio neste segmento do néfron é eletrogênica, isto é, cada sódio é reabsorvido sem um ânion acompanhante, o que aumenta a eletronegatividade do fluido tubular, favorecendo a secreção de K⁺ ou H⁺. Ora, se aquele canal de sódio for bloqueado por efeito da amilorida, o sódio não será reabsorvido e, conseqüentemente, K⁺ e H⁺ não serão secretados, gerando, principalmente, *hipercalemia* (IV-C). A furosemida é um diurético de alça que inibe o cotransporte tríplice de Na/K/2Cl no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Neste segmento do néfron ocorre reabsorção de cálcio indiretamente mediada pela atividade do referido transportador. Assim, com o bloqueio dos mecanismos reabsortivos no ramo ascendente espesso da alça de Henle, ocorre

calciúria - lembre-se, inclusive, que a furosemida é o diurético de escolha no tratamento da hipercalcemia (I-B). Clortalidona é um diurético tiazídico, ou seja, uma substância que inibe o cotransporte de NaCl no túbulo distal. Seu efeito é o de aumentar a eliminação obrigatória de solutos em um mesmo volume de urina, comprometendo a capacidade de diluição urinária (isto é, a capacidade de excretar água livre). Além disso, os tiazídicos em geral podem reduzir a volemia em cerca de 10%, um fator que pode ativar mecanismos de resposta à hipovolemia, como a secreção não osmótica de ADH. Ora, juntando esses dois fenômenos (secreção não osmótica de ADH + menor capacidade de excretar água livre), que tipo de efeito colateral pode ser encontrado? Resposta: *hiponatremia HIPOtônica* (excesso de água no organismo). Logo, não há uma associação correta com clortalidona. Enfim, o manitol é um potente osmólito eficaz: sua administração intravenosa aumenta a osmolaridade sérica, fazendo com que a água seja “puxada” para o intravascular. O sódio pode acabar sendo diluído (hiponatremia), mas a osmolaridade estará aumentada (hipertônica): III-E. O gabarito oficial da banca foi a letra B. Conforme explicamos, na realidade não há uma resposta certa aqui!



2 COMENTÁRIO Homem idoso, hipertenso e diabético, ou seja, um paciente com alto risco de aterosclerose, após a realização de “procedimento vascular” (cujo nome não é lembrado, mas provavelmente se trata de procedimento que envolveu cateterismo aórtico) evolui com livedo reticular e gangrena de dígitos nas extremidades inferiores, associados a insuficiência renal, anemia + leucocitose e um achado curioso: eosinofília. Ora, qual é a síndrome renal clássica que se encaixa como uma luva neste quadro? É claro que provavelmente estamos diante de um caso de **ATEROEMBOLISMO!** A ateroembolização é uma complicação da “ateromatose ulcerativa” de aorta abdominal, que pode ocorrer de maneira espontânea, após trauma abdominal fechado ou, mais comumente, após um procedimento endovascular com passagem de cateter pela aorta (a ponta do cateter produz laceração em uma placa de ateroma, permitindo o “vazamento” de microcristais de colesterol a partir do interior da placa). Como se trata de um fenômeno de embolização de “microcristais”, o leito vascular tipicamente ocluído é a **MICROCIRCULAÇÃO** (arteríolas), justificando, entre outros, achados como o livedo reticular (algumas artérias perpendiculares da derme são afetadas, enquanto outras permanecem patentes), a gangrena de dígitos (pois a porção terminal da circulação não possui colaterais, sendo mais propensa a sofrer necrose tecidual), a insuficiência renal aguda SEM infarto renal propriamente dito, como seria esperado na trombose de um grande vaso como a artéria renal (no ateroembolismo há apenas isquemia dos glomérulos, causando disfunção (queda na TFG) e

posterior necrose de alguns néfrons). As alterações hematólogicas são secundárias ao estado inflamatório (anemia mediada por citocinas e leucocitose), e as mialgias provavelmente refletem um quadro de rabdomiólise associada (isquemia e necrose por obstrução microvascular nas massas de músculo esquelético das extremidades). Achados “curiosos” que acompanham o ateroembolismo são a ativação e consumo do complemento (hipocomplementemia) e a eosinofilia com ou sem eosinofília. O complemento é ativado pela exposição de antígenos que habitualmente estão “escondidos” do sistema imunológico no interior das placas de ateroma. A eosinofilia faz parte da resposta imune “inata” à presença de antígenos lipídicos nos tecidos humanos (como os antígenos presentes nos cristais de colesterol impactados na microcirculação do paciente). Como há impactação de cristais na microcirculação renal, há infiltração deste tecido por eosinófilos, que podem invadir a luz dos túbulos renais e “cair” na urina produzida (eosinofília). Vejamos então, rapidamente, as alternativas. A e B corretas: a confirmação da lesão renal por êmbolos de colesterol é feita pela biópsia renal, que revela lesões biconvexas em forma de fissura ou fenda nas arteríolas interlobares (lembrar que o colesterol é dissolvido durante a preparação da lâmina de tecido, sobrando apenas o “espaço” onde ele se localizava). C e E corretas, D incorreta: como se trata geralmente de quadro grave (que evolui com perda definitiva da função renal em quase metade dos casos) e para o qual não há tratamento específico, a mortalidade esperada nas vítimas de ateroembolismo renal é alta. Resposta certa: D.



3 COMENTÁRIO Todas as alternativas, exceto as letras C e E, apresentam doenças do trato gastrointestinal que cursam com má absorção de gorduras e, por conseguinte, de vitaminas lipossolúveis (“ADEK”), as quais são perdidas nas fezes esteatorreicas. A carência de vitamina D promove raquitismo (deficiência de mineralização) nos esqueletos em crescimento (criança). Em adultos a doença se chama “osteomalacia”. Pois bem, a síndrome de Fanconi é um distúrbio tubular

renal, caracterizado pela perda de todas as funções do túbulo proximal (bicarbonatúria, com ATR tipo II; aumento da fração excretória de sódio, com hipocalcemia por secreção distal e hipercaliúria; hiperfosfatúria e hipofosfatemia, glicosúria renal e aminoacidúria). A hiperfosfatúria, ao espoliar o organismo de fosfato, afeta o processo normal de mineralização óssea, e por isso, quando presente em crianças, pode levar ao raquitismo. Resposta certa: C.



4 COMENTÁRIO Atente para os principais distúrbios relatados pelo enunciado: poliúria, alcalose metabólica, hipocalemia, aumento de renina e aldosterona (ou seja, um hiperaldosteronismo hiper-reninêmico). Com que tipo de situação este quadro geral se parece? Lembra muito uma INTOXICAÇÃO POR DIURÉTICOS DE ALÇA (ex.: furosemida), não é mesmo? Nesta forma de intoxicação o transportador tríplice da alça de Henle (Na/K/2Cl) se encontra completamente “desligado”, e o paciente perde volume intravascular pela urina (alta fração excretória de sódio, que deixa de ser reabsorvido na AH), o que justifica a poliúria, a hipotensão arterial e o hiperaldosteronismo “secundário” (pelo aumento na secreção de renina em resposta à hipovolemia). Tal mecanismo justifica também os distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos observados, pois mais sódio chegando ao túbulo coletor – no contexto de um hiperaldosteronismo – resulta em maior reabsorção de sódio neste segmento, que se dá à custa de maior secreção

tubular de H⁺ e potássio (alcalose metabólica hipocalêmica). Agora considere que este conjunto de achados foi verificado em um paciente com 1 ano e meio de idade durante uma investigação para baixo ganho ponderoes-tatural. É claro que alguém poderia estar dando diurético de alça para o bebê, o que seria facilmente confirmado com testes que detectassem a presença do diurético na urina. Mas o fato é que diante de tal cenário clínico, é mandatório considerar a hipótese de tubulopatia congênita. No caso em questão, o perfil semelhante ao da toxicidade por diurético de alça sugere o diagnóstico de síndrome de Bartter, um raro distúrbio autossômico recessivo, que em geral se manifesta antes dos 6 anos de idade. Lembre-se de que o perfil semelhante ao da toxicidade por diuréticos tiazídicos (hipovolemia e distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos mais discretos, de surgimento mais tardio, em geral após 6 anos de idade) é compatível com um diagnóstico de síndrome de Gitelman. Resposta certa: A.



5 COMENTÁRIO Temos aqui uma menina de 12 anos de idade que se apresenta com hipertensão arterial sintomática (a cefaleia crônica provavelmente está relacionada ao quadro de HAS da paciente). Como a hipertensão arterial em crianças tem grande probabilidade de se associar a uma doença identificável (isto é, HAS “secundária”), foi solicitado um excelente exame de *screening* para a principal causa de HAS secundária nesta faixa etária: o Doppler de artérias renais, que detecta a presença de estenose de artéria renal. Ora, se o Doppler foi positivo, confirmando a suspeita diagnóstica, não haveria motivo para solicitação de outro exame igualmente de *screening*, como a cintilografia renal com captopril (deve-se optar por um ou outro exame, lembrando que, em mãos experientes - em pacientes magros - o Doppler de artérias renais é excelente, sendo mais rápido, mais barato e mais prático do que a cintilografia). Existem duas principais causas de estenose de

artéria renal: (1) aterosclerose, que representa a maioria dos casos na prática (cerca de 2/3), predominando em adultos (particularmente idosos com diversos fatores de risco cardiovascular) e acometendo preferencialmente a porção proximal da artéria renal; (2) displasia fibromuscular da média (1/3 restante dos casos), que predomina em crianças e adolescentes (particularmente do sexo feminino), acometendo preferencialmente as porções média e distal da artéria renal e seus ramos. Assim, a probabilidade maior é que se trate de um caso de estenose de artéria renal por Displasia Fibromuscular (DFM)! Qual deve ser a conduta? Na DFM indicamos um procedimento que ao mesmo tempo confirma o diagnóstico e provê tratamento definitivo: a arteriografia (ou cateterismo), por meio da qual se realiza a *angioplastia de artéria renal*, resolvendo (ou, pelo menos, amenizando) a hipertensão arterial em grande parte dos doentes. Resposta certa: B.



6 COMENTÁRIO A causa mais comum de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados, em particular nos pacientes gravemente enfermos internados no âmbito da terapia intensiva, é a **necrose tubular aguda**, uma síndrome túbulo-intersticial aguda generalizada quase sempre causada por sepse ou outras formas da *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (ex.: pancreatite aguda, pós-operatório, politrauma, grande queimado) - C errada. Logo, dado o contexto clínico do paciente em tela, é bastante provável que este seja o diagnóstico causal de sua IRA (a NTA é uma forma de IRA “intrínseca”, já que a lesão se localiza diretamente no parênquima renal). Sabemos que a bioquímica urinária é característica na NTA! Como os túbulos são literalmente “desligados”, espera-se que função reabsortiva tubular

seja perdida, isto é, existe *muito sódio e muita água* na urina do paciente (sódio urinário > 40 mEq/L, FE de sódio > 1%) - A errada. A NTA é uma síndrome autolimitada, desde que o insulto inicial consiga ser resolvido. Assim, nem sempre o paciente necessita ser mantido *ad eternum* na terapia de substituição renal: na maior parte das vezes, se o indivíduo sobreviver ao insulto inicial a função renal é paulatinamente restabelecida num prazo médio de 7-21 dias, mesmo que a diálise tenha sido necessária no início - B errada. Como este paciente apresenta NTA grave, com franca IRA oligoanúrica refratária às medidas clínicas, já apresentando acidose e hipercalemia graves, a conduta prioritária é a instituição de hemodiálise, pois de outro modo não será possível manter o paciente vivo. Resposta certa: D.



7 COMENTÁRIO A NTA, associada ao uso de contraste iodado intravenoso, possui uma peculiaridade: por ser desencadeada em função de um intenso vasoespasmo das arteríolas pré-glomerulares, na bioquímica urinária, essa forma de lesão se comporta como uma IRA pré-renal em alguns aspectos. Pense, se não está chegando sangue nos glomérulos, que reação você espera dos túbulos? Num

primeiro momento, o néfron entende isso como uma grave hipoperfusão, ativando seus mecanismos de retenção de sal e água. Assim, na bioquímica urinária desses doentes, nós encontramos pouco sódio e pouca água, isto é, fração excretória de sódio reduzida (letra D incorreta). As demais assertivas são conceituais e verdadeiras. Logo, resposta certa: D.



8 COMENTÁRIO Questão conceitual. A síndrome de Fanconi é a manifestação de uma disfunção COMPLETA do túbulo proximal, com perda de todas as suas funções reabsortivas. Espera-se nesta situação o seguinte: glico-

súria renal, aminoacidúria, bicarbonatúria (ATR tipo II), fosfatúria, hipovolemia (perda de sal e água) e hipocalcemia (excesso de sódio chegando ao néfron distal, promovendo caliurese). Resposta certa: A.



9 COMENTÁRIO A nefropatia associada ao uso de contrastes radiológicos é caracterizada por uma diminuição aguda da função renal após sua administração venosa. A incidência de insuficiência renal aguda induzida por contraste é diretamente proporcional ao número de fatores de risco para esta complicação, sendo considerada desprezível nos pacientes com função renal normal sem qualquer desses fatores. Nos que apresentam múltiplos fatores, especialmente doença renal crônica prévia (o mais fortemente associado), a incidência pode ser superior a 50%. Os principais fatores de risco para a nefropatia por contraste iodado são: doença renal crônica

prévia; nefropatia diabética associada à insuficiência renal (*diabetes mellitus* por si não é um fator de risco); insuficiência cardíaca avançada ou outras causas de hipoperfusão renal (hipovolemia, instabilidade hemodinâmica); altas doses de contraste; contraste iodado de “primeira geração” (iônicos hiperosmolares); intervenção coronariana percutânea, que promove o aumento do risco de ateroembolismo; e mieloma múltiplo. A única alternativa que associa corretamente 2 fatores de risco para a nefropatia induzida por contraste (contraste de alta osmolaridade e hipovolemia) é a LETRA B, sendo, portanto, a resposta da questão.



10 COMENTÁRIO A *síndrome de Bartter* é uma rara condição genética autossômica recessiva caracterizada pela disfunção do ramo ascendente espesso da alça de Henle, de modo semelhante ao que se espera em um quadro de intoxicação por diuréticos como a furosemida (diuréticos “de alça”). Sabemos que na alça de Henle ocorre a “reabsorção tríplice” de sódio, potássio e cloro, além de reabsorção de magnésio. Logo, tais pacientes apresentam espoliação renal de cloreto de sódio e água, clinicamente manifesta por poliúria e polidipsia, com tendência à HIPOtensão arterial (e HIPERaldosteronismo secundário, pela hipovolemia) e alcalose metabólica hipocalêmica (o excesso de sódio que chega ao túbulo coletor resulta em aumento da reabsorção tubular deste eletrólito

em troca da secreção de um H⁺ ou um K⁺, que desse modo acabam sendo perdidos em grande quantidade na urina). Por suposto, também pode ocorrer hipomagnesemia e hipocalcemia na síndrome de Bartter (o cálcio, que seria reabsorvido do túbulo contorcido distal, deixa de ser reabsorvido porque o excesso de sódio que chega a este segmento, decorrente da menor absorção na alça de Henle, é captado em seu lugar). Logo, devido aos graves distúrbios eletrolíticos, acidobásicos e volêmicos que os portadores de Bartter desenvolvem desde o nascimento (alguns já são seriamente comprometidos na própria vida intrauterina), é esperada uma importante deficiência no crescimento ponderoestatural que inclusive representa uma das grandes marcas da síndrome. Resposta certa: C.



11 COMENTÁRIO Apesar da tríade clássica da rabdomiólise ser dor muscular, fraqueza e urina de coloração escura, mais da metade dos pacientes com rabdomiólise não cursam com sintomas musculares. Assim, diante de um paciente que após uma atividade física extenuante desenvolve elevação de enzimas musculares, urina escura (a custa de mioglobinúria) e insuficiência renal, temos que pensar em rabdomiólise

como principal hipótese diagnóstica. A perda de consciência em si pode acontecer em decorrência dos distúrbios eletrolíticos associados à lesão muscular maciça. Uma vez instalada, a rabdomiólise deve ser manejada inicialmente com hidratação vigorosa (utilizando solução cristalóide isotônica), alcalinização da urina e correção dos distúrbios eletrolíticos, avaliando a necessidade de suporte dialítico. Alternativa D correta.



12 COMENTÁRIO O uso de corticoides e imunossuppressores só encontra justificativa quando os benefícios do tratamento suplantam seus riscos, isto é, quando a doença tem mau prognóstico na ausência de tratamento. Ora, para todas as causas de Nefrite Intersticial Crônica (NIC) citadas, com exceção da letra D, espera-se um curso clínico progressivo com potencial evolução para perda irreversível da função renal. A rara síndrome TINU (*Túbulo-intersticial*

Nephritis + Uveitis), cuja etiopatogênese é desconhecida, caracteriza-se pelo acometimento TRANSITÓRIO do parênquima renal na maioria das vezes, com a NIC resolvendo-se de forma espontânea geralmente no prazo de 1 ano. Logo, em relação à nefrite associada à TINU, de um modo geral a conduta é EXPECTANTE. O tratamento com corticoide só é indicado quando a doença evolui com comprometimento progressivo da função renal. Resposta certa: D.



13 COMENTÁRIO A principal hipótese diagnóstica para o quadro de insuficiência renal aguda apresentado é a Nefrite Intersticial Aguda farmacoinduzida (NIA alérgica). Numa primeira exposição a um conjunto de fármacos “novos” surgiu dor lombar significativa, a qual foi claramente associada ao uso dos medicamentos e levou à suspensão empírica dos mesmos, evoluindo com melhora logo em seguida. Após a reintrodução das referidas drogas, a dor lombar voltou, e dessa vez o processo patológico parece mais intenso (talvez porque nesse momento o paciente já esteja mais “alergicamente sensibilizado” à droga responsável). Neste segundo episódio ocorreu também azotemia importante, acompanhada de sinais e sintomas como edema,

hipertensão arterial e náuseas/vômitos, o que permite o diagnóstico de síndrome urêmica. O aspecto ultrassonográfico do parênquima renal (aumento de espessura e hiperecogenicidade) é compatível com a hipótese de infiltração leucocitária inflamatória (nefrite). Sabemos que a NIA farmacoinduzida é mediada por uma infiltração do parênquima renal por eosinófilos, e que tais eosinófilos costumam aparecer também na urina (eosinofilúria). Vale lembrar que a demonstração de eosinofilúria requer uma coloração especial na análise microscópica do sedimento urinário: a coloração de Hansel. Só mais um detalhe: das três, qual seria a droga mais provavelmente implicada? Uma das causas clássicas de NIA farmacoinduzida é justamente a rifampicina. Resposta certa: B.



14 COMENTÁRIO Os AINEs, ao promoverem *vasoconstricção* da arteríola aferente pelo BLOQUEIO à síntese de prostaglandinas vasodilatadoras intrarrenais, podem reduzir a TFG, levando a uma diminuição na capacidade de excreção renal de potássio, o que pode, de fato, culminar em HIPERCALEMIA AGUDA (A e B erradas). Outra consequência possível e frequente desse fenômeno é o *aumento na pressão arterial*, particularmente o descontrole de uma PA previamente bem controlada no paciente sabidamente hipertenso. Drogas anti-hipertensivas que não influem no tônus das arteríolas glomerulares (isto é, que não exercem efeito de modulação da hemodinâmica glomerular) são menos capazes de reverter ou proteger o paciente dessa tendência hipertensiva dos AINEs. Tal é o caso dos BB e dos diuréticos tiazídicos (C errada). Acetaminofen (paracetamol), principalmente quando em combinação com salicilatos (AAS), constitui fator de risco clássico para uma forma especial de lesão túbulo-intersticial crônica, a famosa *nefropatia analgésica* (D errada).

Enfim, os **Coxibs** (inibidores seletivos da COX-2) acarretam uma chance relativamente menor de dano renal, por modificarem menos a hemodinâmica glomerular. Lembre-se de que a COX-2 é uma isoforma da ciclo-oxigenase que só é expressa na vigência de inflamação, ou seja, constitutivamente na vasculatura renal a isoforma encontrada é a COX-1. Acontece que a seletividade dos Coxibs pela COX-2 não é absoluta, quer dizer: é possível sim que um certo grau de inibição da COX-1 aconteça mesmo com o uso dessas drogas (principalmente quando doses altas são usadas por períodos prolongados)! Ora, para a maioria das pessoas não é esperada qualquer repercussão sobre a função renal por conta disso, mas é certo que num nefropata prévio - principalmente naqueles cuja função renal já é "limítrofe" - mesmo o uso de um Coxib pode promover alterações na hemodinâmica glomerular suficientes para fazer cair a função renal a ponto de torná-la gravemente prejudicada. Sendo assim, resposta certa: E.



15 COMENTÁRIO Qual a provável explicação para o quadro de azotemia inesperada (injúria renal aguda) nesta paciente que recentemente iniciou um antibiótico betalactâmico (amoxicilina) e evoluiu com *rash* cutâneo pruriginoso, eosinofilia e cilindros leucocitários no sedimento urinário? É claro que a principal hipótese não poderia ser outra: a paciente fez um tipo especial de reação alérgica multissistêmica (com envolvimento renal predominante) chamada **nefrite intersticial aguda farmacoinduzida**. Dentro do grupo

dos antibióticos, a amoxicilina é justamente uma das drogas mais associadas a este problema. Na NIA farmacoinduzida o parênquima renal fica agudamente infiltrado por leucócitos, particularmente eosinófilos. Tais células invadem o espaço tubular e aparecem na urina, na forma de eosinofíria (detectável pela coloração de Hansel) e cilindros leucocitários (cilindros de eosinófilos). A IRA se justifica pelo edema intersticial que comprime extrinsecamente os túbulos, bloqueando o fluxo do filtrado glomerular. Resposta certa: C.



16 COMENTÁRIO Questão prática. A combinação fibrato e estatina é muito miotóxica, causando mialgias e até rabdomiólise. A miotoxicidade pode ser acompanhada através da dosagem sérica da Creatinofosfoquinase (CPK) e aldolase. O fibrato de menor miotoxicidade e o preferencial na necessidade de uma combinação é o fenofibrato. A terapia combinada usando estatinas e fibratos não é totalmente contraindicada, pois é recomendada para dislipidemias mistas graves, entretanto, deve ser evitada a

associação de genfibrozila e estatina por ser a associação mais tóxica. A estatina menos miotóxica é a pravastatina, mas há poucos estudos sobre o impacto de prevenção cardiovascular quando a comparamos com a sinvastatina, atorvastatina ou rosuvastatina. Dessa forma, nos casos específicos em que for necessária a associação, potencialmente tóxica de fibrato + estatina, usamos o fenofibrato e devemos acompanhar os níveis séricos de CPK regularmente. Ficamos, portanto, com a alternativa B.



17 COMENTÁRIO Na síndrome de Bartter há uma inibição da bomba Na-K-Cl, logo a alça de Henle não consegue funcionar como deveria absorvendo Na, K, Cl e conseqüentemente não mantém a hipertonicidade da medula, o que gera um grande estímulo à ação da aldosterona em uma tentativa de concentrar a urina para evitar a perda de volume e promover a absorção de sódio, mas que acaba acentuando a perda de K e não sendo capaz de evitar a poliúria nem a perda de cloro na urina, que ocasiona a

alcalose. A intoxicação por furosemida simula a síndrome de Bartter. Na síndrome de Gitelman há uma inibição da bomba de NaCl no túbulo contorcido distal, também gerando um estímulo a ação da aldosterona, com aumento das perdas de K e Cl, ocasionando hipocalemia e alcalose, além de uma hipocalciúria. A intoxicação por hidroclorotiazida simula a síndrome de Gitelman. Portanto, nas duas síndromes há aumento da perda urinária de cloreto, hipocalemia e alcalose metabólica. Ficamos, portanto, com a alternativa C.



18 COMENTÁRIO A causa mais comum de doença túbulo-intersticial aguda todo mundo sabe, não é mesmo? Trata-se da *necrose tubular aguda* (isquêmica e/ou tóxica), que na prática representa a principal etiologia de IRA adquirida dentro do hospital (e a segunda maior forma de IRA adquirida fora do hospital, perdendo apenas para a IRA pré-renal, entidade que inclusive pode se “transformar” em uma NTA isquêmica se não revertida a tempo). *Mas e a causa mais comum de doença túbulo-intersticial CRÔNICA?* Quando estudamos este assunto (doenças túbulo-intersticiais crônicas), de um modo geral ficamos exaustos com tantas etiologias possíveis. Todavia, vamos raciocinar juntos para acertar a questão! Sabemos que as três causas mais frequentes de DRC são: (1) *diabetes mellitus*, (2) HAS e (3) glomerulopatias primárias. As causas 1 e 3 promovem lesão predominante nos glomérulos e a causa nº 2 promove lesão predominante nas arteríolas pré-glomerulares (com glomeruloesclerose secundária). Logo, nenhuma delas é primariamente uma “doença túbulo-intersticial crônica” no sentido em que este termo geralmente é empregado. *Qual é a quarta causa mais comum de DRC?* Segundo as estatísticas nacionais, é a categoria “outras ou não informada”, seguida pela doença renal policística. Ora, apesar de não dispormos

de estatísticas consistentes em nosso meio, sabemos (por extrapolação de estatísticas internacionais, como a norte-americana) que dentro do grupo “outras ou não informada” sobressaem as etiologias OBSTRUTIVAS do trato urinário, como o refluxo vesicoureteral (em crianças) e a hiperplasia prostática benigna (em adultos). Lembre-se que na fisiopatologia da obstrução renal ocorre uma grave nefrite túbulo-intersticial crônica: o aumento persistente da pressão hidrostática no interior dos túbulos renais induz as células do parênquima a secretarem fatores quimiotáticos para leucócitos, gerando inflamação tecidual crônica que, com o tempo, culmina em fibrose e atrofia renal (com perda de néfrons e sobrecarga progressiva dos néfrons remanescentes). Em números absolutos, a causa mais frequente de obstrução do trato urinário acaba sendo a HPB, pois a DRC é bem mais comum no adulto do que na criança. Logo, pensando estatisticamente, podemos inferir que a principal etiologia de doença túbulo-intersticial crônica só pode ser a obstrução do trato urinário, geralmente em adultos com hiperplasia prostática benigna. A difteria tornou-se rara após introdução das vacinas DTP (tríplice infantil) e dT (dupla do adulto). Rifampicina e furosemida podem causar nefrite intersticial AGUDA (farmacoinduzida). Resposta certa: C.



19 COMENTÁRIO O quadro clínico relatado na questão é compatível com a doença renal ateroembólica, doença cuja fisiopatologia é o desprendimento de pequenos pedaços de placas de ateroma que após se soltarem vão pela corrente sanguínea até os vasos mais distais, gerando lesão renal, que se apresenta com a subida das escórias nitrogenadas e lesão dérmica, que se apresenta como livedo reticular. A síndrome ainda é acompanhada de eosinofilia, eosinofilúria, queda do complemento e o característico sinal à biópsia renal que é a presença da placa de Hollenhorst. Essa síndrome pode ocorrer após procedi-

mentos com manipulação endovascular, como é o caso do cateterismo cardíaco, mas também está fortemente relacionada à anticoagulação, que causa microsangramentos dentro da placa de ateroma, causando microfraturas da mesma. Não há tratamento específico. A doença é potencialmente grave e pode sim progredir para estágios terminais de doença renal. Os fragmentos de placa de ateroma que se espalharam pela pele e rim do paciente da questão não têm como serem apenas oriundos de fragmentos da placa de ateroma tratada nas coronárias. Dessa forma, a única afirmativa correta e a resposta da questão é letra B.



20 COMENTÁRIO Os aminoglicosídeos são antimicrobianos diretamente nefrotóxicos que se acumulam nas células do túbulo contorcido proximal, onde podem produzir necrose. Desse modo, o paciente desenvolve uma síndrome de necrose tubular aguda, com queda súbita na TFG (IRA) e, tipicamente, HIPOcalemia. A explicação para este último achado é a seguinte: a lesão do TCP faz com que muito sódio deixe de ser reabsor-

vido nas porções mais proximais do néfron, atingindo, desse modo, o néfron distal. Com mais sódio chegando ao túbulo coletor, mais potássio é secretado, pois neste último segmento, para cada sódio reabsorvido, ou um potássio ou um H⁺ tem que ser secretado para o fluido tubular. Vale lembrar que a NTA por aminoglicosídeos é uma das poucas causas de IRA hipocalêmica na prática. Resposta certa: D.



21 COMENTÁRIO Ao inibirem a ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), os IECA bloqueiam a transformação da angiotensina I em angiotensina II. Com menos angiotensina II ocorre vasodilatação seletiva da arteríola eferente do glomérulo, resultando em dimi-

nuição da pressão hidrostática intraglomerular e menos proteinúria. Há também uma menor liberação de aldosterona, reduzindo a caliurese. Os efeitos teciduais diretos da angiotensina II diminuem, como hiperplasia e fibrose vascular e miocárdica. Resposta certa: A.



22 COMENTÁRIO Nas opções A, C e D ocorre hipoperfusão da arteríola aferente do glomérulo, um dos principais fatores estimulantes da secreção de renina pelo aparelho justaglomerular. Sabemos que o potássio sérico é controlado pela aldosterona (cuja ação no túbulo coletor faz aumentar a excreção de K^+ e H^+ em troca

da reabsorção de sódio), e que a calemia, por conseguinte, é um dos principais moduladores da secreção suprarrenal de aldosterona. No entanto, quem AUMENTA a secreção de aldosterona é a HIPERcalemia! Na hipocalcemia a secreção daquele hormônio encontra-se inibida. Resposta certa: B.



13 QUESTÃO

Gabarito Oficial: *Elevada (Acima de 1%)*.

23 COMENTÁRIO

Temos um quadro típico de rabdomiólise em um contexto de internação e uso de estatina – mialgias, urina escura, elevação importante do nível de CPK, insuficiência renal, hipercalemia e acidose metabólica. Como sabemos, o principal mecanismo de insuficiência renal na rabdomiólise é a necrose tubular aguda (NTA), que ocorre por três mecanismos principais: (1) hipovolemia – a necrose muscular pode sequestrar grandes quantidades de líquido no “terceiro espaço”; (2) pigmentúria: a mioglobina é diretamente tubulotóxica; (3) vasoconstrição: a mioglobina neutraliza o óxido nítrico, levando à vasoconstrição. Como a função tubular encontra-se prejudicada na NTA, diversas substâncias

deixam de ser reabsorvidas (em especial o sódio e a água) – dessa maneira, esse mecanismo de lesão renal tipicamente cursa com aumento da fração excretória de sódio ($> 1\%$). No entanto, a lesão renal aguda por rabdomiólise é uma exceção a essa regra, e mesmo ocorrendo NTA, geralmente apresenta uma fração excretória de sódio $< 1\%$. A explicação é a intensa hipovolemia e vasoconstrição renal associadas, que fazem aumentar a reabsorção de sódio. Dessa maneira, apesar de a banca inicialmente ter liberado como gabarito oficial fração excretória de sódio elevada ($> 1\%$), após os recursos acabou aceitando como resposta tanto uma fração excretória de sódio elevada como reduzida ($< 1\%$).



24 COMENTÁRIO Em resumo, podemos categorizar o quadro clínico aqui descrito da seguinte forma: trata-se de um paciente alcoólatra que apresenta uma provável miopatia crônica pelo álcool, a qual, por sua vez, provavelmente está sendo “agudizada” em decorrência do recente aumento na ingestão etílica. A miopatia crônica do etilismo cursa com dor e fraqueza muscular de longa data, predominando, curiosamente, nas panturrilhas, mas podendo se manifestar também em qualquer outra região do corpo. O absurdo aumento na ingestão diária de álcool que este paciente refere justifica o súbito agravamento da lesão muscular crônica: provavelmente sobrepôs-se um quadro de necrose muscular aguda caracterizado por piora da dor e da fraqueza, associado a sinais flogísticos como mioedema. Se o autor tivesse

fornecido a dosagem de CK, tal hipótese seria mais facilmente corroborada, pois espera-se uma CK bastante aumentada neste caso. Seja como for, lembre-se de que a miopatia induzida pelo álcool é agravada por fatores como hipocalcemia e hipofosfatemia (comuns no contexto do alcoolismo) bem como pelo jejum (situação em que os níveis séricos de álcool são comparativamente mais elevados, pois ocorre aumento na absorção intestinal). O paracetamol é hepatotóxico, e não miotóxico. Além do mais, este paciente utiliza o paracetamol dentro da faixa de segurança (< 3-4 g/dia). Na neuropatia por deficiência de cobalamina, não há porque o paciente evoluir com franco edema da musculatura. As mitocondriopatias primárias, de um modo geral, tendem a se manifestar na infância. Resposta certa: A.



25 COMENTÁRIO Bem, em primeiro lugar podemos afirmar o seguinte: este paciente FEZ UMA INJÚRIA RENAL AGUDA! Vamos lembrar as definições de IRA? (1) aumento da creatinina sérica > 0,3 mg/dl em 48h; ou (2) aumento de 1,5x o valor basal nos últimos 7 dias; ou (3) débito urinário < 0,5 ml/kg/h por 6h. Pois bem, diante de um quadro de IRA oligúrica, o próximo passo é diferenciar entre IRA pré-renal (prontamente reversível com a administração intensiva de volume) e NTA (Necrose Tubular Aguda, não imediatamente reversível, muitas vezes neces-

sitando de hemodiálise de urgência). Como fazemos isso? Através da análise de parâmetros da bioquímica sérica e urinária (ver tabela). O parâmetro mais fidedigno em pacientes que não fizeram uso de diuréticos é a chamada FRAÇÃO EXCRETÓRIA DE SÓDIO, que quando > 1% indica NTA, e quando < 1% indica IRA pré-renal. No caso em tela, por conseguinte, é evidente o diagnóstico de NTA, havendo, inclusive, indícios no sedimento urinário de que ocorreu de fato a morte das células tubulares (presença de cilindros epiteliais granulosos). Resposta certa: D.

Como diferenciar: Azotemia Pré-renal versus Necrose Tubular Aguda

Parâmetro	Pré-Renal	Necrose Tubular Aguda
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Osm urinária	> 500 mOsm/L	< 350 mOsm/L
Densidade urinária	> 1.020	< 1.015
Creatinina urin/soro	> 40	< 20
Ureia urin/soro	> 8	< 3
Cilindros	Somente hialinos	Granulosos pigmentares
Ureia sérica/ Cr sérica*	> 40	< 20 - 30
Índice de insuficiência renal $\frac{[\text{Na}] \text{ urin}}{[\text{Cr}] \text{ urin} / [\text{Cr}] \text{ sérica}}$	< 1%	> 1%
Fração excretória de sódio $\text{FE}_{\text{Na}} = \frac{[\text{Na}] \text{ urin}}{[\text{Na}] \text{ sérico}} \times \frac{[\text{Cr}] \text{ sérica}}{[\text{Cr}] \text{ urin}} \times 100$	< 1%	> 1%
Fração excretória de ureia $\text{FE}_{\text{Ureia}} = \frac{[\text{Ureia}] \text{ urin}}{[\text{Ureia}] \text{ sérica}} \times \frac{[\text{Cr}] \text{ sérica}}{[\text{Cr}] \text{ urin}} \times 100$	< 35%	> 50%

* Livros de Medicina interna norte-americanos (Harrison, Cecil) utilizam o BUN (Blood Urea Nitrogen) no lugar da ureia sérica... Sabemos que "ureia = BUN x 2,14", isto é, a ureia vale aproximadamente o dobro do BUN! Nestas referências é citada a relação "BUN/Cr sérica", que quando maior que 20 sugere IRA pré-renal, e menor que 10-15 sugere NTA...



26 COMENTÁRIO Excelente questão. À primeira vista, parece mais uma questão de decoreba, mas não é. Vamos entender. Veja bem: é claro que TODAS as condições citadas são paraefeitos possíveis dos AINEs. Contudo: (1) A **nefrite intersticial crônica** (que geralmente aparece junto com **síndrome nefrótica**, apresentando um padrão de lesão glomerular idêntico à doença de lesões mínimas) é rara e predomina com certos tipos de AINEs em particular, como os derivados do ácido propiônico (aqueles terminados com o sufixo “eno”: ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno etc). Logo, trata-se de um paraefeito associado a certos grupos químicos de AINEs, mas não todos. (2) **Aumento de pressão arterial** e distúrbio eletrolítico, como a **hipercalcemia**, também são paraefeitos renais frequentes que aparecem com todas as classes químicas de AINEs! Não obstante, devemos reconhecer que tais efeitos colaterais tendem a aparecer somente em certos grupos específicos de pacientes: os

hipertensos e/ou nefropatas prévios. Logo, ainda que esses distúrbios sejam frequentes com o uso de AINEs, eles tendem a estar restritos a pacientes com fatores de risco específicos, não sendo esperados em outros doentes (ex.: adulto jovem normal). Inclusive, vale dizer que quando temos um hipertenso e/ou nefropata prévio, de um modo geral EVITAMOS a prescrição de AINEs, o que torna a ocorrência desses paraefeitos relativamente infrequente (o mais comum é observá-los em pacientes que tomam inadvertidamente esses medicamentos). (3) **Úlcera péptica** (gástrica ou duodenal) é um paraefeito que não depende da classe química dos AINEs (acontece com todas as drogas que inibem a COX-1) nem tampouco do paciente (acontece com todos, mesmo os que não possuem fatores de risco). Assim, por exclusão e pela lógica, de todos os paraefeitos citados este certamente deve ser o mais frequente (e é, com estatísticas variáveis na literatura). Resposta certa: D.



27 COMENTÁRIO A principal complicação dos quadros agudos de necrose de papila renal é a obstrução ureteral secundária à impactação de uma papila “descamada”. Tal quadro se manifesta clinicamente como uma síndrome de “cólica nefrética”, que por sua vez quase sempre complica com infecção urinária grave: o tecido papilar necrótico constitui um “nicho” para a proliferação de bactérias, e na vigência de obstrução ureteral a infecção geralmente assume um curso mais grave (já que há “pus sob pressão” na via urinária, acelerando a evolução para o choque séptico

e o processo de destruição parenquimatosa renal, que pode resultar em insuficiência renal crônica). A melhor resposta aqui é a letra C, pois, ainda que a infecção urinária seja um problema, nem sempre dá tempo de se formar um abscesso renal (caso a obstrução não seja prontamente revertida, é mais comum que o paciente morra por causa da sepse. Os abscessos representam uma infecção que conseguiu ser espacialmente contida pela resposta do hospedeiro - na ITU associada à necrose de papila renal espera-se infecção disseminada). Resposta certa: C.



28 COMENTÁRIO Nas letras A, B e D chega menos sangue ao parênquima renal, o qual reage ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (hiperaldo-steronismo hiper-reninêmico). Na letra E isso também acontece, pois na hipertensão maligna ocorre lesão da arteríola aferente do glomérulo (arteriolite necrosante), resultando em isquemia do glomérulo e do aparelho

justaglomerular. Enfim, na ATR tipo IV, por definição, tem-se um estado de hipoaldosteronismo, seja ele primário (falência na secreção suprarrenal de aldosterona) ou secundário (resistência do túbulo coletor à aldosterona). Logo, simplesmente não há como diagnosticar HIPERALDOSTERONISMO perante esta condição! Resposta certa: C.



29 COMENTÁRIO Não devemos pensar em nefropatia induzida por contraste por um motivo muito simples: o início desta complicação quase sempre se dá em torno das primeiras 48h após o uso do contraste, atingindo um pico por volta de 3 a 5 dias, e melhorando por completo (na quase totalidade dos casos) após 1-2 semanas! Ora, existem ainda outros elementos aqui que falam contra a possibilidade de lesão renal pelo contraste. Não se espera, por exemplo, a ocorrência de eosinofilia no sangue periférico, e muito menos livedo reticular nos membros inferiores. Na Nefrite Intersticial Aguda (NIA), esperam-se insuficiência renal aguda e eosinofilia periférica, associada geralmente à presença de eosinofília (eosinófilos na urina, o que é melhor visualizado por meio da coloração de Hansel). Todavia, o contraste iodado não é uma causa descrita de NIA farmacoinduzida, e novamente a presença do livedo não se justifica nesta entidade. Não há hematúria de padrão “glomerular” (dismorfismo eritrocitário e/ou cilindúria hemática) para pensarmos em glomerulite aguda. Enfim, o quadro aqui pintado é absolutamente clássico da síndrome de ateroembolismo renal: paciente idoso e portador de aterosclerose (conforme evidenciado pela presença de doença coronariana), submetido a um procedimento endovascular arterial com grande potencial lesivo sobre as placas de ateroma que com certeza existem em seu lúmen aórtico (a ponta do cateter pode lacerar a superfície dessas placas). O paciente evoluiu com IRA progressiva, eosinofilia e uma alteração vascular periférica nos membros inferiores: o

livedo reticular (aspecto “chamuscado” ou “marmóreo” da pele, devido à presença de áreas de palidez intercaladas com áreas de vasodilatação). No ateroembolismo, uma grande placa de ateroma - geralmente na aorta abdominal - sofre uma ruptura superficial de modo a permitir a saída de microcristais de colesterol que compõem o cerne dessa placa. Esses microcristais embolizam para múltiplos órgãos e tecidos, num verdadeiro processo de “chuveirada” aleatória da microvasculatura. Nos rins, a impactação dos referidos microcristais promove oclusão aguda das arteríolas pré-glomerulares (na biópsia renal podem ser visualizadas “fendas biconvexas negativas”, pois a preparação da lâmina para análise microscópica remove as gorduras, evidenciando apenas os “fantasmas” dos cristais de colesterol, isto é, o espaço onde eles se encontravam no interior do vaso). Já nos membros inferiores, por outro lado, ocorre oclusão aguda de algumas arteríolas ascendentes da derme (enquanto as outras, não ocluídas, vasodilatam de forma compensatória, gerando o padrão clínico do livedo reticular). Vale lembrar que não há tratamento específico para o ateroembolismo renal (ex.: a anticoagulação não desfaz os microcristais de colesterol impactados nas arteríolas), e o prognóstico costuma ser péssimo: surge insuficiência renal em graus variáveis, mas, de um modo geral, crônica e irreversível. Vejamos só mais um detalhe interessante, para fechar a revisão: além das alterações já citadas (eosinofilia, IRA e livedo) é comum o encontro de HIPOCOMPLEMENTEMIA transitória nos exames de sangue. Resposta certa: A.



30 COMENTÁRIO A causa da Síndrome de Lise Tumoral (SLT) é a destruição maciça de células neoplásicas, geralmente durante a quimioterapia de tumores de alto grau como linfomas (especialmente o de Burkitt) e Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), mas também pode ocorrer espontaneamente (tumores com alta taxa replicativa e/ou elevada carga tumoral). A lise celular maciça libera no plasma ácido úrico (metabólito dos ácidos nucleicos), fosfato e potássio (principais eletrólitos do meio intracelular). Pode ocorrer grave hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (o fosfato liberado pelas células se liga ao cálcio, reduzindo seu nível sérico). Em tal contexto,

crístais de ácido úrico e/ou fosfato de cálcio podem se formar no sistema tubular renal, causando insuficiência renal aguda oligoanúrica, que pode ser grave o suficiente para requerer diálise de urgência. A prevenção da SLT é mais eficaz que seu tratamento e depende do risco individual de cada paciente. Todos devem receber hidratação venosa vigorosa (no mínimo 2-3 L/dia de solução isotônica) e naqueles com médio e alto risco, está indicada alguma droga que reduza os níveis de ácido úrico, como o alopurinol ou rasburicase. Sendo assim, os distúrbios eletrolíticos mais esperados são hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia, representados pela LETRA D.

**14 QUESTÃO**

Gabarito Oficial: *Suspender a atorvastatina. Hidratação venosa.*

.....

31 COMENTÁRIO Temos um quadro típico de rabdomiólise em um contexto de internação e uso de estatina – mialgias, urina escura, elevação importante do nível de CPK, insuficiência renal, hipercalemia e acidose metabólica. O pilar do tratamento da rabdomiólise é a reposição volêmica com hidratação intravenosa vigorosa, correção do fator causal (suspensão da atorvastatina) e correção dos distúrbios eletrolíticos e acidobase associados. Apesar de inicialmente o

gabarito oficial ter sido apenas “*suspender atorvastatina e hidratação venosa*”, posteriormente a banca do concurso considerou também como resposta outros aspectos do tratamento, como: “*uso de bicarbonato*” (tratamento da acidose e alcalinização da urina, reduzindo a toxicidade tubular da mioglobina); “*gluconato de cálcio, realização de ECG, suspensão do enalapril*” (abordagem inicial da hipercalemia); e “*correção dos distúrbios eletrolíticos*” de uma maneira geral.



32 COMENTÁRIO As manifestações cardíacas relacionadas a hipercalemia estão diretamente associadas à velocidade de elevação do potássio sérico. Uma prova disso é que pacientes com insuficiência renal crônica, por exemplo, que possuem elevações persistentes do potássio sérico não costumam cursar com manifestações eletrocardiográficas

marcantes de hipercalemia caso o potássio sérico esteja menor do que 7 mEq/L; em contrapartida, níveis mais baixos do que este de instalação abrupta (como em situações em que há destruição celular maciça - síndrome de lise tumoral, rabdomiólise), podem estar relacionados a complicações cardíacas significativas. Alternativa C correta.



33 COMENTÁRIO Vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio, logo, está contraindicada na hipercalcemia (A e B erradas). Em uma hipercalcemia, é fundamental hidratar bem o paciente, de modo que a diurese possa ser efetivamente “forçada” com o uso de diuréticos de alça, que são drogas que aumentam a excreção urinária

de cálcio (D errada). Além dessas medidas, podemos lançar mão de bisfosfonatos (inibidores de osteoclastos, que reduzem a reabsorção de cálcio a partir do osso) e glicocorticoide (principalmente em neoplasias linfoproliferativas e doenças granulomatosas, exercendo também ação de bloqueio à reabsorção óssea de cálcio). Resposta certa: C.



34 COMENTÁRIO Cerca de 1 semana após iniciar uma “droga nova”, esta paciente evoluiu com *injúria renal aguda* (azotemia, piúria, hematúria e proteinúria), *rash* maculopapular difuso, leucocitose à custa de eosinofilia e febre. Este conjunto de sinais e sintomas aponta para uma rara complicação que pode levar à perda definitiva da função renal se não reconhecida e tratada em tempo hábil: a *nefrite intersticial aguda alérgica* (farmacoinduzida)! Na pielonefrite complicada espera-se um quadro de franca sepse grave (sepse + disfunção orgânica). Neste caso não seria esperado *rash*, nem tampouco eosinofilia (o mais comum seria a leucocitose com desvio à esquerda, isto é, aumento

na contagem de bastões, que ficariam acima de 5%). Além do mais, na IRA por sepse não se espera proteinúria > 1 g/dia. Na nefropatia por IgA (doença de Berger) o quadro é de hematúria macroscópica intermitente, podendo ou não haver hematúria microscópica contínua. Na maioria das vezes, a nefropatia por IgA segue um curso benigno, não evoluindo com proteinúria significativa ou disfunção renal, ainda mais aguda. Vimos que o *rash* que a paciente apresenta se encaixa como uma luva no contexto de uma NIA farmacoinduzida, e não numa doença exantemática. No LES farmacoinduzido não costuma haver lesão de órgãos-alvo como rins e SNC. Enfim, resposta certa: C.



35 COMENTÁRIO Paciente com ruptura de aneurisma abdominal, visto que apresenta a tríade clássica desta condição: massa abdominal pulsátil, dor abdominal e hipotensão. A isquemia do miocárdio é a complicação mais comum após as cirurgias abertas de aorta como um todo, mas se formos analisar especificamente o aneurisma

abdominal roto, a complicação mais comum é a insuficiência renal. Esta condição se deve principalmente ao tempo prolongado de clampeamento da aorta, principalmente se o paciente já tiver uma função renal prévia alterada (lembrar que a insuficiência renal prévia é um conhecido fator de risco para ruptura de aneurismas abdominais). Resposta E.



36 COMENTÁRIO As alterações eletrolíticas da síndrome de lise tumoral são secundárias à súbita liberação dos eletrólitos presentes no interior das células tumorais que sofreram lise. Os principais eletrólitos do meio intracelular são: (1) potássio - principal cátion; (2) fosfato - um dos principais ânions; (3) ácido láctico - produzido pelo metabolismo anaeróbico do citoplasma; (4) ácido úrico - presente em grande quantidade nas células com

alta taxa de replicação. Outra alteração eletrolítica característica é a HIPOCALCEMIA, decorrente, no entanto, da redução do cálcio circulante que se complexa ao fosfato liberado pelas células tumorais lisadas, formando *fosfato de cálcio* insolúvel que se precipita nos tecidos. O cloro não é um eletrólito importante no líquido intracelular e, por isso, não sofre alterações significativas no contexto da lise tumoral. Resposta certa: A.



37 COMENTÁRIO Toda poliúria que aparece após uma lesão neurológica aguda grave deve ser suspeitada para *Diabetes Insipidus* “Central” (DIC). *O que caracteriza o DIC?* A alteração fisiopatológica básica é a ausência de secreção de ADH pela neuro-hipófise, o que anula a capacidade renal de reabsorver água livre. Desse modo, a poliúria do paciente é hipo-osmolar, e o

excesso de água livre perdida invariavelmente provoca hiperosmolaridade plasmática e hipernatremia. Logo, tal hipótese é totalmente compatível com o quadro apresentado, podendo ser confirmada pela dosagem de ADH (que estará suprimida). O tratamento consiste na reposição de DDAVP (análogo sintético do ADH). Resposta certa: C.



38 COMENTÁRIO O enunciado descreve uma paciente idosa e diabética que apresenta um quadro de sepse grave tendo como foco óbvio e inquestionável o tecido renal, isto é, trata-se de uma pielonefrite aguda complicada. Até aí tudo bem, nenhuma dificuldade, o diagnóstico de pielonefrite é puramente clínico e diante da gravidade do quadro (e do risco da paciente, que é diabética), optou-se por realizar um método de imagem. No entanto, descreve-se ainda que durante essa investigação com exames de imagem - que chegou à realização de uma urografia excretora - foi encontrado o sinal das *ring shadows*, ou “sombras em anel”. Que sinal é este? Observe a figura abaixo. Repare que existem falhas de enchimento nos cálices renais (porções escuras não

preenchidas por contraste) que lembram anéis nos dedos da mão (os “dedos” seriam os cálices). Estes “anéis” ou “sombras em anel” nada mais são que as papilas renais necrosadas e descamadas para o trato urinário! Repare a presença de tecido papilar necrótico numa topografia bem mais distal, obstruindo o ureter inferior. Quando maciça (como pode acontecer em pacientes diabéticos, que são um grupo de risco para necrose de papila), esta condição invariavelmente evolui para pielonefrite complicada, pois o tecido necrótico retido no trato urinário constitui importante foco para a proliferação bacteriana que, na vigência de obstrução urinária pelo próprio tecido papilar necrosado, com frequência desencadeia quadros de sepse grave/choque séptico. Resposta certa: D.





39 COMENTÁRIO O lítio é tóxico para o túbulo coletor, pelo fato de ser captado por suas células, através de canais de sódio específicos presentes na membrana luminal (“ENaC” - *Canal de Sódio Epitelial*). Com o tempo, o lítio se acumula neste segmento do néfron, promovendo uma disfunção global que, entre outras coisas, caracteriza-se por uma perda da responsividade ao hormônio antidiurético, isto é, *acarreta um quadro de diabetes insipidus nefrogênico*. Ora, usuários crônicos de altas doses de lítio podem evitar ou atrasar o surgimento de DIN através do uso concomitante de bloqueadores do ENaC, como o diurético **amilorida**. Mesmo quando o DIN já se desenvolveu - se o paciente continuar usando lítio -, a amilorida pode reduzir a progressão do dano. Como isso acontece? Ao “fechar” o poro de absorção de sódio do ENaC, a amilorida acaba impedindo a entrada de lítio nas células do túbulo coletor. Para pacientes que já apresentam DIN, o tratamento sintomático visando à redução da poliúria, consiste em outras medidas. Eis as de eficácia comprovada: (1) restrição dietética de solutos (sódio e proteínas), (2) diuréticos tiazídicos, (3) anti-inflamatórios não esteroidais (com destaque para a *indometacina*, que é o mais estudado nesses casos). Vamos relembrar a lógica por trás dessas recomendações? Primeiro revisaremos a fisiologia básica. **Todos temos que excretar uma quantidade obrigatória de solutos na urina.** Os principais solutos são o sódio e as escórias nitrogenadas, estas últimas, derivadas do metabolismo das proteínas. Pois bem, no paciente com DIN a osmolaridade urinária é FIXA invariavelmente BAIXA, pois existe um distúrbio na capacidade de concentração da urina (ausência de resposta do TC ao ADH). Se o paciente

apresenta uma excreção obrigatória de solutos alta, seu débito urinário obrigatoriamente será alto também, veja: com uma osmolaridade urinária fixa em 100 mOsm/l, por exemplo, o volume de urina necessário para eliminar 600 mOsm de solutos oriundos da dieta, será de 6 litros/dia. Se o paciente reduzir a ingesta de sódio e proteínas, de modo que a quantidade de solutos que deverá ser excretada caia para 200 mOsm, seu débito urinário se reduzirá de forma proporcional, girando em torno de 2 litros/dia. Mas e os tiazídicos? Como podem reduzir o débito urinário nesses casos? Lembre-se de que os tiazídicos bloqueiam o cotransporte de Na-Cl no túbulo contorcido distal. Assim, o uso de drogas como a hidroclorotiazida (12,5-25 mg/dia) aumenta o aporte de sódio ao túbulo coletor. Isso faz com que a osmolaridade da urina aumente, mesmo que o hormônio antidiurético não consiga agir no túbulo coletor. Dito de outro modo, *os tiazídicos aumentam a quantidade de soluto por volume de urina*. Para uma excreção obrigatória de solutos de 200 mOsm, se a osmolaridade urinária chegar a 200 mOsm, por exemplo, o débito urinário do paciente será de 1 litro/dia. Por fim, a última pergunta? E os AINEs? Como conseguem reduzir a poliúria no DIN? A síntese intrarrenal de prostaglandinas exerce ação antagonista ao ADH. Mesmo que o paciente não responda ao ADH, as prostaglandinas intrarrenais aumentam a diluição urinária. Ora, bloqueando a síntese de prostaglandinas com um AINE, a urina acaba se tornando mais concentrada (aumenta a quantidade de soluto por volume de urina). O mesmo raciocínio então se aplica: a excreção obrigatória de solutos pode ser feita num menor volume urinário. Resposta certa: D.



40 COMENTÁRIO Cefalosporinas associam-se a risco bem definido de nefrite intersticial alérgica. Aminoglicosídeos e vancomicina são classicamente associados ao risco de necrose tubular aguda. O metronidazol,

apesar de alguns relatos esparsos terem sugerido que essa droga poderia induzir poliúria, por mecanismo desconhecido, não é uma droga diretamente nefrotóxica. Resposta certa: D.



41 COMENTÁRIO A presença de um aneurisma aterosclerótico na aorta funciona como uma fonte de êmbolos de colesterol que podem se dirigir para o SNC, para diversos órgãos e para os membros. Uma das manifestações clínicas clássicas do quadro de ateroembolismo é a chamada síndrome do dedo azul (*“blue toe syndrome”*), na qual a isquemia digital (motivada pela presença da

oclusão da microvasculatura dos dedos pelos cristais de colesterol) leva ao aparecimento de uma coloração azulada dos dedos. Apesar do ateroembolismo ocorrer geralmente no contexto de procedimentos angiográficos ou cirurgias com manipulação direta de placas na aorta, em 25% dos casos esta embolização pode ocorrer de maneira espontânea. Alternativa A correta.



42 COMENTÁRIO Uma baixa densidade urinária reflete, evidentemente, um excesso de água em relação aos solutos (isto é, “urina diluída”). Observa-se tal característica em pacientes que estão em uso de diuréticos, indivíduos hiper-hidratados (que excretam naturalmente o excesso de água livre) e no *diabetes insipidus* (inca-

pacidade de concentrar a urina). No *diabetes mellitus* o paciente fica poliúrico, mas sua urina está repleta de glicose (poliúria osmótica). Devido à intensa glicosúria, a urina desses pacientes possui densidade aumentada (excesso de soluto - glicose - em relação à água). Resposta certa: B.



43 COMENTÁRIO A rasburicase (urato-oxidase recombinante) é uma enzima não existente em primatas que transforma o ácido úrico em alantoína, uma substância atóxica e altamente solúvel (que não “cristaliza” no sistema tubular). Sua grande indicação clínica é o controle da hiperuricemia na síndrome de lise tumoral, sendo a droga de escolha em pacientes de alto risco para essa complicação oncológica (além da hidratação venosa vigorosa).

É contraindicada na presença de deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), pois a formação de alantoína gera como subproduto o peróxido de hidrogênio, responsável pelo surgimento de crise hemolítica aguda nesses pacientes. O alopurinol é indicado em pacientes de médio risco, atuando através da inibição da xantina-oxidase, enzima envolvida nas etapas finais da biossíntese do ácido úrico. Resposta certa: A.



44 COMENTÁRIO A microalbuminúria é um clássico marcador de lesão renal incipiente (A errada). A maioria dos nefropatas crônicos desenvolve hipertensão arterial (B errada). O “alvo” renal da hipertensão são as arteríolas pré-glomerulares. O comprometimento tubular é secundário à isquemia do parênquima (C errada). Na HAS “acelerada/maligna” temos *arteriolite necrotizante*, com lesão em “bulbo de cebola” na parede desses vasos (hiperplasia concêntrica da média) e necrose fibrinoide na íntima. Tal fato compromete o parênquima de forma

subaguda/crônica, o que não se expressa com as mesmas características histopatológicas de uma necrose tubular AGUDA (D errada). Enfim, a letra E cita alguns dos critérios clínicos clássicos para suspeição diagnóstica de HAS renovascular (critérios que indicam elevada probabilidade pré-teste desta condição, justificando a realização de exames de rastreamento especificamente direcionados para tal diagnóstico). Tradicionalmente tais critérios são chamados de “critérios de Blaufox”. Resposta certa: E.



45 COMENTÁRIO Temos aqui um paciente que apresenta uma doença infecciosa benigna, que, por si só, não costuma produzir repercussões sistêmicas a distância como a insuficiência renal aguda (isto é, a faringite estreptocócica é uma condição de excelente prognóstico, apesar de bastante mórbida em sua fase sintomática). Todavia, sabemos que, em indivíduos geneticamente predispostos à exposição a cepas nefritogênicas do estreptococo beta-hemolítico do grupo A, pode induzir um quadro pós-infeccioso de glomerulonefrite difusa aguda (a famosa GNPE, que apesar de raro pode afetar pessoas com mais de 20 anos de idade)! Mas cadê a *síndrome nefrítica* para pensarmos neste diagnóstico (o paciente está normotenso, sem oligúria ou urina “escura”, e com perda do turgor cutâneo em vez de edema)? A IRA identificada não parece ter relação com a infecção orofaríngea nem de uma forma, nem de outra. Então, o que está causando a azotemia (aumento das escórias nitrogenadas)? Perceba que na história clínica existe a recente introdução de um antimicrobiano. Os betalactâmicos (grupo das penicilinas),

de todos os antibióticos, são os que mais se associam à Nefrite Intersticial Aguda alérgica (“NIA farmacoinduzida”)! Lembre-se de que esta é uma forma incomum de IRA (até 2% dos casos em hospitais terciários), e que seu quadro clínico é marcado pelo surgimento inexplicado de azotemia, em geral associada a outras manifestações alérgicas sistêmicas como *rash* maculopapular pruriginoso difuso, febre, eosinofilia e aumento de IgE sérica. O método padrão-ouro para a confirmação deste diagnóstico é a biópsia renal (que revela a típica infiltração por eosinófilos), no entanto, na maioria das vezes, não é necessário realizá-la: existe um achado indireto no exame do sedimento urinário que é virtualmente patognomônico de NIA farmacoinduzida diante do contexto apropriado. Estamos falando da presença de EOSINOFILÚRIA (eosinófilos na urina), que pode ser mais facilmente identificada utilizando-se a técnica de coloração de Hansel (que destaca os eosinófilos urinários). Vale lembrar que cilindros de leucócitos (eosinófilos) também podem ser observados nesta condição. Resposta certa: D.



12 QUESTÃO

Gabarito Oficial: *Positividade para hemoglobina na análise dos elementos anormais na urina (fita reagente), mas sem hematúria na sedimentoscopia. Presença de cilindros granulados.*

.....

46 COMENTÁRIO Temos um quadro típico de rabdomiólise em um contexto de internação e uso de estatina. Nesse caso, o músculo em necrose libera para a circulação o seu conteúdo, justificando os níveis aumentados de CPK, a hipercalemia e acidose metabólica (liberação de ácido láctico e ácido úrico). O músculo libera também a mioglobina, um pigmento do grupo heme que é rapidamente filtrado pelos rins e excretado na urina, dando sua cor escura, e contribuindo para a insuficiência renal

aguda. No EAS, a fita reagente para hemoglobina (*heme-dipstick*) é capaz de identificar tanto moléculas de hemoglobina como de mioglobina, sendo positivo, portanto, na presença de mioglobina. Porém, a avaliação microscópica da urina (sedimentoscopia) não irá identificar hemácias, visto que não há perda significativa dessas células pelos rins. Também poderão ser identificados cilindros granulados, formados por debris de células tubulares em um contexto de necrose tubular aguda.



47 COMENTÁRIO A **síndrome de lise tumoral** é geralmente uma complicação do tratamento quimioterápico de neoplasias com alto grau de malignidade (ex.: linfomas e leucemias), decorrente da liberação abrupta de grandes quantidades de ácido úrico proveniente do interior de células agressivamente proliferativas, o que resulta na deposição de cristais de ácido úrico dentro dos túbulos renais com subsequente insuficiência renal aguda oligúrica. Outras complicações hidroeletrólíticas agudas são comuns na SLT, também decorrentes da liberação maciça de diversos constituintes intracelulares: - Hipercalemia (K^+); - Hiperfosfatemia (PO_4^{-2}); - Hipocalcemia (Ca^{+2}) e - Acidose metabólica de ânion-*gap* elevado (ácidos úrico e láctico). A *hipocalcemia* é explicada pela combinação do

cálcio sérico com o fosfato disponibilizado em grandes quantidades (e subsequente precipitação tecidual). A **hipercalcemia aguda** é um transtorno especialmente perigoso, pelo risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita (ex.: fibrilação ventricular). Tal como ocorre na rabdomiólise, trata-se de uma causa comum de mortalidade precoce nesses pacientes. A hipercalemia da SLT tende a ser desproporcional ao grau de insuficiência renal presente, mas como a insuficiência renal invariavelmente acaba progredindo, espera-se que os níveis séricos de potássio continuem a piorar no decorrer dos primeiros dias, o que torna o risco de uma arritmia maligna praticamente inevitável, caso o tratamento de suporte não seja instituído. Resposta certa: E.



48 COMENTÁRIO Estude a tabela abaixo: Na hipoalbuminemia e na cirrose hepática, o paciente apresenta redução do volume circulante efetivo (volume de sangue no leito arterial). A obesidade, por si só, não tem qualquer influência no risco de IRA pós-contraste. Resposta certa: letra D.

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA A NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADO

- 1 - **Insuficiência renal prévia (creatinina > 1,5 mg/dl)**
- 2 - **Diabetes mellitus** (só se o paciente tiver disfunção renal prévia)
- 3 - **Insuficiência cardíaca congestiva**
- 4 - **Mieloma múltiplo**
- 5 - **Altas doses de contraste** (>125 ml)
- 6 - **Tipo de contraste iodado** (maior risco com os contrastes iônicos hiperosmolares)



49 COMENTÁRIO A Necrose Tubular Aguda (NTA) é a responsável por 80-90% dos casos de insuficiência renal intrínseca, ou seja, com lesão de parênquima. A principal causa de NTA é a isquemia, sendo o grande exemplo o choque circulatório. Inicialmente, o que ocorre com a hipoperfusão renal é apenas um quadro pré-renal, reversível apenas com a reposição volêmica. No entanto, se a hipoperfusão for grave ou prolongada, a NTA pode surgir. Todas as causas de pré-renal, se graves e não tratadas, podem evoluir para NTA! Outros grandes exemplos neste grupo são a SIRS e a sepse, situações em que a isquemia

é decorrente de vasodilatação sistêmica (com redução da resistência vascular periférica) e vasoconstrição renal. No entanto, o mecanismo de lesão seria multifatorial, pois mediadores inflamatórios também exerceriam ação nefrotóxica, associados à lesão endotelial, trombose microvascular e adesão leucocitária. Outra patogenia possível para a NTA é a tóxica, com destaque para: • Medicamentos (vários, mas principalmente os aminoglicosídeos); • Pigmentos (mioglobina e hemoglobina); • Venenos (etilenoglicol, veneno de cobra/aranha e paraquat). Resposta, portanto, opção A.



50 COMENTÁRIO Estamos diante de um paciente diabético e nefropata (azotemia significativa) que necessita, com urgência, de um exame que utiliza elevadas doses de contraste iodado intravenoso, isto é, estamos frente a paciente de ALTO RISCO para nefropatia contraste-induzida. *Que conduta tomar?* É claro que não podemos deixar de fazer a coronariografia, haja vista que tal exame é imprescindível para a definição da anatomia coronariana e, conseqüentemente, imprescindível para uma adequada programação terapêutica (podendo ele mesmo consistir no tratamento, caso seja indicada uma angioplastia percutânea). O que temos que fazer é adotar medidas profiláticas que comprovadamente diminuam a chance de nefropatia contraste-induzida. A literatura definiu como medida preventiva de maior impacto a expansão volêmica com **solução bicarbonatada** (150 ml de bicarbonato de sódio a 8,4% 850 ml de SG 5%, fazendo um *bolus* IV de 3 ml/kg na primeira hora, mantendo infusão contínua de 1 ml/kg/h nas 6 horas subsequentes). Tal medida é geralmente

associada à prescrição de N-acetilcisteína, idealmente na véspera e no dia do exame (como se trata de exame de urgência, só vamos conseguir fazer a N-acetilcisteína depois do exame). Vale dizer que as evidências de benefício da N-acetilcisteína são de pequena monta, e muitos sugerem que (ainda mais em um contexto emergencial), esta medicação possa ser deixada de lado. O fato é que nenhuma dessas intervenções está contemplada nas opções de resposta. Logo, temos que buscar a “segunda melhor estratégia” na linha hierárquica definida pela literatura. *Que estratégia é essa?* Trata-se da expansão volêmica com solução salina isotônica mesmo (SF 0,9%), em um protocolo de 1 ml/kg/h nas 12h que antecedem o exame, seguido de 1 ml/kg/h nas 12h posteriores ao exame. Furosemida é contraindicada, pelo risco de hipovolemia e aumento na chance de nefropatia contraste-induzida. A hemodiálise só será indicada se o paciente evoluir com urgência dialítica, e não de maneira “profilática”. O mero aumento na ingesta hídrica não previne nefropatia por contraste. Assim, “melhor resposta”: B.



51 COMENTÁRIO A síndrome de Bartter é uma condição genética autossômica recessiva, cujo surgimento se dá antes da idade de 6 anos, na qual existe um defeito – mais comumente – no carreador tríplice Na/K/2Cl (o mesmo onde atua a furosemida). Por este motivo, as manifestações clinicolaboratoriais da síndrome de Bartter são semelhantes as da intoxicação por diuréticos de alça, com destaque para: 1. Retardo no crescimento; 2. Poliúria e polidipsia; 3. Alcalose metabólica; 4. Hipocalemia; 5. Hipercalciúria e hipocalcemia. Em geral, os pacientes são normotensos e o quadro clínico é marcado, além

do atraso no crescimento, pela presença de fraqueza muscular, câibras, poliúria e noctúria. A alteração laboratorial mais proeminente é a HIPOCALEMIA, que costuma ser refratária à reposição de KCl. Tais pacientes também são propensos ao desenvolvimento de nefrolitíase de repetição (cálculo com sais de cálcio). É interessante ressaltar que a perda ininterrupta de NaCl e líquido leva à hipovolemia, que estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipertrofiando o aparelho justaglomerular (hiperaldosteronismo hiper-reninêmico) e mantendo a pressão arterial em níveis normais. Logo, resposta certa aqui: C.



52 COMENTÁRIO Questão clássica! A administração de dopamina em doses “dopaminérgicas” (visando apenas à vasodilatação das arteríolas aferentes glomerulares) é atualmente considerada “BAD MEDICINE”, isto é, uma prática ultrapassada e comprovadamente danosa! É certo que essa estratégia foi muito empregada no passado, contudo, a literatura mais recente descartou a existência de benefício (ex.: não muda em nada a chance de IRA), confirmando,

na realidade, que tal conduta pode aumentar a morbimortalidade pelo risco de induzir arritmias cardíacas. Como todas as demais alternativas PODEM ser empregadas em protocolos de “nefroproteção” em usuários de contraste iodado, resposta certa: C. Só mais um lembrete, para não nos confundirmos: o manitol (que é um diurético “osmótico”) pode ser usado para “nefroproteção” de vítimas de rabdomiólise, e não na nefropatia contraste-induzida.



53 COMENTÁRIO Questão mal formulada! Os inibidores da ECA e os bloqueadores de receptores da angiotensina II promovem dilatação da arteríola eferente. Ora, em casos de estenose de artéria renal, o mecanismo compensatório é justamente a vasoconstrição desta mesma arteríola de modo a manter a pressão capilar glomerular estável frente à redução do fluxo sanguíneo. Assim, por anular esse reflexo, essas drogas podem precipitar injúria renal aguda nestes pacientes, assim a

letra B está certa. Porém a letra D também está correta, pois os bloqueadores dos canais de cálcio podem reduzir a resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares e diminuir ainda mais o hipofluxo pelas artérias estenosadas. Interessante notar que esses efeitos são raros e hoje essas drogas não são contraindicadas nestes casos. Mas, de qualquer forma há duas respostas (letras B e D) corretas.



54 COMENTÁRIO Vamos entender este conceito de uma forma bem simples e didática. O túbulo contorcido proximal representa o segmento inicial do néfron, sendo o local onde o epitélio reabsortivo faz o primeiro contato com o ultrafiltrado do plasma. Justamente por este motivo, sua grande “missão” para a homeostase renal é reabsorver tudo aquilo que é fisiologicamente filtrado, mas que não pode ser perdido na urina. Glicose, aminoácidos,

bicarbonato, pequenos peptídeos - estes são alguns dos exemplos de substâncias essenciais para o organismo que são inevitavelmente filtradas pelos glomérulos, mas que devem ser prontamente reabsorvidas e recolocadas em circulação no corpo! Tanto é assim, que na síndrome de Fanconi (condição que cursa com a perda das funções do túbulo proximal) ocorre espoliação urinária destes e de outros nutrientes! Resposta certa: A.



55 COMENTÁRIO Poliúria com isostenúria (osmolaridade urinária = osmolaridade plasmática) é um sinal de incapacidade de concentrar a urina, compatível com duas hipóteses principais: (1) *diabetes insipidus central* (deficiência de ADH) ou (2) *nefropatia túbulo-intersticial*

(que pode ter um componente de *diabetes insipidus nefrogênico*). Existem dois distúrbios eletrolíticos que, quando crônicos, podem induzir tubulopatia e posterior DI nefrogênico. São eles a **hipercalcemia** e a **hipocalemia**. Veja a tabela a seguir:

PRINCIPAIS CAUSAS DE DI NEFROGÊNICO

Hereditária:

1 - Ligada ao X

Adquiridas:

1 - Sais de lítio

2 - Hipercalcemia (com ou sem nefrocalcinose)

3 - Hipocalemia (com ou sem nefropatia hipocalêmica)

4 - Síndrome de Sjögren

5 - Amiloidose



56 COMENTÁRIO Na *síndrome de lise tumoral*, um grande número de células neoplásicas altamente replicativas é destruído de forma abrupta, resultando na liberação de seus conteúdos intracelulares para a corrente circulatória. Assim, podemos esperar como alterações metabólicas em portadores desta condição os seguintes achados: (1) hiperuricemia, pois o ácido úrico é um subproduto do metabolismo dos ácidos nucleicos, estando bastante aumentado quando existe

algum processo celular intensamente replicativo; (2) hipercalemia, pois o K^+ é o principal cátion do meio intracelular; (3) acidose metabólica láctica, pois o ácido láctico é produzido pelo metabolismo anaeróbio das células neoplásicas, existindo em grandes concentrações em seu interior e (4) hipocalcemia, pois o fósforo intracelular subitamente liberado se combina ao cálcio livre circulante, formando fosfato de cálcio insolúvel que se precipita nos tecidos. Resposta certa: A.



57 COMENTÁRIO O que explica a positividade para sangue na fita reagente do exame simples de urina aliada à ausência de hemácias no sedimento da mesma amostra urinária? Existem três explicações possíveis: (1) o EAS demorou demais para ser processado no laboratório, dando tempo para a degradação das hemácias do sedimento (que por isso deixam de ser observadas), havendo positividade do *dipstick* por conta da presença de hemoglobina livre; (2) não se trata de hematúria, e sim hemoglobinúria (filtração de hemoglobina livre, sem hemácias); (3) não se trata de hematúria nem de hemoglobinúria, mas sim de MIOGLOBINÚRIA (filtração de mioglobina oriunda da destruição de fibras musculares esquelé-

ticas). A fita reagente para sangue (*dipstick* do EAS) na realidade é um “heme *dipstick*”, quer dizer, ela detecta a presença de grupamentos heme, e não da proteína específica que contém esses grupamentos (o heme faz parte da estrutura de diversas moléculas humanas, como a hemoglobina, a mioglobina e algumas enzimas do metabolismo). Dessas três, qual seria a principal hipótese diagnóstica perante um paciente sabidamente alcoólatra que é encontrado desacordado, provavelmente porque bebeu demais? É claro que vamos pensar prioritariamente em mioglobinúria, isto é, em rabdomiólise aguda, já que o álcool etílico é uma das mais frequentes MIOTOXINAS da prática! Resposta certa: D.



58 COMENTÁRIO O diabético nefropata crônico é o paciente de mais alto risco para nefropatia induzida por contraste, logo, diante da necessidade inadiável de se realizar um exame contrastado, como no caso da indicação de coronariografia, temos que lançar mão de todas as medidas possíveis para tentar evitar o surgimento de perda aguda da função renal induzida pelo contraste. Diversas medidas são descritas na literatura, algumas embasadas por evidências consistentes, e outras nem tanto (mas mesmo assim recomendadas, principalmente quando se tratam de medidas que acarretam pouco ou nenhum risco de efeitos colaterais). As recomendações mais importantes são: (1) suspender medicamentos que potencializem o risco de nefropatia induzida por contraste - como IECA, BRA ou AINEs - bem como medicamentos que podem trazer riscos adicionais para o paciente, ainda que não aumentem diretamente o risco de nefropatia pelo contraste (como a metformina, que na vigência de nefropatia aguda pode causar acidose láctica

grave); (2) utilizar a menor dose de contraste possível, de preferência lançando mão de contrastes não iônicos e hipo-osmolares; (3) hidratar bem o paciente antes e depois do exame, com solução isotônica bicarbonatada; (4) prescrever N-acetilcisteína oral em altas doses na véspera e no dia do exame. A teofilina é contraindicada, por não haver qualquer hipótese de benefício. Todos os anos muita gente reclama desse tipo de questão, pois quando verificamos a literatura atual encontramos a informação de que os benefícios da N-acetilcisteína na profilaxia da nefropatia induzida por contraste têm relativamente pouca “consistência” das evidências científicas. No entanto, como já enfatizamos, trata-se de medida com potencial de benefício, ainda que não muito grande, e que seguramente não aumenta a chance de efeitos colaterais significativos! Logo, em uma situação de alto risco para nefropatia induzida por contraste (como o caso em tela) é válido incluir a N-acetilcisteína no preparo do paciente para o exame. Resposta certa: A.



59 COMENTÁRIO Dentre as drogas citadas, aquela que caracteristicamente se acumula nas células do túbulo coletor (induzindo toxicidade local) e perda de função daquele segmento do néfron distal é o **carbonato de lítio**. O lítio filtrado na urina é reabsorvido pelo canal epitelial de sódio presente nestas células. Tanto é assim que na profilaxia da nefropatia pelo lítio podemos lançar mão de

bloqueadores dos referidos canais, como o amilorida, que aumenta a excreção urinária de lítio impedindo sua reabsorção e conseqüente toxicidade tubular. A perda de função do túbulo coletor resulta essencialmente em uma perda de sensibilidade ao hormônio antidiurético (vasopressina), condição chamada de *Diabetes Insipidus* Nefrogênico (DIN). Resposta certa: E.



60 COMENTÁRIO Existem diversos índices da bioquímica sérica e urinária que auxiliam na diferenciação entre IRA pré-renal e IRA intrínseca (NTA) nos pacientes que se apresentam com IRA oligúrica. Mais importante do que decorar todos eles (ver tabela), é **COMPREENDER O QUE SIGNIFICAM**. A boa notícia é que se trata de uma tarefa fácil. Na IRA pré-renal, as células tubulares ainda estão íntegras e “ávidas” por reabsorver sódio e água. Logo, nesta situação, existe “pouco sódio e pouca água na urina”. Já na NTA (IRA intrínseca), as células tubulares foram danificadas e

literalmente se “desligaram”, perdendo a avidéz pela reabsorção de sódio e água (há “muito sódio e muita água na urina”). Índices que correlacionam um parâmetro da bioquímica urinária com o parâmetro correspondente da bioquímica plasmática avaliam de maneira indireta - em última análise - o quanto a urina está sendo “concentrada” (lembrando que a “concentração”, neste caso, reflete a capacidade renal de reter água). Logo, se tais parâmetros estiverem **AUMENTADOS**, o mais provável é que se trate de IRA pré-renal. Resposta certa: B.

Como diferenciar: Azotemia Pré-renal versus Necrose Tubular Aguda

Parâmetro	Pré-Renal	Necrose Tubular Aguda
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Osm urinária	> 500 mOsm/L	< 350 mOsm/L
Densidade urinária	> 1.020	< 1.015
Creatinina urin/plasm	> 40	< 20
Ureia urin/plasm	> 8	< 3
Cilindros	Somente hialinos	Granulosos pigmentares
Ureia plasm/ Cr plasm*	> 40	< 20 - 30
Índice de insuficiência renal $\frac{[\text{Na}] \text{ urin}}{[\text{Cr}] \text{ urin} / [\text{Cr}] \text{ plasm}}$	< 1%	> 1%
Fração excretória de sódio $\text{FE}_{\text{Na}} = \frac{[\text{Na}] \text{ urin}}{[\text{Na}] \text{ plasm}} \times \frac{[\text{Cr}] \text{ plasm}}{[\text{Cr}] \text{ urin}} \times 100$	< 1%	> 1%
Fração excretória de ureia $\text{FE}_{\text{Ureia}} = \frac{[\text{Ureia}] \text{ urin}}{[\text{Ureia}] \text{ plasm}} \times \frac{[\text{Cr}] \text{ plasm}}{[\text{Cr}] \text{ urin}} \times 100$	< 35%	> 50%

* Livros norte-americanos (Harrison, Cecil) utilizam o BUN (Blood Urea Nitrogen) no lugar da ureia plasmática... Sabemos que “ureia = BUN x 2,14”, isto é, a ureia plasmática vale aproximadamente o dobro do BUN! Nestas referências é citada a relação “BUN/Cr plasm*”, que quando maior que **20** sugere IRA pré-renal, e menor que **10-15** sugere NTA...



61 COMENTÁRIO O principal parâmetro da bioquímica urinária que ajuda a distinguir a IRA pré-renal da IRA intrínseca é a fração de excreção de sódio, que quando $< 1\%$ indica IRA pré-renal (túbulos ávidos por reabsorver sal e água) e quando $> 1\%$ indica IRA intrínseca (túbulos lesados e incapazes de reabsorver muito sal e água). Na nefrotoxicidade pelo contraste iodado ocorre vasoespasmo das arteríolas pré-glomerulares e um padrão de IRA pré-renal, pelo menos na grande maioria dos casos (A errada). Nas glomerulonefrites agudas, o grande edema do *corpúsculo de Malpighi* resulta numa redução da filtração glomerular e - devido ao balanço túbulo-glomerular -

ativação dos mecanismos de reabsorção tubular de sal e água, gerando, novamente, um perfil na bioquímica urinária compatível com IRA pré-renal (B errada). Nas nefropatias obstrutivas, inicialmente, há um aumento de pressão no sistema tubular, diminuindo o fluxo de urina com um padrão bioquímico que pode ser de IRA pré-renal. Na insuficiência cardíaca congestiva, a diminuição do fluxo de sangue para os rins promove ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento na reabsorção tubular de sal e água (justificando $FENa < 1\%$). Enfim, a necrose tubular aguda é uma forma clássica de IRA intrínseca, cursando tipicamente com $FENa > 1\%$. Resposta certa: C.



62 COMENTÁRIO A **síndrome de lise tumoral** é causada pela destruição súbita e maciça de um grande número de células neoplásicas, geralmente durante a quimioterapia de tumores como os linfomas de alto grau e a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), também podendo ocorrer após o uso de doses antineoplásicas de glicocorticoides, anticorpos monoclonais, radioterapia ou mesmo espontaneamente. A destruição celular maciça libera no plasma os conteúdos intracelulares, acarretando hipercalemia, hiperfosfatemia, HIPOcal-

cemia (o fosfato liberado pelas células se liga ao cálcio, reduzindo seu nível sérico) e hiperuricemia (o ácido úrico provém dos ácidos nucleicos). A destruição celular também promove aumento da enzima LDH no soro (lactato desidrogenase, ou “desidrogenase láctica”). Sua complicação mais temida é a *insuficiência renal aguda*, que em geral se deve à precipitação intratubular de microcristais de ácido úrico. Logo, o mais característico é HIPOcalcemia, e não HIPERcalcemia na fase aguda. Resposta certa: D.



63 COMENTÁRIO Em um paciente que abre um quadro de insuficiência renal aguda sem causa aparente, mas que apresenta concomitantemente alterações clínico-laboratoriais compatíveis com uma reação alérgico-inflamatória sistêmica, como *rash* cutâneo (eritematoma-ular, pruriginoso), eosinofilia e febre, temos que pensar na possibilidade de nefrite intersticial aguda alérgica, ou “farmacoinduzida”, avaliando, é claro, se houve introdução

de alguma droga nova na prescrição do paciente. Vale lembrar que a NIA alérgica é infrequente, representando menos de 2% do total de IRA de ocorrência hospitalar. O diagnóstico, em casos duvidosos, pode ser confirmado pela biópsia renal (demonstração de infiltração eosinofílica no parênquima renal) e o tratamento, além de suspensão do fármaco implicado, pode ser feito com associação de corticoterapia em casos selecionados. Resposta certa: D.



64 COMENTÁRIO A Nefrite Intersticial Aguda (NIA) é uma causa rara de insuficiência renal aguda que na grande maioria das vezes é desencadeada por um processo de natureza “alérgica” (mediado por eosinófilos) em resposta à exposição a algum fármaco. Além de azotemia e eventualmente uremia, portadores de NIA também apresentam *rash* cutâneo urticariforme, febre, eosinofilia periférica e leucocitúria à custa de eosinófilos. Vale lembrar que a visualização de eosinófilos no sedi-

mento urinário não é tarefa fácil (apenas microscopistas muito experientes percebem que os leucócitos observados, na realidade são eosinófilos). Logo, se quisermos elucidar a presença dessa alteração, temos que lançar mão de uma coloração especial na análise do sedimento: a técnica de coloração de Hansel. Assim como em outras formas de injúria renal aguda, a NIA é potencialmente reversível quando o fator causal é logo identificado e corrigido. Resposta certa: A.



65 COMENTÁRIO Sabemos que o trauma muscular intenso, principalmente quando associado a esmagamento, é uma das grandes causas da rabdomiólise, isto é, necrose das células musculares esqueléticas com liberação de seu conteúdo intracelular, como a mioglobina, um pigmento tóxico para as células tubulares renais. O paciente apresenta-se com mialgias, urina escura, elevação importante do nível de CPK, insuficiência renal, hipercalemia e acidose metabólica. O trauma muscular também gera hipovolemia (por sequestro de líquido no “terceiro espaço”) e vasoconstrição intensa (a mioglobina neutraliza o óxido nítrico), que, associados à lesão tubular pela mioglobina, contribuem para a insuficiência renal aguda. A principal forma de prevenção da lesão renal é a hidratação venosa vigorosa, pois a hipovolemia é um dos fatores que

mais contribui para a isquemia renal – a solução de escolha é a salina isotônica (SF 0,9%). Recomenda-se uma taxa de infusão de 1 a 2 L/h, para manter-se um débito urinário de 200 ml/h. Apesar de não haver estudos de boa qualidade que comprovem a eficácia da alcalinização urinária na prevenção da lesão renal da rabdomiólise, em geral recomenda-se esse método como forma de evitar a toxicidade renal da mioglobina, com uso de bicarbonato de sódio diluído em salina a 0,45%. O uso de manitol para forçar a diurese também é citado, porém seu benefício é ainda menos validado, e não deve ser rotineiramente administrado, especialmente em pacientes oligúricos. A diálise é reservada para casos extremos refratários ao tratamento clínico. Portanto, o tratamento inicial consiste na expansão volêmica + alcalinização da urina. Resposta: C!



66 COMENTÁRIO A síndrome de lise tumoral é uma complicação oncológica causada pela destruição maciça de células neoplásicas, geralmente durante a quimioterapia de tumores de alto grau como linfomas (especialmente o de Burkitt) e Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), embora também possa ocorrer espontaneamente (tumores com alta taxa replicativa e/ou elevada carga tumoral). A

lise celular maciça libera no plasma ácido úrico (metabólito dos ácidos nucleicos), fosfato e potássio, que são os principais eletrólitos do meio intracelular. Portanto, as alterações sanguíneas esperadas são hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (o fosfato liberado pelas células se liga ao cálcio, reduzindo seu nível sérico). Alternativa correta: A.



67 COMENTÁRIO Diversas estratégias são aceitas na prevenção da nefropatia induzida por contraste iodado! Ainda existe razoável controvérsia com relação a doses e protocolos, mas, na maioria desses casos, existem evidências de qualidade sugestivas de benefício. O que sabemos - com certeza - é que quanto maior o risco de nefropatia induzida por contraste, mais intensa e cuidadosa deve ser a conduta profilática! Dando uma lida rápida nas opções, é fácil identificar a incorreta (vamos de baixo para cima). A N-acetilcisteína é uma medicação desprovida de paraefeitos importantes que se mostrou benéfica em alguns estudos de prevenção da nefropatia contraste-induzida. Logo, é válido empregá-la em pacientes de alto risco (as doses relatadas na literatura variam de 600-1200 mg VO de 12/12h na véspera e no dia do exame) - E correta. Nos pacientes de risco, sempre que possível deve-se utilizar a menor dose de contraste suficiente para a realização do exame proposto (idealmente < 125 ml), dando-se preferência pelas formulações não iônicas e hipo-osmolares - D e

C corretas. Como a nefropatia induzida por contraste é uma entidade reversível e autolimitada (que se instala geralmente nas primeiras 48-72h após administração do contraste, com retorno à função renal prévia em média após 1 semana), sempre que possível deve-se evitar uma nova carga de contraste dentro da “janela” esperada para o surgimento de nefropatia, bem como durante o curso de uma nefropatia contraste-induzida plenamente estabelecida - B correta. Uma das condutas mais importantes na prevenção é a manutenção de um estado euvolêmico e bem-hidratado. Pacientes de alto risco se beneficiam do emprego de solução de bicarbonato de sódio (150 ml de bicarbonato + 850 ml de SG 5%, dando uma solução com 1 mEq/ml de bicarbonato), mas pacientes de menor risco podem ser bem manejados apenas com solução salina (soro fisiológico puro, a 0,9%, ou “a meio”, a 0,45%). Seguindo esta linha de raciocínio, é *mister suspender os diuréticos que o paciente usa!* Logo, a alternativa A não faz o menor sentido e é a resposta da questão.

**68 QUESTÃO****GABARITO OFICIAL:** *Captopril e metformina.*

68 COMENTÁRIO Mesmo sem dispor de todos os dados necessários para o cálculo da fórmula de Cockcroft-Gault (que estima o *clearance* de creatinina com base na idade, no peso e na creatinina sérica basal), podemos afirmar que se trata de paciente que já possui uma perda significativa de função renal, uma vez que sua creatinemia está acima do limite superior para o sexo feminino ($Cr > 1,4$ mg/dl). A creatinemia não é um marcador muito sensível para avaliar a doença renal crônica em suas fases iniciais, já que em geral é preciso uma perda superior a 50% da função renal para que seus níveis comecem a aumentar. Ora, todo indivíduo que será submetido a um exame radiográfico que requer a administração de contraste intravenoso, principalmente quando em doses superiores a 125 ml (como costuma ser o caso da cineangiocoronariografia), deve ser avaliado quanto ao risco de nefropatia induzida por contraste. Sabemos que o mais poderoso fator de risco para esta complicação é a presença de disfunção renal prévia (risco proporcionalmente maior quanto mais deprimida estiver a função renal), e que, nestes pacientes, um importantíssimo agravante do risco é a coexistência de diabetes (efeito multiplicador do risco, isto é, nefropatas diabéticos possuem risco acima do esperado pela soma dos riscos de cada um desses fatores individualmente). Logo, estamos diante de uma paciente de extremo alto risco para nefropatia induzida por contraste! O que fazer nesta situação? Contraindicar o exame? Sem dúvida, esta é uma conduta a ser considerada. Todavia, quando se trata da cineangiocoronariografia (indicada para pacientes em situações de altíssimo risco cardiovascular), simplesmente não temos como “fugir do contraste”, uma vez que não há método superior à cineangiocoronariografia para estratificação e abordagem semi-invasiva da doença coronariana. Desse modo, será preciso lançar mão de tudo o que pudermos para tentar proteger os rins dessa paciente da carga de contraste que ela receberá! O primeiro passo no contexto de um exame eletivo é a revisão dos medicamentos em uso. Diversas drogas sabidamente aumentam o risco de nefropatia por contraste, enquanto outras - ainda que não aumentem especificamente esse risco - podem trazer prejuízos adicionais em face da ocorrência de uma diminuição aguda da função renal. No caso em tela, duas drogas se enquadram nesses conceitos: o IECA (captopril) e a Metformina (MTFM). Os IECA são importantes no tratamento do diabético hipertenso, porque além de reduzirem a pressão arterial também conferem NEFROPROTEÇÃO CRÔNICA. Tal efeito é mediado pela vasodilatação preferencial da arteríola eferente induzida por essas drogas, o que reduz a pressão hidrostática intraglomerular dimi-

nuindo assim a hiperfiltração e a chance de surgir glomerulosclerose secundária. No entanto, na vigência de nefropatia induzida por contraste, aquele efeito nefroprotetor acaba sendo anulado, numa espécie de “feitiço que se volta contra o feiticeiro”. Vamos entender? A nefropatia induzida por contraste é essencialmente uma diminuição abrupta da TFG por conta de um importante vasoespasma das arteríolas aferentes. Chega menos sangue ao tufo capilar glomerular, logo, menos sangue acaba sendo “filtrado”. Se o paciente estiver em uso de uma droga que por si mesma já reduz de forma significativa a pressão hidrostática intraglomerular, que consequência devemos esperar? É claro que vai haver uma potencialização da queda na TFG, o que no paciente que já tem uma função renal prejudicada certamente desencadeará IRA com grande chance de síndrome urêmica (risco imediato à vida). Logo, os IECA e os BRA (estes últimos dotados do mesmo efeito “nefroprotetor” dos primeiros) DEVEM SER TRANSITORIAMENTE SUSPENSOS QUANDO DA REALIZAÇÃO DE UM EXAME CONTRASTADO, principalmente em diabéticos nefropatas crônicos que receberão altas doses de contraste! Em relação à MTFM a explicação é diferente. Por si mesma a MTFM não aumenta o risco de nefropatia induzida por contraste, porém, se esta complicação ocorrer pelos demais motivos já citados, a chance de surgir acidose láctica grave “complicando a complicação inicial”, sem dúvida, será alta. Logo, devemos suspender a MTFM (instituindo insulino terapia para o controle glicêmico) porque ela se associa a um aumento na expectativa de morbimortalidade em pacientes que evoluem com perdas agudas da função renal induzida por contraste! Vale dizer que $Cr > 1,4$ mg/dl já é uma indicação para suspensão definitiva da MTFM em mulheres diabéticas (no homem, o ponto de corte é $Cr > 1,5$ mg/dl). Só pra lembrar, vamos citar outras medidas preventivas importantes que costumam ser perguntadas em prova e encontradas na prática: (1) suspensão dos AINEs; (2) uso de solução bicarbonatada (ex.: 3 ml/kg em 1h, seguido de 1 ml/kg/h nas 6h subsequentes ao exame); (3) N-acetilcisteína em altas doses na véspera e no dia do exame (ex.: 600-1200 mg de 12/12h na véspera e no dia). Agora, uma observação interessante: o AAS na dose habitualmente empregada para profilaxia primária ou secundária de eventos cardiovasculares (isto é, 100 mg/dia), não exerce efeito anti-inflamatório suficiente a ponto de modificar a hemodinâmica glomerular e aumentar o risco de nefropatia contraste-induzida! A dose verdadeiramente anti-inflamatória dessa medicação “começa” a partir de 500 mg. Logo, em geral o AAS - apesar de ser considerado um AINE - *não precisa ser suspenso*.



69 COMENTÁRIO A questão descreve um caso de *rabdomiólise* secundária a uma *síndrome compartimental aguda* no membro inferior direito, esta última relacionada às lesões traumáticas descritas (o tiro e o próprio trauma operatório decorrente da exploração cirúrgica da fossa poplíteia). Provavelmente este paciente fez um edema muscular importante dentro de um compartimento limitado por fáscias rígidas (como acontece classicamente nos membros inferiores), edema esse que evolui para compressão extrínseca da vasculatura da perna, resultando em isquemia total da extremidade dali em diante (o que fez os músculos sofrerem necrose isquêmica). A rabdomiólise é caracterizada pela necrose de um grande número de células musculares esqueléticas, justificando o grande aumento de CPK (> 1.000) e a liberação de

outros conteúdos intracelulares, como a MIOGLOBINA. A mioglobina é um pigmento altamente nefrotóxico quando filtrada em grandes quantidades, pois se acumula dentro das células tubulares gerando um quadro de Necrose Tubular Aguda (NTA). Ora, outros distúrbios igualmente acompanham o quadro de rabdomiólise, como hipercalemia (o K⁺ é o principal cátion do intracelular), acidose metabólica (liberação súbita do lactato intracelular), HIPERfosfatemia (o fosfato é um dos principais ânions do intracelular), hipocalcemia (o cálcio livre circulante se combina ao fosfato liberado formando precipitados teciduais de fosfato de cálcio) e distúrbios da coagulação, como a coagulação intravascular disseminada, ou CIVD (liberação de fator tecidual pelo tecido muscular necrosado). Logo, resposta certa: B.



70 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima. A Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) é uma complicação tardia da rabdomiólise, relativamente frequente nos casos graves, porém, que tende a ser assintomática na maioria dos casos (isto é, detecção apenas laboratorial, sem repercussões clínicas como sangramentos ou trombose) - E errada. A dosagem de CK, conquanto reflita a extensão do dano muscular, não possui correlação linear com o prognóstico renal. O motivo não é difícil de entender. A CK é uma molécula muito grande para ser filtrada no glomérulo, logo, ela não aparece na urina e, por isso, se acumula rapidamente no plasma. Por não aparecer na urina, não é ela a responsável pela necrose tubular aguda da rabdomiólise (quem faz isso é a mioglobina, que é rapidamente filtrada e não se acumula no plasma) - D errada. Na fase aguda da rabdomiólise ocorre HIPOcalcemia, pois o fosfato liberado em grande quantidade no meio intracelular se combina ao cálcio circulante formando fosfato de cálcio insolúvel, que se

deposita nos tecidos. Nas fases tardias, já resolvida a fase aguda (isto é, na “recuperação” de uma rabdomiólise grave), os depósitos teciduais de fosfato de cálcio começam a se desfazer, e neste momento pode surgir HIPERcalcemia de rebote - C errada. A mioglobina, como já dissemos aqui, é uma pequena proteína rapidamente filtrada nos glomérulos. Por ter uma eliminação renal rápida (1-2 horas), ela pode não estar presente na urina do paciente no momento em que este se apresenta para atendimento (e o paciente já pode estar em insuficiência renal)! Logo, a ausência de mioglobinúria no momento da avaliação inicial não descarta o diagnóstico de rabdomiólise diante de um quadro clinicoepidemiológico sugestivo (isto é, IRA grave por NTA + história de exposição a fatores precipitantes de rabdomiólise) - B errada. E por falar em desencadeantes desta importante síndrome renal, não podemos nos esquecer da ingesta etílica exagerada, que representa uma de suas principais etiologias na prática médica do dia a dia. Resposta certa: A.



71 COMENTÁRIO Diuréticos de alça promovem ALCALOSE METABÓLICA HIPOCALÊMICA, e aumentam a calciúria, com risco teórico de induzir HIPOcalcemia em pacientes predispostos a esse distúrbio. Não há alteração da pilificação por efeito dessas drogas, e a espoliação volêmica (perda de

sal e água) pode levar a um quadro de hipovolemia, ao que se segue a hiperativação compensatória do sistema renina-angiotensina-aldosterona, culminando em um quadro de HIPERALDOSTERONISMO HIPER-RENINÊMICO (“secundário”). Resposta certa: B.



72 COMENTÁRIO As estatinas possuem como efeito adverso clássico a lesão da musculatura esquelética. Sabemos que, na maioria das vezes, o paciente tem apenas dor muscular (presente em 2% a 11% dos casos), sem aumento de enzimas musculares (ex.: CPK). No entanto, numa pequena fração dos casos (0,5%), de fato, as enzimas musculares aumentam e numa fração ainda menor (< 0,1%) ocorre grave **rabdomiólise** (lesão muscular esquelética disseminada, com grande aumento de CPK, mioglobínúria e injúria renal aguda). A chance de rabdomiólise tende a ser maior quando as estatinas são associadas a certas drogas específicas. Dentro deste

último grupo, é clássica a potencialização do risco com a associação entre sinvastatina e gemfibrozil (um fibrato, utilizado no tratamento da hipertrigliceridemia). O risco de rabdomiólise gira em torno de **6%** nessa situação e, por tal motivo, recomenda-se que a mesma seja evitada. Se for preciso associar estatina fibrato é preferível lançar mão de associações menos miotóxicas, como *pravastatina fenofibrato*, por exemplo. A ocorrência de aumento das aminotransferases com o uso de estatinas, de um modo geral (englobando casos graves e não graves), gira em torno de 0,5 a 3%. O acréscimo de gemfibrozil não modifica de forma significativa este último risco. Resposta: A.



73 COMENTÁRIO A doença renovascular é uma das principais causas de hipertensão arterial sistêmica secundária, atrás apenas da doença parenquimatosa renal. Devemos suspeitar de causas subjacentes a HAS principalmente em pacientes que a desenvolvem em extremos de idade (55 anos) e em portadores de doença grave e refratária. Na estenose de artéria (s)

renal (ais) é clássica a associação de HAS à piora da função renal com uso de IECA ou BRA. Em alguns pacientes podemos evidenciar sopro sistólico abdominal no exame físico. A hiperpotassemia sem causa aparente não faz parte dos achados sugestivos de EAR. As alternativas A e B estão corretas, logo a letra D é o nosso gabarito.



74 COMENTÁRIO A nefrotoxicidade relacionada ao uso de aminoglicosídeos cursa mais comumente com injúria renal aguda não oligúrica secundária à perda da

capacidade de concentração urinária resultado de uma necrose tubular aguda que se manifesta com 5-7 dias da terapia antibiótica. Alternativa A correta.



75 COMENTÁRIO Questão direta. Mais de 2/3 das estenoses de artéria renal acometem pacientes acima dos 50 anos de idade com múltiplos fatores de risco para aterosclerose, sendo, por conseguinte, a lesão mais encontrada a ATEROSCLEROSE DE ARTÉRIA RENAL (afetando, em

geral, o óstio ou o 1/3 proximal do vaso). O 1/3 restante dos casos de estenose de artéria renal é observado em jovens (principalmente do sexo feminino), correspondendo à DISPLASIA FIBROMUSCULAR (mais comumente na camada média da artéria). Resposta certa: C.



76 COMENTÁRIO A síndrome da veia cava superior é uma verdadeira *emergência oncológica*. Sua abordagem, quando associada ao linfoma, consiste no tratamento imediato da doença de base! Ora, linfomas são neoplasias linfoproliferativas e, como tal, acarretam risco de *Síndrome de Lise Tumoral* (SLT), risco esse que fica ainda mais alto quando se trata de paciente idoso portador de fatores de risco renal prévio (ex.: HAS). A SLT é explicada pela súbita destruição de um grande número de células neoplásicas e consequente liberação de seus conteúdos intracelulares para o meio interno,

como o ácido úrico (aumentado em células com alto *turn over* replicativo), que pode se precipitar no interior do sistema tubular renal causando IRA intrínseca. Além disso há também liberação de K (principal cátion do meio intracelular), fosfato (principal ânion do intracelular) e queda do cálcio livre circulante, que acaba se combinando ao excesso de fosfato liberado, precipitando-se nos tecidos na forma de sais insolúveis de fosfato de cálcio. Vale lembrar que todas essas alterações tendem a ser exacerbadas pela própria IRA, quando esta ocorre de forma grave. Resposta certa: A.



77 COMENTÁRIO Existem poucas causas de IRA associada à hipocalcemia. As quatro principais etiologias são: (1) nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos; (2) nefrotoxicidade da anfotericina B; (3) HAS

acelerada/maligna; (4) leptospirose íctero-hemorrágica. De um modo geral (como em todas as situações listadas de B a E) espera-se HIPERcalcemia na vigência de IRA. Resposta certa: A.



78 COMENTÁRIO Temos um paciente idoso, portador de *diabetes mellitus* e coronariopatia. Após realização de exame contrastado (no caso, um exame que habitualmente necessita de elevada carga de contraste), o paciente apresenta, nas primeiras 48h, elevação da creatinina plasmática. *Qual seria a principal hipótese diagnóstica?* É claro que devemos pensar em **nefropatia induzida por contraste**, entidade marcada por uma queda aguda da TFG nas primeiras 48h após a administração de contraste iodado endovenoso, em pacientes que apresentam fatores de risco. A nefropatia induzida por contraste é uma condição reversível e autolimitada, com duração média em torno de 1 semana. O mecanismo principal é a vasoconstrição das arteríolas

pré-glomerulares, que reduz a perfusão do tufo capilar glomerular de modo semelhante ao que acontece na IRA pré-renal. Logo, na bioquímica urinária espera-se encontrar uma **fração excretória de sódio < 1%**! Vale lembrar que um diagnóstico diferencial importante nos pacientes que evoluem com IRA após procedimentos endovasculares é o *ateroembolismo*. Neste último caso, além de IRA, esperaríamos encontrar outras manifestações decorrentes da embolização dos conteúdos de uma placa de ateroma lacerada (geralmente na aorta): *livedo reticularis*, isquemia de pododáctilos (síndrome do dedo azul), dor muscular com elevação de CPK, além de febre, eosinofilia e consumo de complemento. Resposta certa: B.

**11 QUESTÃO**

Gabarito oficial: *Rabdomiólise (IRA mioglobinúrica)*.

79 COMENTÁRIO A questão nos traz uma paciente de 60 anos, em tratamento na Unidade de Terapia Intensiva para uma síndrome coronariana aguda com diversas medicações, incluindo uma estatina em dose elevada (atorvastatina 80 mg/dia). No sétimo dia de internação, a senhora desenvolve um quadro de urina escura, associada à mialgias, com aumento importante dos níveis de CPK total (20.000 UI/L), associado a níveis elevados de creatinina, ureia, hipercalemia e acidose metabólica (bicarbonato reduzido). Esse quadro é típico da rabdomiólise, que é uma síndrome provocada pela necrose muscular e liberação do conteúdo muscular na circulação. Isso causa elevação dos níveis de CPK total (acima de 1.000 U/ml, geralmente acima de 10.000 U/ml), podendo haver também leve aumento da fração MB, e de outras enzimas como TGO (AST), LDH e aldolase. A liberação muscular de eletrólitos e metabólitos justifica alterações homeostáticas quase sempre presentes: hipercalemia, hiperfosfatemia,

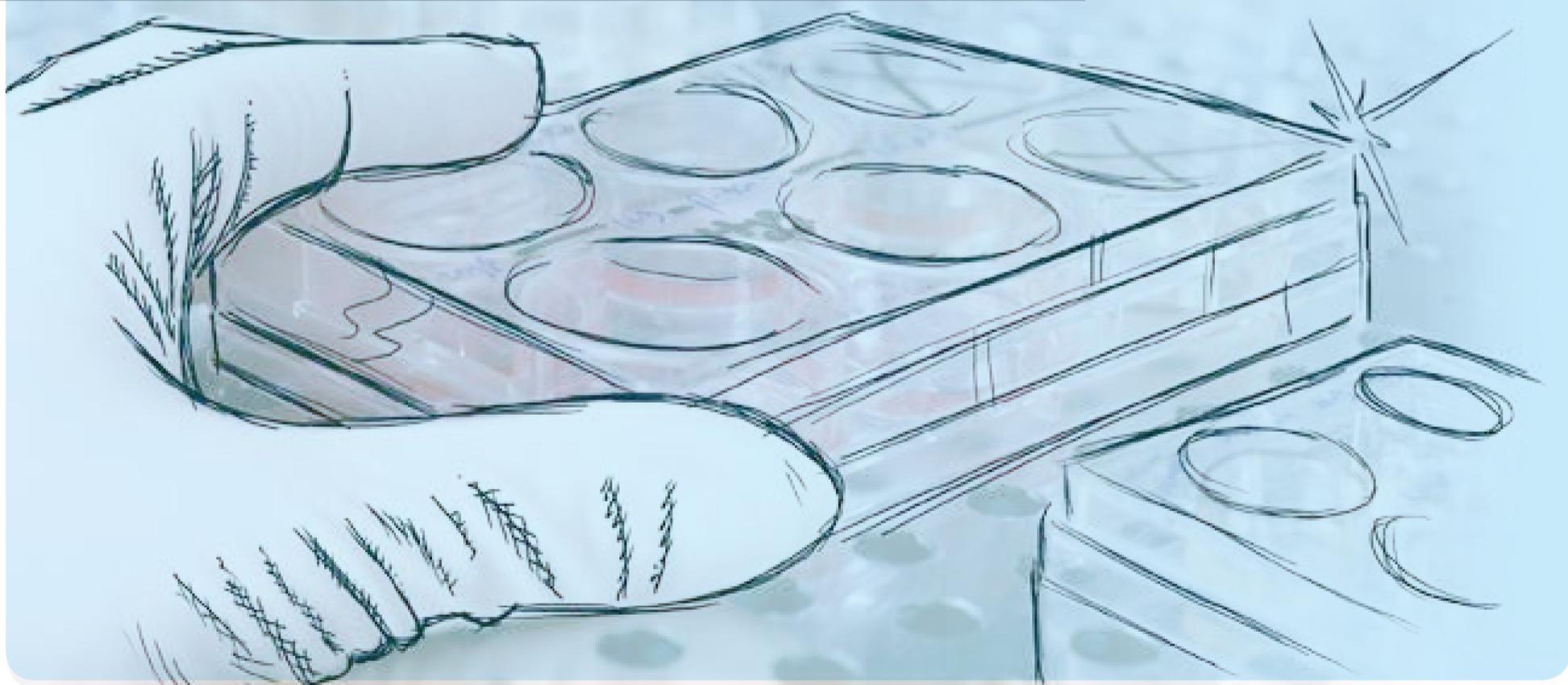
hipocalcemia, acidose metabólica de ânion-*gap* elevado (aumento de ácido láctico + ácido úrico), hiperuricemia e mioglobinúria (responsável pela cor escura da urina). A insuficiência renal aguda é uma complicação esperada em até 50% dos casos, geralmente por necrose tubular aguda (NTA) através de três mecanismos principais: (1) hipovolemia – a necrose muscular pode sequestrar grandes quantidades de líquido no “terceiro espaço”; (2) pigmentúria: a mioglobina é diretamente tubulotóxica; (3) vasoconstrição: a mioglobina neutraliza o óxido nítrico, levando à vasoconstrição. A rabdomiólise pode apresentar diversas causas. Dentre as mais comuns, podemos citar o trauma por esmagamento e a intoxicação alcoólica, além de outras como medicamentos (estatinas, fibratos e ciclosporina), distúrbios eletrolíticos, decúbito prolongado e miosites infecciosas. Portanto, a causa da insuficiência renal aguda da paciente foi a necrose muscular no contexto de internação e uso de estatina.



80 COMENTÁRIO O sedimento urinário de pacientes com Nefrite Intersticial Aguda (NIA), de um modo geral, costuma ser muito rico, evidenciando proteinúria na faixa subnefrótica, hematúria não dismórfica, piúria e cilindros leucocitários. Contudo, um achado absolutamente característico desta condição de natureza alérgica (farmacoinduzida) é a presença de EOSINÓFILOS na urina. Lembre-se

de que os eosinófilos urinários podem ser vistos no sedimento corado pelas técnicas habituais (hematoxilina-eosina), porém, é preciso um examinador bastante experiente para aumentar a sensibilidade deste exame. A fim de facilitar a visualização de eosinófilos nos EAS, recomenda-se lançar mão da coloração de Hansel, que identifica melhor essas células. Resposta certa: B.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarreias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestativas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	<ul style="list-style-type: none"> - Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%); 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	<ul style="list-style-type: none"> - 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L). 	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	<ul style="list-style-type: none"> - Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl 	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDR, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rosetas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da síndrome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não dependem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramento da ureia por germes como <i>Proteus</i> e <i>Klebsiella</i> , produtores de urease) reduz a solubilidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepiteliais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pesquisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME

FAIXA NORMAL

COMENTÁRIOS

Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa