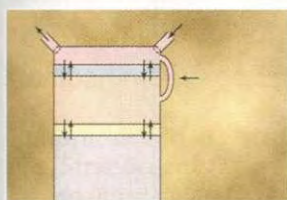


Os Líquidos Corpóreos e os Rins

- 25. Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extracelular e Intracelular; Líquido Intersticial e Edema
- 26. Formação da Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sangüíneo Renal e seus Controles
- 27. Formação da Urina pelos Rins: II. Processamento Tubular do Filtrado Glomerular
- 28. Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular
- 29. Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular
- 30. Regulação do Equilíbrio Ácido-base
- 31. Doenças Renais e Diuréticos

Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extracelular e Intracelular; Líquido Intersticial e Edema



A manutenção de um volume relativamente constante e de uma composição estável dos líquidos corporais é essencial para a homeostase, como discutido no Capítulo 1. Alguns dos mais comuns e importantes problemas na medicina clínica ocorrem em função de anormalidades no sistema de controle que mantém a homeostase dos líquidos corporais. Neste capítulo e nos capítulos seguintes a respeito dos rins, discutiremos a

regulação geral do volume de líquido corporal, constituintes do líquido extracelular, equilíbrio ácido-base e o controle da troca de líquidos entre os compartimentos extracelular e intracelular.

Entrada e Saída de Líquidos São Equilibradas em Condições Estáveis

A manutenção de um volume relativamente constante dos líquidos corporais é extraordinária, pois existe uma constante troca de líquidos e solutos com o meio externo, assim como entre diferentes compartimentos do corpo. Por exemplo, a entrada de líquidos no corpo é muito variável e deve ser cuidadosamente combinada com a saída de líquidos para evitar que o volume de líquido do corpo aumente ou diminua.

Ganho Diário de Água

A água é adicionada ao corpo por duas fontes principais: (1) ela é ingerida na forma de líquidos ou pela água nos alimentos, o que ao todo soma um total de 2.100 mL/dia de água adicionada aos líquidos corporais e (2) ela é sintetizada pelo corpo como um resultado da oxidação de carboidratos, adicionando em torno de 200 mL/dia. Isto proporciona uma entrada total de água em torno de 2.300 mL/dia (Tabela 25-1). A entrada de água, entretanto, é altamente variável entre as diferentes pessoas e em uma mesma pessoa em diferentes ocasiões, dependendo do clima, hábito e nível de atividade física.

Perda Diária de Água do Corpo

Perda de Água Não Percebida. Algumas formas de perda de água não podem ser precisamente reguladas. Por exemplo, existe uma perda de água constante por evaporação no trato respiratório e difusão através da pele, o que ao todo corresponde a algo em torno de 700 mL/dia de perda de água sob condições normais. Isto é conhecido como *perda de água não percebida* porque conscientemente não a percebemos, mesmo que isso ocorra continuamente em todo ser humano vivo.

Esta perda de água não percebida através da pele ocorre independentemente da sudorese e está presente mesmo em pessoas que nascem sem as glândulas sudoríparas; a média de perda de água pela difusão através da pele está em torno de 300 a 400 mL/dia. Esta perda é minimizada por uma camada cornificada da pele preenchida

Tabela 25-1

Quantidade Diária de Ganho e Perda de Água (mL/dia)

	Normal	Exercício Pesado/ Prolongado
Ganho		
Ingestão de líquidos	2100	?
Do metabolismo	200	200
Total ganho	2.300	?
Perdas		
Não percebida — pele	350	350
Não percebida — pulmões	350	650
Suor	100	5.000
Fezes	100	100
Urina	1.400	500
Total perdido	2.300	6.600

por colesterol, o que proporciona uma barreira contra a excessiva perda por difusão. Quando a camada cornificada não está presente, como ocorre nos casos de queimadura extensa, a taxa de evaporação pode aumentar em até 10 vezes, para 3 a 5 L/dia. Por esta razão, as vítimas de queimadura devem receber uma grande quantidade de líquidos, preferencialmente por via intravenosa, para equilibrar a perda de líquido.

A perda não percebida de líquido através do trato respiratório varia em torno de 300 a 400 mL/dia. Quando o ar entra no trato respiratório, este se torna saturado pela umidade, com uma pressão de vapor em torno de 47 mmHg, antes de ser expelido. Em razão de a pressão do vapor do ar inspirado ser geralmente menor do que 47 mmHg, a água é continuamente perdida pelos pulmões durante a respiração. Em climas mais frios, a pressão do vapor atmosférico diminui a quase 0, causando uma perda de água ainda maior pelos pulmões com a diminuição da temperatura. Isto explica a sensação de ressecamento nas vias respiratórias durante o frio.

Perda de Líquido no Suor. A quantidade de água perdida através do suor é altamente variável, dependendo de atividade física e temperatura ambiente. A quantidade de suor normalmente é de 100 mL/dia, mas em climas muito quentes ou durante exercícios pesados, a perda de água no suor geralmente aumenta para 1 a 2 L/hora. Isto pode rapidamente depletar os líquidos corporais caso o ganho de líquidos também não seja aumentado através da ativação do mecanismo da sede, o qual é discutido no Capítulo 29.

Perda de Água nas Fezes. Normalmente, apenas uma pequena quantidade de água (100 mL/dia) é perdida através das fezes. Isto pode aumentar para vários litros por dia em pessoas com diarreia grave. Por esta razão, a diarreia grave pode ameaçar a vida caso não seja tratada em poucos dias.

Perda de Água Através dos Rins. Outra via pela qual o corpo perde água é através da urina excretada pelos rins. Existem múltiplos mecanismos que controlam a taxa de excreção urinária. De fato, o meio mais importante pelo qual o corpo mantém o equilíbrio entre o ganho e a perda de água, bem como o equilíbrio entre o ganho e a perda de eletrólitos, é através do controle da taxa em que os rins excretam estas substâncias. Por exemplo, o volume de

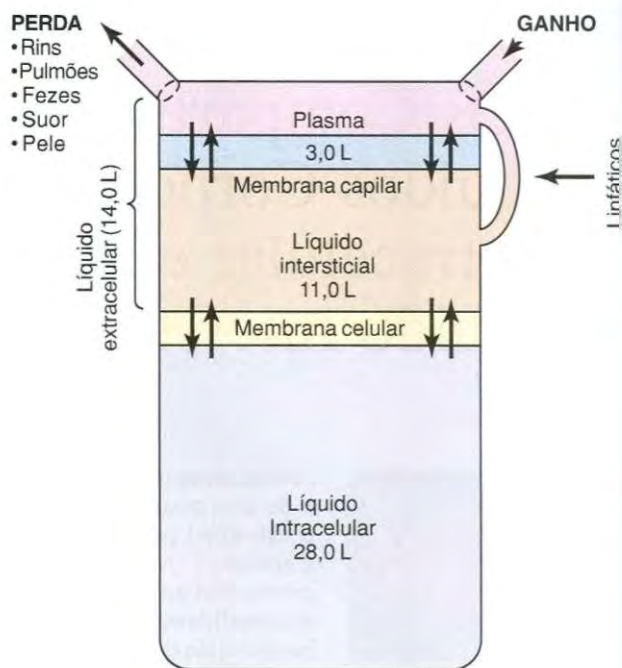


Figura 25-1

Resumo da regulação dos volumes de líquido corporais, incluindo os compartimentos principais de líquido do corpo e as membranas que separam estes compartimentos. Os valores mostrados são referentes a uma pessoa média com peso corporal de 70 quilos.

urina pode ser tão baixo quanto 0,5 L/dia em uma pessoa desidratada como tão alto quanto 20 L/dia em uma pessoa que vem tomando uma grande quantidade de água.

O ganho de eletrólitos pelo corpo também é bastante variável. Isso ocorre com sódio, cloreto e potássio. Em algumas pessoas, o ganho de sódio pode ser muito baixo (p. ex., 20 mEq/dia), enquanto, em outras, a entrada de sódio pode ser muito alta (p. ex., 300 a 500 mEq/dia). Os rins deverão ajustar perfeitamente a taxa de excreção de água e eletrólitos com a entrada destas substâncias, assim como compensar a perda excessiva de líquidos e eletrólitos que ocorrem em determinadas doenças. Nos Capítulos 26 a 30, discutimos os mecanismos pelos quais os rins realizam esta função.

Compartimentos de Líquidos Corporais

O líquido corporal total está distribuído principalmente em dois compartimentos: o *líquido extracelular* e o *líquido intracelular* (Fig. 25-1). O líquido extracelular é dividido em *líquido intersticial* e *plasma* sanguíneo.

Existe outro compartimento menor de líquido, conhecido como *líquido transcelular*. Este compartimento inclui o líquido dos espaços sinoviais, peritoneais, pericárdicos, intra-oculares e o líquido cefalorraquidiano; este líquido geralmente é considerado um tipo especializado de líquido extracelular, embora em alguns casos sua composição seja notadamente diferente dos líquidos intersticial ou plasmático. Todos os líquidos transcelulares juntos constituem em torno de 1 a 2 litros.

Em um ser humano adulto com um peso médio de 70 quilos, a quantidade total de água está em torno de 60% do seu peso corporal, algo em torno de 42 litros. Este percentual pode mudar, dependendo da idade, sexo e percentual de gordura corporal. Com o envelhecimento, o percentual total de água do corpo diminui gradualmente. Isso se deve em parte ao fato de que o envelhecimento geralmente está associado a um aumento no percentual de tecido adiposo do corpo, o qual diminui proporcionalmente o percentual de água. Em virtude de a mulher normalmente possuir mais gordura corporal que o homem, elas possuem uma quantidade proporcional de água corporal ligeiramente menor que a dos homens. Portanto, quando é discutida a “média” dos líquidos nos compartimentos do corpo, devemos considerar que existem variações dependendo da idade, sexo e percentual de gordura corporal.

Compartimento de Líquido Intracelular

Em torno de 28 a 42 litros de líquido do corpo estão dentro dos 75 trilhões de células e são coletivamente chamados de *líquido intracelular*. Desta maneira, o líquido intracelular constitui cerca de 40% do total do peso corporal em uma pessoa “média”.

O líquido de cada célula contém sua composição individual de diferentes substâncias, porém as concentrações destas substâncias são similares de uma célula para outra. Na verdade, a composição dos líquidos celulares é muito similar mesmo em diferentes animais, desde o mais primitivo microrganismo até os humanos. Por esta razão, o líquido intracelular de todas as diferentes células juntas é considerado um grande compartimento de líquido.

Compartimento de Líquido Extracelular

Todos os líquidos fora das células são coletivamente chamados de *líquidos extracelulares*. Juntos, estes líquidos constituem em torno de 20% do peso corporal, algo em torno de 14 litros em um adulto normal pesando 70 quilos. Os dois maiores compartimentos do líquido extracelular são o *líquido intersticial*, que corresponde a mais de três quartos do líquido extracelular, e o *plasma*, responsável por quase um quarto do líquido extracelular, algo em torno de 3 litros. O plasma é a parte não-celular do sangue; ele troca continuamente substâncias com o líquido intersticial através dos poros das membranas capilares. Esses poros são altamente permeáveis a quase todos os solutos do líquido extracelular com exceção das proteínas. Portanto, os líquidos extracelulares estão constantemente em contato, de forma que o plasma e os líquidos intersticiais possuem aproximadamente a mesma composição exceto pelas proteínas, que está em alta concentração no plasma.

Volume Sangüíneo

O sangue contém tanto o líquido extracelular (o líquido no plasma) como o líquido intracelular (o líquido nas hemácias). Entretanto, o sangue é considerado um compartimento líquido em separado porque ele possui sua

própria câmara, o sistema circulatório. O volume sangüíneo é particularmente importante no controle da dinâmica cardiovascular.

A média do volume sangüíneo em um adulto é em torno de 7% do peso corporal, aproximadamente 5 litros. Mais ou menos 60% do sangue é plasma e 40% são hemácias, porém este percentual pode variar consideravelmente em diferentes pessoas dependendo de sexo, peso e outros fatores.

Hematócrito (Volume Total das Hemácias). O hematócrito é a fração do sangue representada pelas hemácias, determinada pela centrifugação do sangue num “tubo para hematócrito” até que as células sejam compactadas no fundo do tubo. É impossível compactar completamente todas as hemácias; assim, após a centrifugação, de 3% a 4% do plasma permanece entre as células, e o verdadeiro hematócrito é somente cerca de 96% do hematócrito medido.

Em homens, o hematócrito medido está normalmente em torno de 0,40, e nas mulheres, em torno de 0,36. Em quadros de *anemia* grave, o hematócrito pode cair até 0,10, um valor que põe risco à vida. Ao contrário, em algumas condições nas quais existe um excesso na produção de hemácias, resultando em *policitemia*, o valor do hematócrito pode aumentar para até 0,65.

Constituintes dos Líquidos Extracelular e Intracelular

Comparações da composição do líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, com o líquido intracelular são mostradas nas Figuras 25-2 e 25-3 e na Tabela 25-2.

As Composições Iônicas do Plasma e do Líquido Intersticial São Similares

O plasma e o líquido intersticial são separados apenas por uma membrana capilar altamente permeável a íons, assim suas composições iônicas são similares. A diferença mais importante entre estes dois compartimentos é a maior concentração de proteínas no plasma; em função de os capilares possuírem uma baixa permeabilidade às proteínas plasmáticas, somente uma pequena quantidade de proteína vaza para o espaço intersticial da maioria dos tecidos.

Em virtude do *efeito Donnan*, a concentração dos íons positivamente carregados (cátions) é um pouco maior (em torno de 2%) no plasma do que no líquido intersticial. As proteínas do plasma possuem uma carga negativa real em pH fisiológico. Numa situação hipotética inicial, os cátions (íons carregados positivamente) estão presentes em igual concentração em ambos os lados da membrana, e os ânions (íons carregados negativamente) estão mais concentrados no interstício que no plasma, já que as proteínas dispõem de parte da carga negativa. Como a membrana é permeável apenas a íons, ocorre um fluxo de ânions para o plasma por diferença de concentração. Com esse fluxo, acumula-se carga líquida negativa no plasma, o que moverá cátions do interstício para o plasma. Assim, a concentração de cátions no plasma é discretamente maior que no interstício e a con-

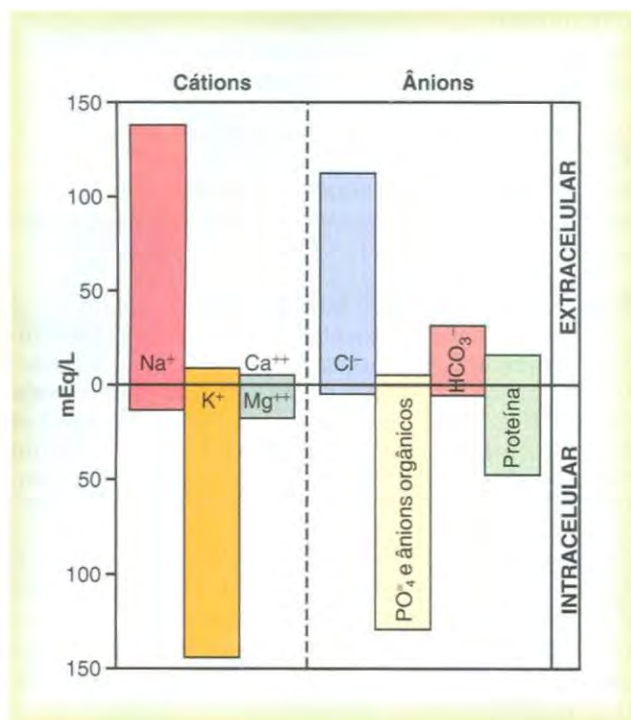


Figura 25-2

Principais cátions e ânions dos líquidos intracelular e extracelular. A concentração de Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ representam a soma destes dois íons. As concentrações mostradas representam o total de íons livres e íons complexos.

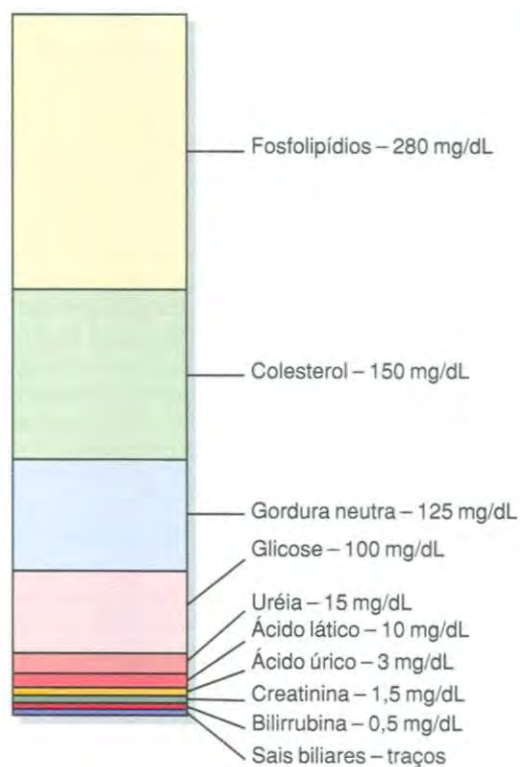


Figura 25-3

Não-eletrólitos do plasma.

Tabela 25-2

Substâncias Osmolares nos Líquidos Extracelular e Intracelular

	Plasma (mOsm/L H ₂ O)	Intersticial (mOsm/L H ₂ O)	Intracelular (mOsm/L H ₂ O)
Na ⁺	142	139	14
K ⁺	4,2	4,0	140
Ca ⁺⁺	1,3	1,2	0
Mg ⁺⁺	0,8	0,7	20
Cl ⁻	108	108	4
HCO ₃ ⁻	24	28,3	10
HPO ₄ ⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
SO ₄ ⁻	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminoácidos	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1,2	1,2	1,5
Trifosfato de adenosina			5
Hexose monofosfato			3,7
Glicose	5,6	5,6	
Proteína	1,2	0,2	4
Uréia	4	4	4
Outros	4,8	3,9	10
Total mOsm/L	301,8	300,8	301,2
Atividade osmolar corrigida (mOsm/L)	282,0	281,0	281,0
Pressão osmótica total a 37°C (mmHg)	5.443	5.423	5.423

centração de ânions no plasma é maior discretamente menor que no interstício. Contudo, a carga líquida no plasma é negativa em relação ao interstício. Por razões práticas, entretanto, as concentrações dos íons no líquido intersticial e no plasma são consideradas iguais.

Ainda referente à Figura 25-2, pode-se notar que o líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, contém grandes quantidades de íons sódio e cloreto, uma quantidade razoavelmente grande de íons bicarbonato, mas somente uma pequena quantidade de íons potássio, cálcio, magnésio, fosfato e ácidos orgânicos.

A composição do líquido extracelular é cuidadosamente regulada por muitos mecanismos, mas especialmente pelos rins, conforme discutido posteriormente. Isto permite que as células permaneçam continuamente banhadas por um líquido que contém a concentração apropriada de eletrólitos e nutrientes para um funcionamento celular ideal.

Constituintes Importantes do Líquido Intracelular

O líquido intracelular é separado do líquido extracelular por uma membrana celular que é altamente permeável à água, mas não é permeável à grande maioria dos eletrólitos existentes no corpo.

Em contraste com o líquido extracelular, o líquido intracelular contém somente uma pequena quantidade dos íons sódio e cloreto e quantidades ainda muito menores de íons cálcio. Entretanto, o líquido intracelular possui uma grande quantidade de íons potássio e fosfato, além de considerável quantidade de íons magnésio e sulfato, que existem normalmente em baixas concentrações no líquido extracelular. As células também possuem grandes quantidades de proteínas, quase quatro vezes mais do que no plasma.

Medição dos Volumes dos Líquidos nos Diferentes Compartimentos do Corpo — O Princípio Indicador-Diluição

O volume de líquido num compartimento do corpo pode ser medido colocando-se uma substância indicadora neste compartimento. Permitindo-se que o indicador se disperse igualmente por todo o líquido do compartimento, pode-se analisar então a diluição do indicador. A Figura 25-4 mostra o método “indicador-diluição”, que tem como objetivo a medição do volume de um compartimento líquido, o qual se baseia no princípio de conservação das massas. Isto significa que a massa total de uma substância após a dispersão no compartimento líquido será a mesma massa total injetada no compartimento.

No exemplo mostrado na Figura 25-4, uma pequena quantidade de corante ou outra substância contida na seringa é injetada dentro da câmara, e a substância se dispersa igualmente por todo o líquido da câmara. Uma amostra do líquido é retirada e a concentração é analisada quimicamente, fotoeletricamente, ou por outros métodos. Caso nenhuma das substâncias vaze para fora do compartimento, a massa total da substância no comparti-

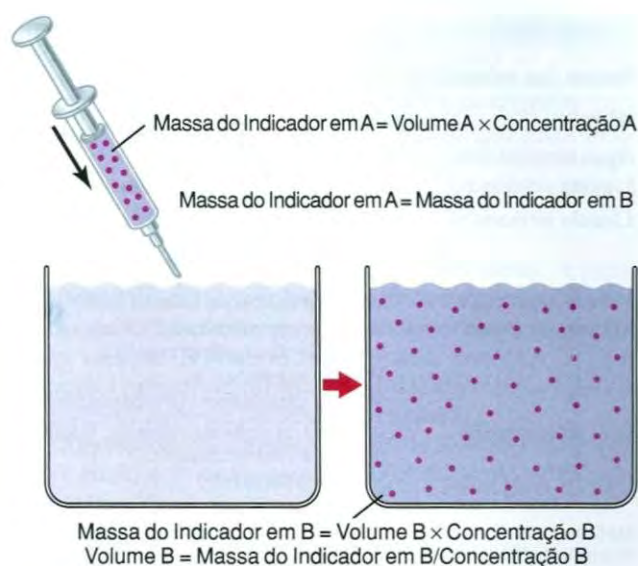


Figura 25-4

Método indicador-diluição para se medir o volume dos líquidos.

mento (Volume B × Concentração B) será igual à massa total injetada (Volume A × Concentração A). Através de uma simples reorganização da equação, pode-se calcular o volume desconhecido da câmara B:

$$\text{Volume B} = \frac{\text{Volume A} \times \text{Concentração A}}{\text{Concentração B}}$$

Observe que tudo que se precisa para este cálculo é (1) a quantidade total do indicador injetado na câmara (o numerador da equação) e (2) a concentração do líquido na câmara após a substância ter se dispersado (o denominador). Por exemplo, caso 1 mililitro de uma solução contendo 10 mg/mL de corante for dispersado em uma câmara B e a concentração final na câmara é de 0,01 mg/mL de líquido, o volume desconhecido da câmara pode ser calculado da seguinte forma:

$$\text{Volume B} = \frac{1 \text{ mL} \times 10 \text{ mg/mL}}{0,01 \text{ mg/mL}} = 1.000 \text{ mL}$$

Este método pode ser usado para medir o volume de praticamente qualquer compartimento do corpo desde que (1) o indicador se disperse igualmente por todo o compartimento, (2) o indicador se disperse somente pelo compartimento de interesse e (3) o indicador não seja metabolizado ou excretado. Várias substâncias podem ser usadas para medir o volume de cada um dos diferentes líquidos do corpo.

Determinação do Volume de Diferentes Compartimentos de Líquidos Corporais

Medição da Água Total do Corpo. A água radioativa (trítio, $^3\text{H}_2\text{O}$) ou a água pesada (deutério, $^2\text{H}_2\text{O}$) podem ser utilizadas para medir a quantidade total de água do corpo. Estas formas de água se misturam à água total do corpo poucas horas após terem sido injetadas no sangue, e o prin-

Tabela 25-3

Medida dos volumes dos líquidos corporais

Volume	Indicadores
Água corporal total	$^3\text{H}_2\text{O}$, $^2\text{H}_2\text{O}$, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na , ^{125}I -iotalamato, tiossulfato, inulina
Líquido intracelular	(Calculado da seguinte maneira: Água corporal total – Volume de líquido extracelular)
Volume plasmático	^{125}I -albumina, azul de Evans (T-1824)
Volume sanguíneo	Eritrócitos marcados com ^{51}Cr , ou calculado da seguinte maneira: Volume sanguíneo = Volume plasmático / (1 – hematócrito)
Líquido intersticial	(Calculado da seguinte maneira: Volume do líquido extracelular – Volume plasmático)

De Guyton AC, Hall JE: Human Physiology and Mechanisms of Disease, 6^{ed} ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997.

cípio da diluição pode ser usado para calcular a quantidade total de água no corpo (Tabela 25-3). Outra substância utilizada para medir o volume total de água no corpo é a *antipirina*, a qual é altamente lipossolúvel e pode rapidamente se difundir pelas membranas celulares e se distribuir uniformemente pelos compartimentos intracelulares e extracelulares.

Medição do Volume de Líquido Extracelular. O volume de líquido extracelular pode ser estimado usando-se qualquer uma das muitas substâncias que se dispersam no plasma e no líquido intersticial, porém que não seja permeável à membrana celular. Elas incluem sódio radioativo, cloreto radioativo, iotalamato radioativo, íon tiossulfato e inulina. Quando qualquer uma dessas substâncias é injetada no sangue, ocorre dispersão desta por quase completamente todo o líquido extracelular em um período de 30 a 60 minutos. Algumas dessas substâncias, entretanto, podem se difundir pelas células em pequenas quantidades como, por exemplo, o sódio radioativo. Por essa razão, fala-se frequentemente do *espaço do sódio* ou do *espaço da inulina*, em vez de chamar medição de volume extracelular real.

Cálculo do Volume Intracelular. O volume intracelular não pode ser medido diretamente. Porém, pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume intracelular} = \text{Água total do corpo} - \text{Volume extracelular}$$

Medição do Volume do Plasma. Para medir o volume do plasma, a substância a ser usada não deve prontamente penetrar através das membranas capilares, mas sim permanecer no sistema vascular após a injeção. Uma das substâncias mais comumente utilizadas para medir o volume do plasma é a albumina sérica marcada com o iodo radioativo (^{125}I -albumina). Ainda, corantes que rapidamente se ligam às proteínas do plasma, como por exemplo, o *corante azul de Evans* (também conhecido por *T-1824*), podem ser usados para medir o volume do plasma.

Cálculo do Volume de Líquido Intersticial. O volume de líquido intersticial não pode ser medido diretamente, mas pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume de líquido intersticial} = \text{Volume do líquido extracelular} - \text{Volume do plasma}$$

Medição do Volume Sanguíneo. Caso o volume do plasma tenha sido medido pelos métodos descritos anteriormente, o volume sanguíneo também pode ser calculado sabendo-se o valor do hemócrito (a função do volume sanguíneo total composto de células), usando-se a seguinte equação:

$$\text{Volume sanguíneo total} = \frac{\text{Volume plasmático}}{(1 - \text{Hematócrito})}$$

Por exemplo, se o volume do plasma é de 3 litros e o hemócrito é 0,40, o volume total sanguíneo poderia ser calculado da seguinte maneira

$$\frac{3 \text{ litros}}{(1 - 0,4)} = 5 \text{ litros}$$

Uma outra maneira de medir o volume sanguíneo é injetando hemácias marcadas com material radioativo na circulação. Após a dispersão das hemácias em toda a circulação, a radioatividade de uma amostra do sangue pode ser medida, e o volume total de sangue pode ser calculado usando-se o princípio da diluição. Geralmente, a substância utilizada para marcar as hemácias é o cromo radioativo (^{51}Cr), o qual se liga fortemente às hemácias.

Regulação da Troca de Líquidos e Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

Um problema freqüente no tratamento de pacientes seriamente doentes é a manutenção da composição adequada em um ou ambos os compartimento intracelular e extracelular. Como discutido no Capítulo 16 e mais adiante neste capítulo, as quantidades relativas de líquido extracelular distribuídas entre o plasma e os espaços intersticiais são determinadas principalmente pelo equilíbrio das forças hidrostáticas e coloidosmóticas através das membranas capilares.

A distribuição dos líquidos entre os compartimentos intracelular e extracelular, em contraste, é determinada principalmente pelo efeito osmótico de solutos menores — especialmente sódio, cloreto e outros eletrólitos — agindo através da membrana celular. A razão para isto é que as membranas celulares são altamente permeáveis à água, mas relativamente impermeáveis a íons menores que a água, tais como sódio e cloreto. Portanto, a água se move rapidamente através da membrana celular, de forma que o líquido intracelular permanece isotônico em relação ao líquido extracelular.

Na próxima seção, discutiremos as inter-relações entre os volumes dos líquidos intracelular e extracelular e os fatores osmóticos que podem causar movimento de líquidos entre estes dois compartimentos.

Princípios Básicos da Osmose e da Pressão Osmótica

O princípio básico da osmose e da pressão osmótica foi apresentado no Capítulo 4. Portanto, iremos revisar aqui

somente os aspectos mais importantes desses princípios conforme estes se apliquem à regulação do volume.

Osmose é a difusão líquida de água através de uma membrana seletivamente permeável, de uma região de maior concentração de água para uma outra região de menor concentração. Quando um soluto é adicionado à água pura, este reduz a concentração de água na mistura. Deste modo, quanto maior a concentração de soluto em uma solução, menor a concentração de água. Além disso, a água se difunde de uma região de baixa concentração de soluto (alta concentração de água) para uma região de alta concentração de soluto (baixa concentração de água).

Devido às membranas celulares serem relativamente impermeáveis para a maioria dos solutos, mas altamente permeáveis à água (*i. e.*, permeabilidade seletiva), sempre que existir uma maior concentração de soluto de um lado da membrana celular, a água se difunde pela membrana em direção ao lado de maior concentração de soluto. Desta maneira, se um soluto como, por exemplo, o cloreto de sódio for adicionado ao líquido extracelular, rapidamente ocorrerá difusão de água através da membrana celular, da célula para o líquido extracelular, até que a concentração de água em ambos os lados da membrana se igualem. Inversamente, se um soluto como o cloreto de sódio for removido do líquido extracelular, ocorrerá difusão de água do líquido extracelular através das membranas celulares e para as células. A taxa de difusão da água é conhecida como *taxa de osmose*.

Relação Entre Moles e Osmóis. Em razão de a concentração de água de uma solução depender no número de partículas de solutos na solução, o termo concentração é necessário para descrever a concentração total das partículas de soluto independente de sua exata composição. O número total de partículas em uma solução é medida em *osmóis*. Um osmol (osm) é igual a 1 mol (mol) ($6,02 \times 10^{23}$) de partículas de um soluto. Portanto, uma solução contendo 1 mol de glicose em cada litro tem a concentração de 1 osm/L. Caso uma molécula se dissocie em dois íons (formando duas partículas), como por exemplo, o cloreto de sódio que se ioniza e forma os íons sódio e cloreto, então uma solução contendo 1 mol/L terá uma concentração osmolar de 2 osm/L. Do mesmo modo, uma solução que contenha 1 mol de uma molécula que se dissocia em três íons, como o sulfato de sódio (Na_2SO_4), terá 3 osm/L. Portanto, o termo osmol refere-se ao número de partículas osmoticamente ativas em uma solução e não ao número de moléculas na solução, que se refere à concentração molar.

Em geral, o osmol é uma unidade muito grande para expressar a atividade osmótica de solutos nos líquidos corporais. O termo *miliosmol* (mOsm), o qual é igual a 1/1.000 osmol, é comumente utilizado.

Osmolalidade e Osmolaridade. A concentração osmolar de uma solução é chamada de *osmolalidade* quando a concentração é expressa em *osmóis por quilograma de água*; já essa concentração expressa em *osmóis por litro de solução* é conhecida por *osmolaridade*. Em soluções diluídas, como por exemplo, os líquidos corporais, estes dois termos podem ser utilizados quase que como sinônimos, porque suas diferenças são muito pequenas. Na maioria dos casos, é mais fácil de se expressar a quantidade de líquidos corporais em litros de líquido do que em quilogramas de água. Portanto, a maioria dos cálculos usados clinicamente e os cálculos expressos nos próximos capítulos é baseada muito mais na osmolaridade que na osmolalidade.

Pressão Osmótica. A osmose das moléculas de água através de uma membrana seletivamente permeável pode ser

impedida pela aplicação de uma pressão na direção oposta à da osmose. A quantidade precisa de pressão necessária para se prevenir a osmose é conhecida como *pressão osmótica*. A pressão osmótica, entretanto, é uma maneira indireta de medir a concentração de água e solutos em uma solução. Quanto maior a pressão osmótica de uma solução, menor a concentração de água e maior a concentração de solutos nesta solução.

Relação Entre Pressão Osmótica e Osmolaridade. A pressão osmótica de uma solução é diretamente proporcional à concentração de partículas osmoticamente ativas nesta solução. Deste modo, a pressão osmótica de uma solução é proporcional à sua osmolaridade, uma medida da concentração de partículas de soluto.

Expressada matematicamente, de acordo com lei de van't Hoff, a pressão osmótica (π) pode ser calculada como:

$$\pi = CRT$$

onde C é a concentração de soluto em osmóis por litro, R é a constante dos gases ideais, e T é a temperatura em kelvin ($273^\circ +$ valor da temperatura em $^\circ\text{C}$). Caso π seja expresso em milímetros de mercúrio (mmHg), a unidade de pressão comumente usada para líquidos biológicos e T a temperatura normal do corpo ($273^\circ + 37^\circ = 310^\circ$ kelvin), o valor de π calculado é de cerca de 19.300 mmHg para uma solução com uma concentração de 1 osm/L. Isto significa que para uma concentração de 1 mOsm/L, π é igual a 19,3 mmHg. Deste modo, para cada miliosmol de gradiente de concentração que atravessa a membrana celular, uma pressão osmótica de 19,3 mm Hg é exercida.

Cálculo da Osmolaridade e Pressão Osmótica de uma Solução. Utilizando-se a lei de van't Hoff, pode-se calcular a pressão osmótica potencial de uma solução, assumindo que a membrana celular é impermeável ao soluto. Por exemplo, a pressão osmótica de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% é calculada da seguinte forma: uma solução de cloreto de sódio a 0,9% significa que existe 0,9 grama de cloreto de sódio por 100 mililitros de solução, ou 9 g/L. Em razão de o peso molecular do cloreto de sódio ser 58,5 g/mol, a molaridade da solução é 9 g/L divididos por 58,5 g/mol, ou algo em torno de 0,154 mol/L. Devido a cada molécula de cloreto de sódio ser igual a 2 osmóis, a osmolaridade da solução é $0,154 \times 2$, ou 0,308 osm/L. Portanto, a osmolaridade desta solução é 308 mOsm/L. A pressão osmótica potencial desta solução seria $308 \text{ mOsm/L} \times 19,3 \text{ mm Hg/mOsm/L}$, ou 5.944 mmHg.

Este cálculo é somente uma aproximação, porque os íons cloreto e sódio não se comportam de maneira totalmente independente na solução por causa da atração interiônica existente entre eles. Podem-se corrigir estes desvios existentes ao se utilizar a lei de van't Hoff e o fator de correção conhecido por *coeficiente osmótico*. Para o cloreto de sódio, o coeficiente osmótico é em torno de 0,93. Logo, a osmolaridade real de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% é $308 \times 0,93$, ou algo em torno de 286 mOsm/L. Por razões práticas, os coeficientes osmóticos de diferentes solutos são algumas vezes ignorados ao se determinar a osmolaridade e a pressão osmótica de soluções fisiológicas.

Osmolaridade dos Líquidos Corporais. Retornando à Tabela 25-2, observe a osmolaridade aproximada de várias substâncias osmoticamente ativas no plasma, no líquido intersticial e no líquido intracelular. Observe que quase 80% da osmolaridade total do líquido intersticial e do plasma é devida aos íons sódio e cloreto, enquanto para o líquido intracelular, quase que metade da osmolaridade é devida aos íons potássio, e o restante é dividido entre as muitas outras substâncias intracelulares.

Conforme mostra a Tabela 25-2, a osmolaridade total de cada um dos três compartimentos está em torno de 300 mOsm/L, sendo a osmolaridade do plasma em torno de 1 mOsm/L maior que nos líquidos intersticial e intracelular. Essa pequena diferença entre a osmolaridade do plasma e do líquido intersticial é causada pelos efeitos osmóticos das proteínas do plasma, os quais mantêm uma pressão osmótica nos capilares em torno de 20 mmHg maior do que em nos espaços intersticiais adjacentes, conforme discutido no Capítulo 16.

Atividade Osmolar Corrigida dos Líquidos Corporais. Na parte inferior da Tabela 25-2 são mostradas as *atividades osmolares corrigidas* do plasma, do líquido intersticial e do líquido intracelular. A razão para estas correções é que os íons e moléculas na solução exercem atração ou repulsão interiônica e intermolecular, respectivamente. A atração pode causar uma discreta redução na atividade osmótica da substância dissolvida, e a repulsão, um discreto aumento nessa “atividade”.

Pressão Osmótica Total Exercida pelos Líquidos Corporais.

A Tabela 25-2 também mostra a pressão osmótica total em mmHg que seria exercida por cada um dos diferentes líquidos se estes fossem colocados em um dos lados de uma membrana celular, com água pura no outro lado. Observe que para o plasma essa pressão total está em torno de 5.443 mmHg, que é igual a 19,3 vezes a osmolaridade corrigida de 282 mOsm/L para o plasma.

Um Equilíbrio Osmótico É Mantido Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular

Altas pressões osmóticas podem ser desenvolvidas através da membrana celular com alterações relativamente pequenas na concentração de solutos do líquido extracelular. Como discutido anteriormente, para cada miliosmol no gradiente de concentração de um *solute impermeante* à membrana, 19,3 mmHg de pressão osmótica são aplicados à membrana celular. Caso a membrana celular seja exposta à água pura e a osmolaridade do líquido intracelular seja de 282 mOsm/L, a pressão osmótica potencial que pode se desenvolver de um lado a outro da membrana celular é maior que 5.400 mmHg. Isto demonstra a enorme força que pode mover a água através da membrana celular quando os líquidos intracelular e extracelular não estão em equilíbrio osmótico. Como resultado destas forças, alterações relativamente pequenas na concentração de

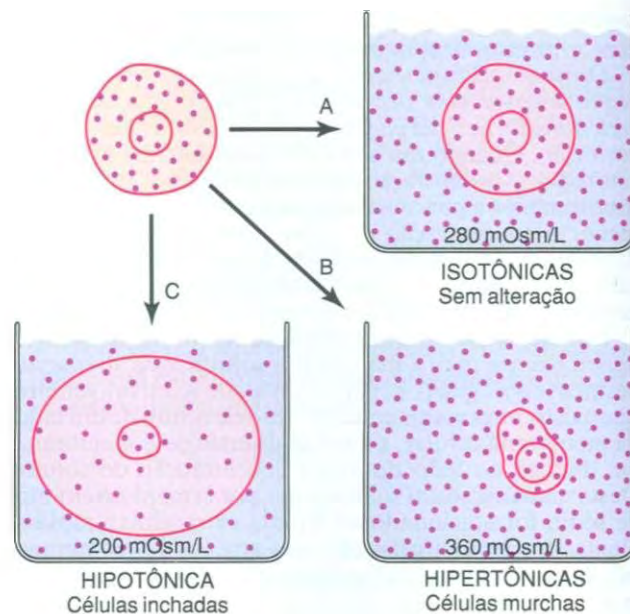


Figura 25-5

Efeitos de soluções isotônica (A), hipertônicas (B) e hipotônicas (C) sobre o volume das células.

solutos impermeantes do líquido extracelular podem causar grandes alterações no volume da célula.

Líquidos Isotônicos, Hipotônicos e Hipertônicos. O efeito de diferentes concentrações de solutos impermeantes do líquido extracelular no volume das células é mostrado na Figura 25-5. Caso células sejam colocadas numa solução de solutos impermeantes com uma osmolaridade de 282 mOsm/L, as células não terão seu volume alterado, pois as concentrações de água nos líquidos intracelular e extracelular são iguais e os solutos não podem entrar ou sair da célula. Tal solução é dita *isotônica* por não alterar o volume das células. Exemplos de soluções isotônicas incluem a solução de cloreto de sódio a 0,9% ou a solução de glicose a 5%. Estas soluções são importantes na medicina clínica porque elas podem ser infundidas no sangue sem risco de desfazer o equilíbrio osmótico entre os líquidos intracelulares e extracelulares.

Se a célula for colocada em uma solução *hipotônica*, com concentração de solutos impermeantes menor que 282 mOsm/L, água irá se difundir do líquido extracelular para a célula, causando inchamento; a água continuará a se difundir pela célula diluindo o líquido intracelular até que este se torne isotônico em relação ao extracelular. Caso o inchamento da célula ultrapasse a capacidade de distensão da membrana, esta se rompe. Soluções de cloreto de sódio com uma concentração menor do que 0,9% são hipotônicas.

Se a célula for colocada em uma solução *hipertônica*, que possui uma concentração maior de solutos impermeantes que o líquido intracelular, água irá sair da célula para o líquido extracelular, concentrando o líquido intracelular e diluindo o líquido extracelular. Nestes casos, a

célula irá encolher até que a osmolaridade do líquido intracelular se torne igual à do meio extracelular. As soluções de cloreto de sódio maiores do que 0,9% são hipertônicas.

Líquidos Isosmóticos, Hiperosmóticos e Hiposmóticos. Os termos isotônico, hipotônico e hipertônico referem-se àquelas soluções que causarão alterações no volume celular. A tonicidade de uma solução depende de sua concentração de solutos impermeantes. Entretanto, alguns solutos podem permear a membrana celular. Soluções com a mesma osmolaridade que a célula são ditas *isosmóticas*, a menos que algum soluto possa penetrar na membrana celular.

Os termos *hiperosmótico* e *hiposmótico* referem-se às soluções com maior e menor osmolaridade, respectivamente, em relação àquela do líquido extracelular normal, se os solutos não forem permeantes. Soluções com substâncias altamente permeantes como a uréia podem causar alterações transitórias no volume dos líquidos intracelular e extracelular, porém, dado tempo suficiente, as concentrações das duas substâncias finalmente tornam-se iguais nos dois compartimentos e apresentam pouco efeito sobre o volume intracelular sob condições de estado estacionário.

O Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intracelular e Extracelular é Rapidamente Atingido. A transferência de líquido através da membrana celular ocorre tão rapidamente que qualquer diferença de osmolaridade entre estes dois compartimentos é geralmente corrigida em segundos ou, no máximo, em minutos. Este movimento rápido da água através da membrana não significa que um equilíbrio completo seja atingido entre os compartimentos intracelular e extracelular de todo o corpo neste curto período. Isto porque o líquido geralmente entra no corpo pelo tubo digestivo e deve ser transportado pelo sangue para todos os tecidos antes que o equilíbrio osmótico completo possa ocorrer. Geralmente são necessários cerca de 30 minutos para que seja alcançado o equilíbrio osmótico em todo o corpo depois de se ingerir água.

Volume e Osmolalidade dos Líquidos Extracelular e Intracelular em Estados Anormais

Alguns fatores que podem causar alteração considerável nos volumes dos líquidos extracelular e intracelular são: a ingestão de água, a desidratação, a infusão intravenosa de diferentes tipos de soluções, a perda de grandes quantidades de líquido pelo trato gastrointestinal e a perda de quantidades anormais de líquidos através do suor ou dos rins.

Podem-se calcular as alterações nos volumes dos líquidos intracelular e extracelular e o tipo de terapia que deve ser instituída se os seguintes princípios básicos forem considerados:

1. *A água move-se rapidamente de um lado ao outro da membrana celular;* portanto, as osmolaridades dos

líquidos intracelular e extracelular permanecem exatamente iguais entre si, exceto por poucos minutos após alterações na osmolaridade de um dos compartimentos.

2. *As membranas celulares são quase completamente impermeáveis a muitos solutos;* portanto, o número de osmóis do líquido extracelular e intracelular geralmente permanece constante salvo casos em que solutos são adicionados ou retirados do compartimento extracelular.

Considerando estes princípios básicos, podemos analisar os efeitos de diferentes condições nos volumes e osmolaridades dos líquidos intracelular e extracelular.

Efeito da Adição de Solução Salina ao Líquido Extracelular

Se uma solução salina *isotônica* for adicionada ao compartimento de líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular não se altera; por essa razão, não ocorre osmose através das membranas celulares e o único efeito é o aumento no volume do líquido extracelular (Fig. 25-6A).

Se uma solução *hipertônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade extracelular aumenta e causa osmose de água das células para o compartimento extracelular (Fig. 25-6B). Ainda, quase todo o cloreto de sódio adicionado permanece no compartimento extracelular, e a difusão de líquido das células para o espaço extracelular para alcançar o equilíbrio osmótico. O efeito real é um aumento no volume extracelular (maior do que o volume de líquido adicionado), uma redução no volume intracelular, e um aumento na osmolaridade de ambos os compartimentos.

Se uma solução *hipotônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular diminui e parte da água extracelular se difunde por osmose para as células até que os compartimentos intracelular e extracelular tenham a mesma osmolaridade (Fig. 25-6C). Ambos os volumes intracelular e extracelular aumentam quando se adiciona um líquido hipotônico, embora o volume intracelular aumente em maior extensão.

Cálculo de Deslocamento de Líquido e das Osmolaridades Após Infusão de Salina Hipertônica. Podemos calcular os efeitos sequenciais da infusão de soluções diferentes nos volumes dos líquidos extracelular e intracelular e nas suas osmolaridades. Por exemplo, se 2 litros de uma solução hipertônica de cloreto de sódio a 3,0% forem infundidos em um paciente de 70 quilos, cuja osmolaridade inicial do plasma é de 280 mOsm/L, qual poderia ser o volume dos líquidos extracelular e intracelular e as respectivas osmolaridades após o equilíbrio osmótico ser atingido?

O primeiro passo é calcular as condições iniciais, incluindo o volume, a concentração e o total de miliosmóis em cada compartimento. Assumindo-se que o volume do líquido extracelular é 20% do peso corporal e o volume do líquido intracelular é de 40% do peso corporal, os seguintes volumes e concentrações podem ser calculados.

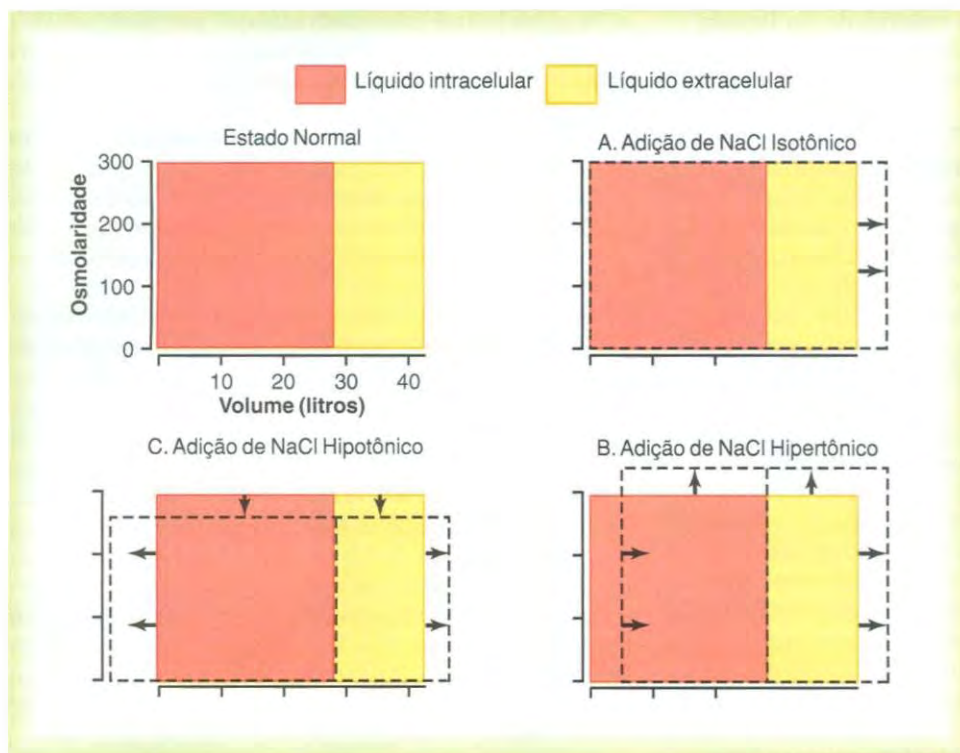


Figura 25-6

Efeito da adição de soluções isotônicas, hipertônicas e hipotônicas ao líquido extracelular após o equilíbrio osmótico ser atingido. O estado normal é indicado pelas linhas sólidas, e as alterações do normal são mostradas pelas linhas tracejadas. O volume dos líquidos dos compartimentos intracelular e extracelular é mostrada na abscissa de cada diagrama, e a osmolaridade destes compartimentos são mostradas nas ordenadas.

Passo 1. Condições Iniciais

	Volume (Litros)	Concentração (mOsm/L)	Total (mOsm/L)
Líquido extracelular	14	280	3.920
Líquido intracelular	28	280	7.840
Total de líquido corporal	42	280	11.760

Calcula-se então o total de miliosmóis adicionados ao líquido extracelular em 2 litros de cloreto de sódio a 3,0%. Uma solução a 3,0% significa que existe 3,0 g/100 mL, ou 30 gramas de cloreto de sódio por litro. Como o peso molecular do cloreto de sódio é 58,5 g/mol, essa solução tem cerca de 0,513 mol de cloreto de sódio por litro de solução. Para 2 litros de solução, tem-se 1,026 mol de cloreto de sódio. Em 1 mol de cloreto de sódio temos quase 2 osmóis (o cloreto de sódio possui duas partículas osmoticamente ativas por mol) portanto, o efeito real da adição de 2 litros desta solução é a adição de 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio ao líquido extracelular.

No passo 2, calcularemos o efeito instantâneo de se adicionar 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio em um volume de 2 litros, ao líquido extracelular. Não ocorrerá nenhuma alteração na concentração ou no volume do líquido intracelular, e não haverá equilíbrio osmótico. No líquido extracelular, entretanto, haverá um adicional de 2.051 miliosmóis no soluto total, perfazendo um total de 5.971 miliosmóis. Em virtude de o compartimento extracelular ter agora 16 litros de volume, a concentração pode ser calculada através da divisão 5.971 miliosmóis por 16 litros, o que aumenta a concentração de miliosmóis para 373 mOsm/L. Desta maneira, os novos valores são os seguintes.

Passo 2. Efeito Instantâneo de Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0%

	Volume (Litros)	Concentração (mOsm/L)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	16	373	5.971
Líquido intracelular	28	280	7.840
Total de líquido corporal	44	Sem equilíbrio	13.811

No terceiro passo, calculamos os volumes e as concentrações que poderíamos ter após o equilíbrio osmótico ser atingido em poucos minutos. Neste caso, as concentrações nos compartimentos dos líquidos intracelular e extracelular são iguais e podem ser calculadas através da divisão do total de miliosmóis do corpo, 13.811, pelo volume total, que agora é de 44 litros. Isto resulta numa concentração de 313,9 mOsm/L. Portanto, todos os compartimentos de líquido corporal possuirão esta mesma concentração após o equilíbrio osmótico. Assumindo-se que soluto ou água não tenham sido perdidos pelo corpo e que não houve movimento de cloreto de sódio para fora ou para dentro das células, pode-se então calcular o volume dos compartimentos intracelular e extracelular. O volume do líquido intracelular é calculado dividindo-se o total de miliosmóis no líquido intracelular (7.840) pela concentração (313,9 mOsm/L), resultando num volume de 24,98 litros. O volume de líquido extracelular é calculado através da divisão do total de miliosmóis no líquido extracelular (5.971) pela concentração (313,9 mOsm/L), o que resulta no volume de 19,02 litros. Novamente, estes cálculos são baseados na hipótese de que o cloreto de sódio adicionado ao líquido extracelular permanece nesse compartimento, não se movendo para dentro das células.

Passo 3. Efeito da Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0% Após o Equilíbrio Osmótico

	Volume (Litros)	Concentração (mOsm/L)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	19,02	313,9	5.971
Líquido intracelular	24,98	313,9	7.840
Total de líquido corporal	44,0	313,9	13.811

Assim, pode-se perceber que a adição de 2 litros de solução hipertônica de cloreto de sódio causa um aumento de mais de 5 litros no volume do líquido extracelular, enquanto diminui o volume do líquido intracelular em mais de 3 litros.

Este método para se calcular as alterações nos volume dos líquidos intracelular e extracelular e nas osmolaridades pode ser aplicado praticamente a qualquer problema clínico de regulação no volume dos líquidos. O leitor deve conhecer bastante tais cálculos porque uma compreensão dos aspectos matemáticos do equilíbrio osmótico entre os compartimentos dos líquidos intracelular e extracelular é fundamental para o entendimento de quase todas as anormalidades dos líquidos corporais e seus tratamentos.

Glicose e Outras Soluções Administradas Com Objetivo Nutricional

Muitos tipos de soluções são administradas por via intravenosa para proporcionar nutrição a pessoas que não podem de outra maneira obter quantidades adequadas de nutrientes. As soluções de glicose são amplamente utilizadas, e as soluções de aminoácidos e de gordura homogeneizada são utilizadas em menor escala. Quando estas soluções são administradas, suas concentrações de substâncias osmoticamente ativas são em geral ajustadas aproximadamente à isotonicidade, ou são infundidas lentamente para que não perturbem consideravelmente o equilíbrio osmótico dos líquidos corporais. Depois que a glicose ou outros nutrientes são metabolizados, um excesso de água ainda permanece, principalmente se for ingerido líquido adicional. Normalmente, os rins excretam isto na forma de urina muito diluída. O resultado real, portanto, é a adição de apenas nutrientes ao corpo.

Anormalidades Clínicas na Regulação do Volume dos Líquidos: Hiponatremia e Hipernatremia

A principal medida rapidamente disponível ao médico para uma avaliação do *status* do líquido do paciente é a concentração de sódio no plasma. A osmolaridade do plasma não é rotineiramente medida, mas em razão de o sódio e de seus ânions associados (principalmente o cloreto) contabilizarem mais de 90% do soluto do líquido extracelular, a concentração de sódio no plasma é um indicador razoável da osmolaridade do plasma sob várias condições. Quando a concentração de sódio no plasma é reduzida a mais do que alguns miliequivalentes abaixo do normal (cerca de 142 mEq/L), o indivíduo tem *hiponatremia*. Quando a concentração de sódio no plasma está alta, acima do normal, o indivíduo tem *hipernatremia*.

Causas de Hiponatremia: Excesso de Água ou Perda de Sódio

Uma redução na concentração de sódio plasmática pode ser resultado da perda de cloreto de sódio do líquido extracelular ou da adição excessiva de água ao líquido extracelular (Tabela 25-4). Uma perda primária de cloreto de sódio geralmente resulta em *desidratação hiposmótica* e é associada à redução do volume do líquido extracelular. As condições que podem causar hiponatremia pela perda do cloreto de sódio incluem a *diarréia* e o *vômito*. O uso *excessivo de diuréticos* que inibem a reabsorção de sódio nos túbulos renais e certos tipos de doenças renais em que ocorre excreção excessiva de sódio podem causar graus moderados de hiponatremia. Por fim, a *doença de Addison*, que causa uma diminuição da secreção de aldosterona e assim diminui a reabsorção tubular renal de sódio, pode causar um grau moderado de hiponatremia.

A hiponatremia também pode ser associada à retenção excessiva de água, a qual dilui o sódio do líquido extracelular, condição referida como *hiperidratação hiposmótica*. Por exemplo, a *secreção excessiva de hormônio antidiurético*, o qual faz com que os túbulos renais reabsorvam mais água, pode levar à hiponatremia e hiperidratação.

Tabela 25-4

Anormalidades na Regulação do Volume dos Líquidos Corporais: Hiponatremia e Hipernatremia

Anormalidade	Causa	Concentração Plasmática de Na ⁺	Volume de Líquido Extracelular	Volume de Líquido Intracelular
Desidratação hiposmótica	Insuficiência adrenal; uso abusivo de diuréticos	↓	↓	↑
Hiperidratação hiposmótica	Excesso de ADH; tumor broncogênico	↓	↑	↑
Desidratação hiperosmótica	Diabetes insípido; sudorese excessiva	↑	↓	↓
Hiperidratação hiperosmótica	Síndrome de Cushing; aldosteronismo primário	↑	↑	↓

ADH, hormônio antidiurético.

Causas de Hipernatremia: Perda de Água ou Excesso de Sódio

Um aumento na concentração de sódio no plasma, o qual causa também aumento na osmolaridade, pode ser devido tanto à perda de água do líquido extracelular, que concentra íons sódio, ou a um excesso de sódio no líquido extracelular. Quando existe uma perda primária de água do líquido extracelular, isto resulta em *desidratação hiperosmótica*. Esta condição pode decorrer de uma deficiência na secreção do hormônio antidiurético, o qual é necessário para que os rins conservem a água no corpo. Como resultado de baixos níveis de hormônio antidiurético, os rins excretam grandes quantidades de urina diluída (um distúrbio conhecido como *diabetes insípido*), causando desidratação e aumento na concentração do cloreto de sódio no líquido extracelular. Em certos tipos de doenças renais, os rins não respondem ao hormônio antidiurético, causando também um tipo de *diabetes insípido nefrogênico*. A causa mais comum da hipernatremia associada à redução do volume do líquido extracelular é a *desidratação* causada pelo menor ganho que perda de água pelo corpo, o que pode ocorrer com o suor durante exercícios pesados e prolongados.

A hipernatremia pode também ocorrer como resultado de adição excessiva de cloreto de sódio ao líquido extracelular. Isto geralmente resulta em uma *hiperidratação hiperosmótica* porque o excesso de cloreto de sódio extracelular é geralmente associado a no mínimo algum grau de retenção de água pelos rins. Por exemplo, a *secreção excessiva de aldosterona, que retém sódio*, pode causar discreto grau de hipernatremia e hiperidratação. A razão pela qual a hipernatremia não é tão grave, é que o aumento da secreção de aldosterona faz com que os rins reabsorvam grandes quantidades de água assim como de sódio.

Portanto, após observadas as anormalidades da concentração de sódio plasmática e antes de se instituir uma terapia adequada, devemos considerar a causa do distúrbio na concentração plasmática de sódio: se perda ou ganho primário de sódio, ou perda ou ganho primário de água.

Edema: Excesso de Líquido nos Tecidos

O edema refere-se à presença de excesso de líquido nos tecidos do corpo. Na maioria das vezes, o edema ocorre no compartimento de líquido extracelular, mas também pode envolver o líquido intracelular.

Edema Intracelular

Duas condições são especialmente propensas a causar o edema intracelular: (1) depressão do sistema metabólico dos tecidos, e (2) falta de nutrição adequada às células. Por exemplo, quando o fluxo sanguíneo para um determinado tecido é reduzido, a distribuição de oxigênio e de nutrientes também é reduzida. Caso o fluxo sanguíneo se torne muito baixo para manter o metabolismo normal do tecido, as bombas iônicas da membrana celular têm sua atividade comprometida. Quando isto ocorre, os íons

sódio, que normalmente vazam para o interior da célula, não são bombeados a contento para o meio extracelular, e o excesso de íons sódio no meio intracelular causa osmose para dentro da célula. Algumas vezes isto pode aumentar o volume intracelular de uma determinada área do tecido — até mesmo em uma perna isquêmica inteira, por exemplo, — de duas a três vezes o tamanho normal. Quando isto ocorre, é geralmente um prelúdio da morte do tecido.

O edema intracelular pode também decorrer de um processo inflamatório nos tecidos. A inflamação geralmente aumenta a permeabilidade da membrana celular, permitindo assim que o sódio e outros íons se difundam para o interior da célula, com uma subsequente osmose para essas células.

Edema Extracelular

O edema no líquido extracelular ocorre quando existe um excesso de líquido nos espaços extracelulares. Geralmente existem duas causas para o edema extracelular: (1) vazamento anormal de líquido plasmático para os espaços intersticiais através dos capilares, e (2) falha do sistema linfático em retornar líquido do interstício para o sangue. A causa clinicamente mais comum para o acúmulo de líquido no espaço intersticial é a filtração excessiva do líquido capilar.

Fatores Que Podem Aumentar a Filtração Capilar

Para entender as causas da filtração capilar excessiva, é interessante revisar os determinantes da filtração capilar já discutidos no Capítulo 16. Matematicamente, a taxa de filtração capilar pode ser expressa como:

$$\text{Filtração} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if}),$$

onde, K_f é o coeficiente de filtração capilar (o produto da permeabilidade pela superfície capilar), P_c é a pressão hidrostática dos capilares, P_{if} é a pressão hidrostática do líquido intersticial, π_c é a pressão coloidosmótica do plasma capilar, e π_{if} é a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. A partir desta equação, pode-se observar *que qualquer uma destas alterações pode aumentar a velocidade da filtração capilar*:

- Aumento do coeficiente de filtração capilar.
- Aumento da pressão hidrostática capilar.
- Redução da pressão coloidosmótica do plasma.

O Bloqueio Linfático Causa Edema

Quando ocorre um bloqueio linfático, o edema pode tornar-se grave, pois as proteínas do plasma que vazam para o interstício não são removidas para a circulação. O aumento na concentração de proteínas do interstício aumenta a pressão coloidosmótica do líquido intersticial, e ainda mais líquido é filtrado dos capilares.

O bloqueio do fluxo linfático pode ser especialmente grave quando há infecções nos linfonodos, o que ocorre com a infecção causada pela *filária nematódea*. O bloqueio dos vasos linfáticos pode ocorrer em certos tipos de câncer ou após cirurgia na qual os vasos linfáticos são removidos ou obstruídos. Por exemplo, um grande número

de vasos linfáticos é removido durante uma mastectomia completa, impedindo a remoção de líquidos das áreas da mama e braços, causando edema dos espaços teciduais. Alguns vasos linfáticos eventualmente se regeneram após este tipo de cirurgia, de forma que o edema intersticial geralmente é temporário.

Resumo das Causas de Edema Extracelular

Um grande número de condições pode causar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais através de vazamentos anormais do líquido dos capilares ou pela incapacidade dos linfáticos em retornar o líquido do interstício de volta para a circulação. Encontra-se a seguir uma lista parcial das condições que podem causar edema extracelular através destes dois tipos de anormalidades:

- I. Aumento da pressão capilar
 - A. Retenção excessiva de sal e água pelos rins
 1. Insuficiência aguda ou crônica dos rins
 2. Excesso de mineralocorticoide
 - B. Pressão venosa alta e constrição venosa
 1. Insuficiência cardíaca
 2. Obstrução venosa
 3. Bombeamento venoso insuficiente
 - (a) Paralisia nos músculos
 - (b) Imobilização de partes do corpo
 - (c) Insuficiência das válvulas venosas
 - C. Redução da resistência arteriolar
 1. Aquecimento excessivo do corpo
 2. Insuficiência do sistema nervoso simpático
 3. Drogas vasodilatadoras
- II. Redução das proteínas plasmáticas
 - A. Perda de proteína pela urina (síndrome nefrótica)
 - B. Perda de proteína de áreas desnudadas da pele
 1. Queimaduras
 2. Ferimentos
 - C. Insuficiência na síntese protéica
 1. Doença hepática (p. ex., cirrose)
 2. Desnutrição protéica ou calórica grave
- III. Aumento da permeabilidade capilar
 - A. Reações imunes que causam liberação de histamina ou outros produtos imunes
 - B. Toxinas
 - C. Infecções bacterianas
 - D. Deficiência de vitamina, especialmente de vitamina C
 - E. Isquemia prolongada
 - F. Queimaduras
- IV. Bloqueio do retorno linfático
 - A. Câncer
 - B. Infecções (p. ex., filária nematódea)
 - C. Cirurgia
 - D. Ausência congênita ou anormalidades dos vasos linfáticos

Edema Causado por Insuficiência Cardíaca. Uma das mais graves e comuns causas de edema é a insuficiência cardíaca. Nessa doença, o coração bombeia o sangue das veias para as artérias com deficiência; isto aumenta a pressão venosa e a pressão capilar, causando um aumento da filtração capilar. Além disso, a pressão arterial tende a cair, causando uma redução da filtração e conseqüentemente da excreção de sal e água pelos rins, o que aumenta o

volume sanguíneo e ainda aumenta a pressão hidrostática capilar, o que causa mais edema. Adicionalmente, um fluxo sanguíneo reduzido para os rins estimula a secreção de renina que leva a um aumento da formação da angiotensina II e da secreção de aldosterona, as quais causam retenção adicional de sal e água pelos rins. Desta maneira, na insuficiência cardíaca não tratada, todos estes fatores em conjunto causam um grave e generalizado edema extracelular.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, porém sem alterações significativas do lado direito, o sangue é normalmente bombeado para os pulmões pelo lado direito do coração, mas não flui facilmente das veias pulmonares de volta ao coração pelo lado esquerdo, por causa da insuficiência esquerda. Conseqüentemente, toda pressão vascular pulmonar, incluindo a capilar, aumenta muito acima do normal, causando edema pulmonar grave. Quando não tratado, o acúmulo de líquido nos pulmões pode rapidamente progredir, levando à morte do indivíduo em poucas horas.

Edema Causado pela Redução na Excreção Renal de Sal e Água. Como discutido anteriormente, a maior parte do cloreto de sódio adicionado ao sangue permanece no compartimento extracelular, e somente uma pequena quantidade entra nas células. Portanto, nas doenças renais que comprometem a excreção urinária de sal e água, grande parte do cloreto de sódio e água é retida no líquido extracelular. A maior parte do sal e da água vaza do sangue para os espaços intersticiais e uma pequena parte permanece no sangue. O efeito principal disto é causar (1) um grande aumento do volume do líquido intersticial (edema extracelular) e (2) hipertensão em razão do aumento do volume sanguíneo, conforme explicado no Capítulo 19. Como um exemplo, uma criança que desenvolve glomerulonefrite aguda, na qual os glomérulos renais são lesados pela inflamação e assim não filtram quantidades adequadas de líquido, também desenvolve edema grave no líquido extracelular por todo o corpo; juntamente com o edema, esta criança desenvolve hipertensão grave.

Edema Causado pela Redução das Proteínas Plasmáticas. A redução na concentração das proteínas plasmáticas pode decorrer tanto da insuficiência na produção de quantidades normais de proteínas como do vazamento dessas proteínas do plasma para o interstício. A diminuição das concentrações plasmáticas de proteínas diminui a pressão coloidosmótica do plasma e aumenta a filtração capilar, levando a um edema extracelular.

A perda de proteínas pela urina é uma das principais causas de redução na concentração plasmática de proteínas. Isso acontece em certos tipos de doenças renais, uma condição conhecida como *síndrome nefrótica*. Muitos tipos de doenças renais podem danificar as membranas dos glomérulos renais, fazendo com que as membranas tornem-se permeáveis às proteínas do plasma e geralmente permitindo que grandes quantidades destas proteínas passem para a urina. Quando esta perda excede a capacidade do corpo em sintetizar proteínas, ocorre a redução da concentração de proteínas plasmáticas, podendo levar a um edema generalizado grave quando a concentração de proteína cai abaixo de 2,5 g/100 mL de plasma.

A *cirrose do fígado* é outra condição que causa a redução da concentração das proteínas do plasma. A cirrose é o desenvolvimento de grandes quantidades de tecido fibroso entre as células parenquimatosas do fígado. Isso resulta numa produção insuficiente de proteínas do plasma, ocasionando redução da pressão coloidosmótica do plasma e edema generalizado.

A fibrose do fígado (cirrose) algumas vezes comprime os vasos de drenagem do sistema porta hepático, uma vez que eles passam pelo fígado antes de chegar à circulação geral. O bloqueio dessa veia porta que drena o sangue do intestino aumenta a pressão hidrostática capilar gastrointestinal e assim também a filtração de líquido do plasma para áreas intra-abdominais. Os efeitos combinados da redução na concentração de proteínas plasmáticas e da alta pressão no sistema porta hepático e nos capilares causam transudação de grandes quantidades de líquido e de proteínas para a cavidade peritoneal, uma condição conhecida por *ascite*.

Fatores de Segurança que Normalmente Previnem o Edema

Mesmo que muitos distúrbios possam causar edema, geralmente as anormalidades devem ser muito graves para que um edema importante se desenvolva. A razão para isto é a existência de três fatores de segurança que evitam acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais: (1) baixa complacência do interstício quando a pressão intersticial for negativa, (2) a habilidade de o fluxo linfático aumentar de 10 a 50 vezes o normal, e (3) a diluição das proteínas do líquido intersticial quando a filtração capilar aumenta, o que causa redução da pressão coloidsmótica do líquido intersticial.

Fator de Segurança Causado pela Baixa Complacência do Interstício em um Valor Negativo de Pressão

No Capítulo 16, observamos que a pressão hidrostática do líquido intersticial na maior parte dos tecidos subcutâneos frouxos do corpo é um pouco menor do que a pressão atmosférica, em média cerca de -3 mm Hg. Esta leve sucção dos tecidos ajuda a mantê-los relativamente compactos. A Figura 25-7 mostra a relação aproximada entre os diferentes níveis de pressão do líquido intersticial e o volume do líquido intersticial, extrapolando o estudo em animais para humanos. Observe na Figura 25-7 que quando a pressão do interstício é negativa, menores alterações no volume do líquido intersticial são associadas a grandes alterações na pressão hidrostática do líquido intersticial. Portanto, para valores negativos de pressão, a *complacência* do tecido, definida como a alteração no volume por unidade de pressão, é baixa.

Como a baixa complacência dos tecidos nos valores negativos de pressão age como um fator de segurança contra o edema? Para responder a esta questão, devemos considerar os determinantes da filtração capilar discutidos anteriormente. O aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial se opõe à filtração capilar. Por essa razão, quando a pressão hidrostática do líquido intersticial é negativa, um pequeno aumento no volume do líquido intersticial causa um aumento relativamente grande na pressão hidrostática do líquido intersticial, opondo-se à filtração capilar de líquido para os tecidos.

Em razão de a pressão hidrostática normal do líquido intersticial ser de -3 mmHg, a pressão hidrostática intersticial deve aumentar cerca de 3 mmHg antes que grandes quantidades de líquido comecem a se acumular nos tecidos. Por conseguinte, o fator de segurança contra o edema é uma alteração da pressão do líquido intersticial de 3 mmHg.

Uma vez que a pressão do líquido intersticial aumente acima de 0 mmHg, a complacência dos tecidos aumentam expressivamente, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem nos tecidos com relativamente pouca alteração na pressão hidrostática intersticial. Deste modo, a uma pressão positiva no tecido, o fator de segurança contra o edema é perdido em razão do grande aumento na complacência.

A Importância do Gel Intersticial em Prevenir Acúmulo de Líquido no Interstício.

Observe na Figura 25-7 que em tecidos normais com pressão negativa do líquido intersticial, praticamente todos os líquidos do interstício estão na forma de gel. Ou seja, o líquido está confinado a uma rede proteoglicana, de forma que não existe espaço de líquido "livre" maior do que poucos centésimos de micrômetro de diâmetro. O gel impede o líquido de *fluir* facilmente pelo tecido em função dos trilhões de filamentos proteoglicanos. Também, quando a pressão do líquido intersticial cai para valores muito negativos, o gel não é retraído porque as redes dos filamentos proteoglicanos oferecem resistência elástica à compressão. Em faixas de pressão negativa do interstício, o volume do líquido intersticial pouco se altera, independentemente de o grau de sucção ser apenas poucos milímetros de mercúrio ou de 10 a 20 mmHg de pressão negativa. Em outras palavras, a complacência do tecido é muito baixa no valor negativo de pressão.

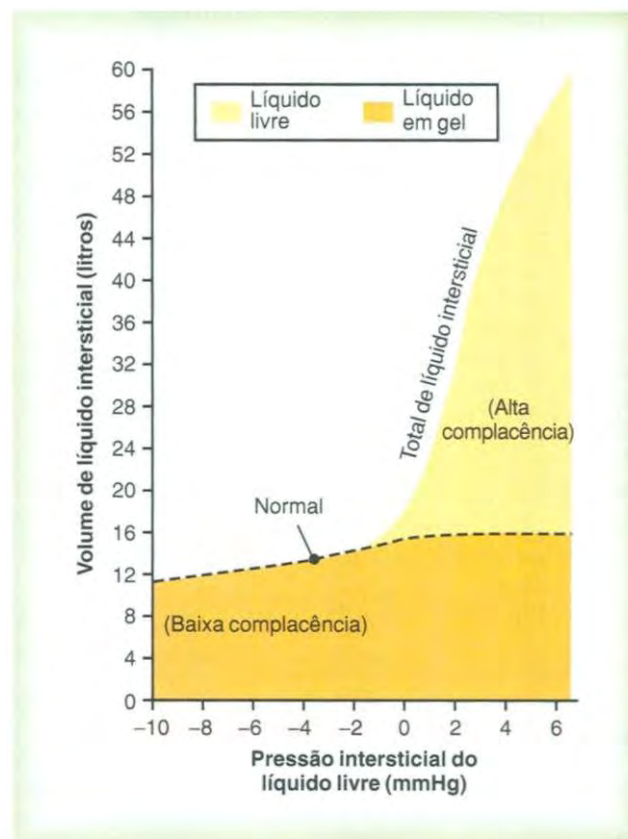


Figura 25-7

Relação entre a pressão hidrostática e o volume do líquido intersticial, incluindo volume total, volume de líquido livre e volume de líquido em gel, para tecidos frouxos como a pele. Observe que uma quantidade significativa de líquido livre ocorre somente quando a pressão do líquido intersticial se torna positiva. (Modificada de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Ver* 51:527, 1971.)

Em contraste, quando a pressão do líquido intersticial aumenta para valores positivos de pressão, existe um tremendo acúmulo de *líquido livre* nos tecidos. Neste valor de pressão, os tecidos são complacentes, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem com relativamente pequenos aumentos da pressão hidrostática do líquido intersticial. Grande parte deste líquido que se acumula é “líquido livre”. Assim, o líquido pode fluir livremente pelo espaço intersticial, por não mais estar na forma de gel. Quando isto ocorre, o edema é conhecido como *edema depressível*, porque se pode pressionar o dedo contra a área edemaciada e empurrar o líquido para fora da área. Quando o dedo é retirado, uma depressão é deixada na pele por poucos segundos até que o líquido volte a ocupar o local comprimido. Este tipo de edema é distinto do *edema não-depressível*, o qual ocorre quando as células incham em vez do interstício, ou quando o líquido no interstício torna-se coagulado pelo fibrinogênio de forma que não pode se mover livremente por entre os espaços no tecido.

Importância dos Filamentos Proteoglicanos como um “Espaceador” das Células e na Prevenção de Fluxo Rápido de Líquido nos Tecidos. Os filamentos proteoglicanos, juntamente com as fibras colágenas maiores, agem nos espaços intersticiais como um “espaceador” entre as células. Os nutrientes e os íons não se difundem prontamente através das membranas celulares; portanto, sem o espaço adequado entre as células, estes nutrientes, eletrólitos e resíduos celulares não poderiam ser rapidamente trocados entre capilares sanguíneos e células localizadas à distância um do outro.

Os filamentos proteoglicanos também impedem o líquido de fluir facilmente através dos espaços teciduais. Sem esses filamentos, o simples ato de um indivíduo levantar-se causaria um grande fluxo de líquido intersticial da parte superior para a parte inferior do corpo. Quando muito líquido se acumula nos interstícios, como ocorre no edema, este líquido extra cria largos canais que permitem que o líquido flua rapidamente através do interstício. Logo, quando um edema grave ocorre nas pernas, o líquido do edema geralmente pode ser reduzido simplesmente elevando-se as pernas acima do corpo.

Ainda que não haja *fluxo* fácil de líquido pelos tecidos na presença dos filamentos proteoglicanos compactados, diferentes substâncias do líquido podem se *difundir* pelos tecidos ao menos 95% mais facilmente do que elas normalmente se difundiriam sem os proteoglicanos. Por conseguinte, a difusão usual dos nutrientes para as células e a remoção do resíduo produzido pelas células não são comprometidas pelos filamentos proteoglicanos do interstício.

Aumento do Fluxo Linfático como um Fator de Segurança Contra o Edema

A principal função do sistema linfático é retornar para a circulação o líquido e as proteínas filtradas dos capilares para o interstício. Sem este retorno contínuo das proteínas filtradas e do líquido para a circulação, o volume do plasma sanguíneo seria rapidamente depletado, e ocorreria o edema intersticial.

Os linfáticos agem como um fator de segurança contra o edema, pois o fluxo linfático pode aumentar de 10 a 50 vezes quando há acúmulo de líquido nos tecidos. Isto permite que os linfáticos retirem grandes quantidades de líquido e proteínas do interstício para a circulação em resposta ao aumento da filtração capilar, evitando que a

pressão intersticial aumente para valores positivos. O fator de segurança causado pelo aumento do fluxo linfático foi calculado como sendo em torno de 7 mmHg.

“Lavagem” das Proteínas do Líquido Intersticial como um Fator de Segurança Contra o Edema

Quando a quantidade de líquido filtrado para o interstício aumenta, a pressão do líquido intersticial também se eleva, causando aumento do fluxo linfático. Na maioria dos tecidos, a concentração de proteínas do interstício diminui devido a uma maior quantidade de proteínas que os linfáticos transportam em relação à capacidade de filtração capilar; a razão para isto é que os capilares são relativamente impermeáveis às proteínas, quando comparados aos vasos linfáticos. Por conseguinte, as proteínas são “lavadas” do líquido intersticial conforme o fluxo linfático aumenta.

A diminuição da quantidade de proteínas intersticiais leva à diminuição da força líquida de filtração capilar pela diminuição da pressão coloidosmótica intersticial, evitando o acúmulo de líquido intersticial. O fator de segurança para este efeito foi calculado como sendo em torno de 7 mmHg.

Resumo dos Fatores de Proteção Que Previnem o Edema

Colocando juntos os fatores de segurança contra o edema, encontramos o seguinte:

1. O fator de segurança devido à baixa complacência do tecido em um valor negativo de pressão intersticial é em torno de 3 mmHg.
2. O fator de segurança devido ao aumento do fluxo linfático é em torno de 7 mmHg.
3. O fator de segurança causado pela “lavagem” de proteínas dos espaços intersticiais é em torno de 7 mmHg.

Logo, o fator de segurança total contra o edema é em torno de 17 mmHg. Isto significa que a pressão capilar no tecido periférico pode teoricamente aumentar a 17 mmHg ou aproximadamente o dobro do valor normal, antes que um edema acentuado ocorra.

Líquidos nos “Espaços em Potencial” do Corpo

Talvez a melhor maneira de descrever o “espaço em potencial” é listando alguns exemplos: cavidade pleural, cavidade pericárdica, cavidade peritoneal e cavidades sinoviais, incluindo as cavidades das articulações e as bolsas. Na prática, quase todos os espaços em potencial possuem superfícies que quase tocam umas nas outras, com apenas uma fina camada de líquido entre elas, e as superfícies deslizam umas sobre as outras. Para facilitar o deslizamento, um líquido viscoso protéico lubrifica as superfícies.

O Líquido É Trocado Entre os Capilares e os Espaços em Potencial. A membrana da superfície do espaço em potencial geralmente não oferece resistência significativa à passagem de líquidos, eletrólitos, ou até mesmo das proteínas, podendo estas substâncias moverem-se com relativa facilidade em ambos os sentidos entre o espaço e o líquido intersticial no tecido circundante. Portanto, cada espaço em

potencial é na realidade um grande espaço tecidual. Consequentemente, os líquidos dos capilares adjacentes ao espaço em potencial se difundem não somente para o líquido intersticial mas também para o espaço em potencial.

Os Vasos Linfáticos Drenam Proteínas dos Espaços em Potencial. Proteínas se acumulam nos espaços em potencial tal qual ocorre com o líquido intersticial quando há vazamento de proteína dos capilares para o interstício. A proteína deve ser removida através dos linfáticos ou outras vias e retornar para a circulação. Cada espaço em potencial está direta ou indiretamente ligado aos vasos linfáticos. Em alguns casos, como na cavidade pleural ou na cavidade peritoneal, grandes vasos linfáticos saem diretamente da própria cavidade.

O Líquido do Edema no Espaço em Potencial é Chamado de “Efusão”. Quando o edema ocorre no tecido subcutâneo adjacente ao espaço em potencial, o líquido do edema geralmente também se acumula no espaço em potencial, e este líquido é chamado de *efusão*. Desta maneira, o bloqueio dos linfáticos, ou qualquer das várias anormalidades que podem causar filtração capilar excessiva, podem causar efusão. A cavidade abdominal é especialmente propensa a acumular líquidos de efusão. Neste caso, a efusão é chamada de *ascite*. Em casos graves, 20 litros ou mais de líquido ascítico podem ser acumulados.

Os outros espaços em potencial, como a cavidade pleural, cavidade pericárdica, e das articulações, podem ficar seriamente inchados (edemaciados) quando existe um edema generalizado. Também, um ferimento ou uma infecção local em uma destas cavidades geralmente bloqueia a drenagem linfática, causando inchaço (edema) isolado na cavidade.

As dinâmicas da troca de líquido na cavidade pleural são discutidas em detalhes no Capítulo 38. Estas dinâmicas são bastante representativas assim como a de todas as outras referentes aos espaços em potencial. É particularmente interessante que a pressão normal do líquido em todos ou quase todos os espaços em potencial no estado não-edematoso seja *negativa* da mesma maneira que a pressão é negativa (subatmosférica) no tecido subcutâneo frouxo. Por exemplo, a pressão hidrostática do líquido intersticial é normalmente em torno de -7 a -8 mmHg na cavidade pleural, de -3 a -5 mmHg nos espaços das articulações, e de -5 a -6 mmHg na cavidade pericárdica.

Referências

- Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* 4:991, 2003.
- Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci* 9:214, 1994.
- Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. *Lancet* 361:1967, 2003.
- Cho S, Atwood JE: Peripheral edema. *Am J Med* 113:580, 2002.
- Dcaux G, Soupart A: Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 326:25, 2003.
- Drake RE, Doursout MF: Pulmonary edema and elevated left atrial pressure: four hours and beyond. *News Physiol Sci* 17:223, 2002.
- Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
- Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin* 18:249, 2002.
- Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev* 82:673, 2002.
- Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C: Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 82:569, 2002.
- Michel CC: Exchange of fluid and solutes across microvascular walls. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology & Pathophysiology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Moritz ML, Ayus JC: Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr Rev* 23:371, 2002.
- Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci* 979:94, 2002.
- Winaver J, Abassi Z, Green J, Skorecki KL: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation. In Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

Formação da Urina pelos Rins: I. Filtração Glomerular, Fluxo Sangüíneo Renal e seus Controles



Múltiplas Funções dos Rins na Homeostase

A maioria das pessoas está familiarizada com uma função importante dos rins — eliminar do corpo o material indesejado que é ingerido ou produzido pelo metabolismo. Uma segunda função, especialmente crítica, é controlar o volume e a composição dos líquidos corporais. Para a água e praticamente todos os eletrólitos do corpo, o equilíbrio entre ganho (devido à ingestão ou produção pelo metabolismo) e perda (devida à excreção ou consumo metabólico) é mantido em grande parte pelos rins. Esta função regulatória dos rins mantém o ambiente das células estável o suficiente para realização de suas várias funções.

Os rins realizam suas funções mais importantes pela filtração do plasma e posterior remoção de substâncias do filtrado em taxas variáveis, dependendo das necessidades do corpo. Portanto, os rins “limpam” as substâncias indesejáveis do filtrado (e portanto do sangue) por excretá-las através da urina, enquanto devolve as substâncias que são necessárias à corrente sangüínea.

Embora este capítulo e os próximos desta unidade concentrem-se principalmente no controle da excreção renal, é importante considerar que os rins têm múltiplas funções, incluindo as seguintes:

- Excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias químicas estranhas
- Regulação do equilíbrio de água e eletrólitos
- Regulação da osmolalidade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos
- Regulação da pressão arterial
- Regulação do equilíbrio ácido-base
- Secreção, metabolismo e excreção de hormônios
- Gliconeogênese

Excreção de Produtos Indesejáveis do Metabolismo, Substâncias Químicas Estranhas, Drogas e Metabólitos Hormonais. Os rins são os meios primários para a eliminação de produtos indesejáveis do metabolismo que não são mais necessários ao corpo. Esses produtos incluem *uréia* (do metabolismo dos aminoácidos), *creatinina* (da creatina muscular), *ácido úrico* (dos ácidos nucléicos), *produtos finais da quebra da hemoglobina* (tais como a bilirrubina) e *metabólitos de vários hormônios*. Esses produtos indesejáveis devem ser eliminados do corpo tão rapidamente quanto são produzidos. Os rins também eliminam a maioria das toxinas e outras substâncias estranhas que são tanto produzidas pelo corpo como ingeridas, tais como pesticidas, drogas e aditivos alimentícios.

Regulação do Equilíbrio da Água e Eletrólitos. Para a manutenção da homeostase, a excreção de água e eletrólitos deve ser cuidadosamente combinada com os respectivos ganhos. Caso o ganho exceda a excreção, a quantidade de água e eletrólitos no corpo aumentará. Caso o ganho seja menor que a excreção, a quantidade de água e eletrólitos no corpo diminuirá.

A entrada de água e muitos eletrólitos são controlados principalmente pelos hábitos na ingestão de sólidos e líquidos de um indivíduo, requerendo que os rins ajustem as taxas de excreção de várias substâncias com a respectiva quantidade ingerida. A Figura 26-1 mostra a resposta dos rins a um aumento súbito de 10 vezes o

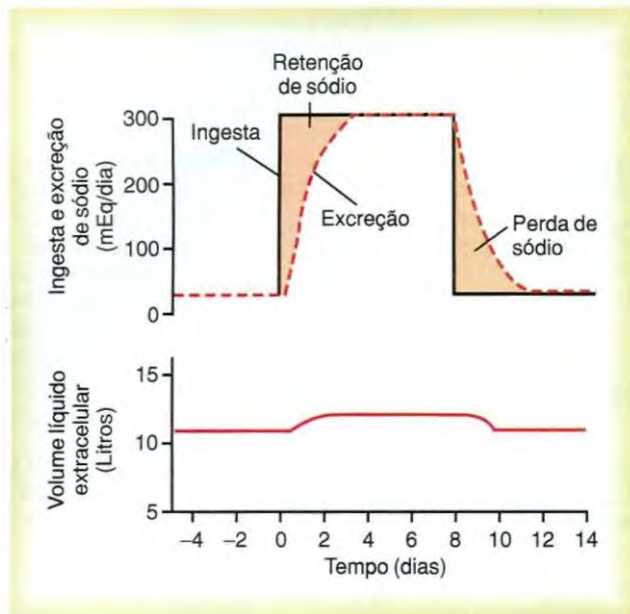


Figura 26-1

Efeito do aumento da ingestão de sódio em 10 vezes (de 30 para 300 mEq/dia) sobre a excreção urinária de sódio e o volume do líquido extracelular. As áreas sombreadas representam retenção ou perdas líquidas de sódio, determinadas pela diferença entre a ingestão e a excreção de sódio.

normal na ingestão de sódio de um nível baixo de 30 mEq/dia a um nível alto de 300 mEq/dia. Dentro de dois a três dias após o aumento da ingestão de sódio, a excreção renal também aumenta para cerca de 300 mEq/dia, de forma que o equilíbrio entre a ingestão e a excreção é restabelecido. Entretanto, durante os dois a três dias de adaptação renal à alta entrada de sódio, há um acúmulo modesto de sódio, que discretamente eleva o volume de líquido extracelular e dispara alterações hormonais e outras respostas compensatórias. Estas respostas sinalizam para os rins para que este aumente a excreção de sódio.

A capacidade dos rins de alterar a excreção de sódio em resposta às alterações na ingestão de sódio é enorme. Estudos experimentais mostraram que, em muitas pessoas, a ingestão de sódio pode ser aumentada para 1.500 mEq/dia (mais de 10 vezes o normal) ou diminuída para 10 mEq/dia (menos de um décimo do normal) com alterações relativamente pequenas no volume de líquido extracelular ou na concentração plasmática de sódio. Isto também se aplica à água e à maioria dos eletrólitos, tais como cloreto, potássio, cálcio, hidrogênio, magnésio e íons fosfato. Nos próximos capítulos, discutiremos os mecanismos específicos que permitem aos rins manter a homeostase.

Regulação da Pressão Arterial. Como discutido no Capítulo 19, os rins têm um papel dominante na regulação da pressão arterial a longo prazo pela excreção de quantidades variáveis de sódio e água. Os rins também contribuem para regulação a curto prazo da pressão arterial pela secreção de fatores ou substâncias vasoativas, tais como a renina, que leva à formação de produtos vasoativos (p. ex., angiotensina II).

Regulação do Equilíbrio Ácido-Base. Os rins contribuem para regulação do equilíbrio ácido-base, junto com os pulmões e os tampões dos líquidos corporais, pela excreção de ácidos e regulação dos estoques de tampões dos líquidos corporais. Os rins são a única forma de eliminar certos tipos de ácidos do corpo, tais como os ácidos sulfúrico e fosfórico, gerados pelo metabolismo das proteínas.

Regulação da Produção de Eritrócitos. Os rins secretam a *eritropoetina*, que estimula a produção de hemácias, como discutido no Capítulo 32. Um importante estímulo para secreção de eritropoetina pelos rins é a *hipoxia*. Os rins normalmente produzem e secretam quase toda a eritropoetina da circulação. Pessoas com doença renal grave ou que tiveram seus rins removidos e fazem hemodiálise, desenvolvem anemia grave como resultado da diminuição da produção de eritropoetina.

Regulação da Produção da 1,25-Dihidroxivitamina D₃. Os rins produzem uma forma ativa de vitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D₃ (*calcitriol*), pela hidroxilação desta vitamina na posição “número 1”. O calcitriol é essencial para a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal e pela deposição normal de cálcio nos ossos. Como discutido no Capítulo 79, o calcitriol tem um papel importante na regulação do cálcio e fosfato.

Síntese da Glicose. Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir de aminoácidos e outros precursores, um processo conhecido como *gliconeogênese*. A capacidade dos rins em adicionar glicose ao sangue durante períodos prolongados de jejum equivale àquela do fígado.

Na doença renal crônica ou na insuficiência renal aguda, essas funções de manutenção da homeostase são interrompidas e anormalidades graves dos volumes e da composição do líquido corporal ocorrem rapidamente. Com a insuficiência renal total, potássio, ácidos, líquidos e outras substâncias se acumulam no corpo causando a morte em poucos dias, a não ser que intervenções clínicas, tais como a hemodiálise, sejam iniciadas para restaurar, ao menos parcialmente, o equilíbrio corporal de líquidos e eletrólitos.

Anatomia Fisiológica dos Rins

Organização Geral dos Rins e do Trato Urinário

Os dois rins situam-se na parede posterior do abdome, fora da cavidade peritoneal (Fig. 26-2). Cada rim de um humano adulto pesa cerca de 150 gramas e tem o tamanho aproximado de uma mão fechada. O lado medial de cada rim contém uma região indentada chamada de *hilo*. Pelo hilo passam a artéria e veia renais, vasos linfáticos, suprimento nervoso e o ureter, que carrega urina do rim à bexiga. Na bexiga, a urina é armazenada e periodicamente eliminada do corpo. O rim é circundado por uma *cápsula* fibrosa resistente que protege as estruturas internas, que são mais delicadas.

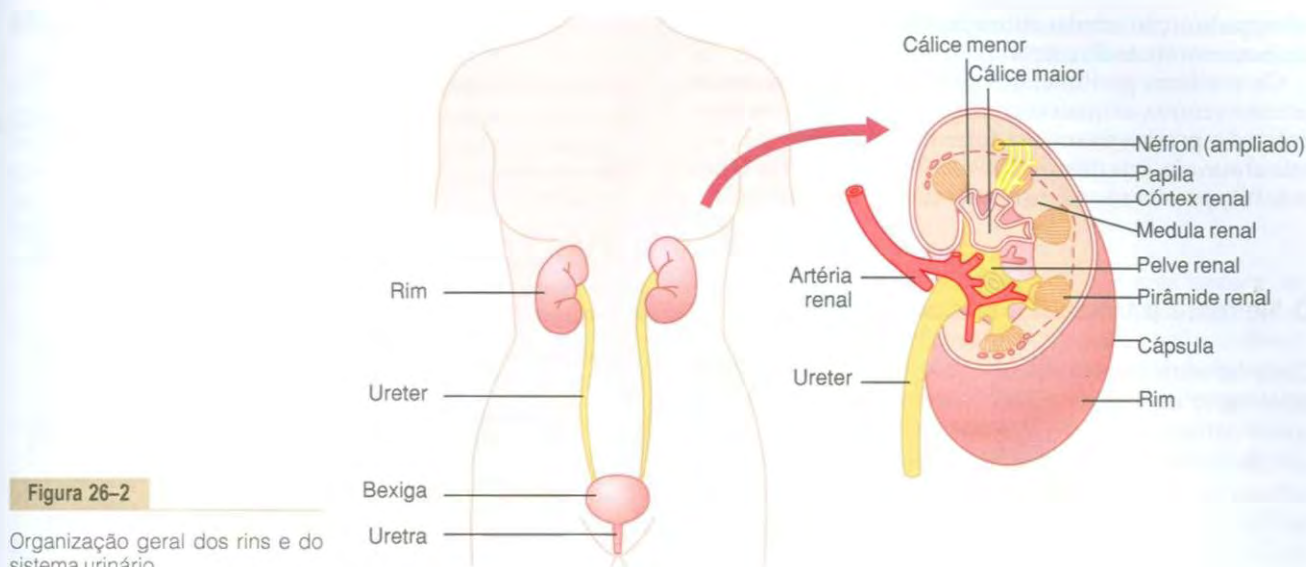


Figura 26-2

Organização geral dos rins e do sistema urinário.

A dissecação longitudinal completa de um rim permite a visão de duas principais regiões: uma mais externa, o *córtex*, e uma interna, conhecida como *medula*. A medula é dividida em múltiplas massas teciduais com o formato de cones denominadas *pirâmides renais*. A base de cada pirâmide origina-se no limite entre as regiões cortical e medular e termina na *papila*, que se projeta para o espaço da *pelve renal*, que é uma estrutura em formato de funil que continua com a extremidade superior do ureter. A borda externa da pelve é dividida em estruturas de fundo-cego chamadas *cálices maiores*, que se dividem em *cálices menores*, os quais coletam a urina dos túbulos de cada *papila*. As paredes dos cálices, pelve e ureter contêm elementos contráteis que propõem a urina em direção à *bexiga*, onde a urina é armazenada até que seja eliminada pela *micção*, discutida adiante neste capítulo.

Suprimento Sangüíneo Renal

O fluxo sangüíneo para os dois rins corresponde normalmente a 22% do débito cardíaco ou 1.100 mL/min. A artéria renal entra no rim pelo hilo e então se divide progressivamente para formar *artérias interlobares*, *artérias arqueadas*, *artérias interlobulares* (também chamadas de artérias radiais) e *arteríolas aferentes*, que terminam nos *capilares glomerulares*, onde grandes quantidades de líquido e de solutos (exceto as proteínas plasmáticas) são filtradas para iniciar a formação da urina (Fig. 26-3). As extremidades distais dos capilares de cada glomérulo coalescem para formar a *arteríola eferente*, que forma uma segunda rede de capilares, os *capilares peritubulares*, que circundam os túbulos renais.

A circulação renal é única, visto que possui dois leitos capilares, o glomerular e o peritubular, organizados em série e separados pelas arteríolas eferentes, que auxiliam na regulação da pressão hidrostática em ambas as redes de capilares. Uma alta pressão hidrostática nos capilares glomerulares (cerca de 60 mmHg) resulta numa filtração rápida de líquidos e eletrólitos, enquanto uma pressão hidrostática mais baixa nos capilares peri-

tubulares (cerca de 13 mm Hg) permite rápida reabsorção. Através de modificações na resistência das arteríolas aferente e eferente, os rins podem regular a pressão hidrostática nos capilares glomerulares e peritubulares, alterando, portanto, a taxa de filtração glome-

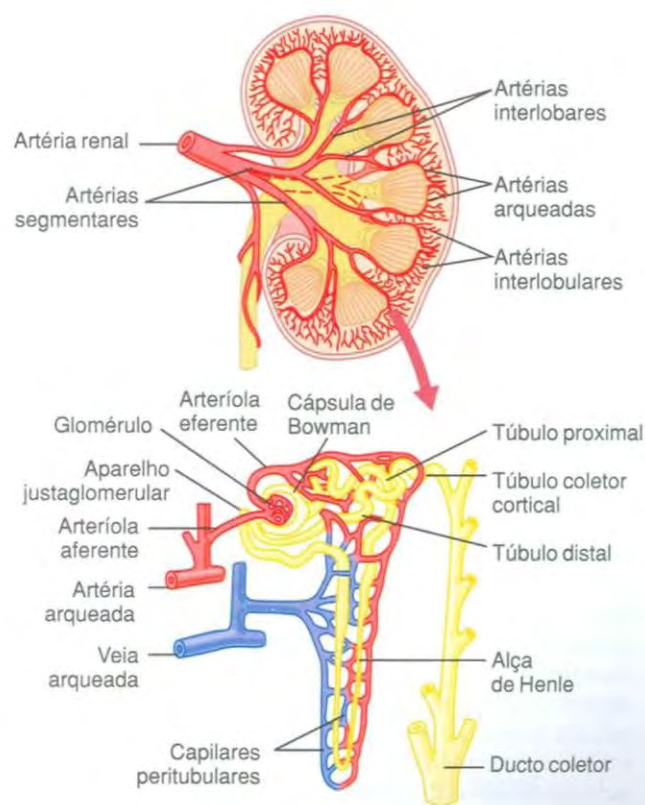


Figura 26-3

Corte de um rim humano mostrando os vasos principais que suprem com fluxo sangüíneo o rim e esquema da microcirculação de cada néfron.

ricular, reabsorção tubular ou ambas em resposta às demandas homeostáticas do corpo.

Os capilares peritubulares esvaziam-se nos vasos do sistema venoso, os quais correm paralelos aos vasos arteriolar e progressivamente formam a *veia interlobular*, *veia arqueada*, *veia interlobar* e *veia renal*, que deixa o rim pelo hilo paralelo à artéria renal e ureter.

O Nêfron é a Unidade Funcional do Rim

Cada rim contém cerca de um milhão de *nêfrons*, cada um deles capaz de formar urina. O rim não pode regenerar novos nêfrons. Portanto, com a lesão renal, doença ou envelhecimento, há um gradual declínio no número de nêfrons. Após os 40 anos de idade, o número de nêfrons funcionais geralmente diminui cerca de 10% a cada 10 anos; assim, com 80 anos, muitas pessoas têm 40% a menos de nêfrons funcionais em comparação com a idade de 40 anos. Essa perda não põe risco à vida porque alterações adaptativas nos nêfrons remanescentes os permitem excretar a quantidade apropriada de água, eletrólitos e produtos residuais, como discutido no Capítulo 31.

Cada nêfron contém (1) um grupo de capilares glomerulares chamado *glomérulo*, pelo qual grandes quantidades de líquido são filtradas do sangue, e (2) um longo *túbulo*, no qual o líquido filtrado é convertido em urina no trajeto para a pelve renal (Fig. 26-3).

O glomérulo contém uma rede de capilares glomerulares que se unificam e se anastomosam e que, comparados com outros capilares, têm uma pressão hidrostática alta (cerca de 60 mmHg). Os capilares glomerulares são cobertos por células epiteliais, e todo o glomérulo está envolvido pela *cápsula de Bowman*. O líquido filtrado dos capilares glomerulares flui para o interior da cápsula de Bowman e daí para o interior do *túbulo proximal*, que se situa na zona cortical renal (Fig. 26-4).

A partir do túbulo proximal, o líquido flui para o interior da *alça de Henle*, a qual mergulha no interior da medula renal. Cada alça consiste em um *ramo descendente* e um *ascendente*. As paredes do ramo descendente e da parte inferior do ramo ascendente são muito finas e, portanto, são denominadas de *segmento fino da alça de Henle*. Após a porção ascendente da alça ter retornado parcialmente de volta ao córtex, as paredes tornam-se mais espessas e são denominadas *segmento espesso do ramo ascendente*.

No final do segmento espesso do ramo ascendente está um segmento curto, que na realidade é uma placa na parede do túbulo, conhecida como *mácula densa*. Como discutiremos adiante, a mácula densa tem um papel importante no controle da função do nêfron. Depois da mácula densa, o líquido entra no *túbulo distal*, que, como o túbulo proximal, situa-se no córtex renal. Este é seguido pelo *túbulo conector* e o *túbulo coletor cortical*, que levam ao *ducto coletor cortical*. As partes iniciais de oito a 10 ductos coletores corticais juntam-se para formar um único ducto coletor maior que se dirige para a medula e forma o *ducto coletor medular*. Os ductos coletores se unem para formar ductos progressivamente maiores que

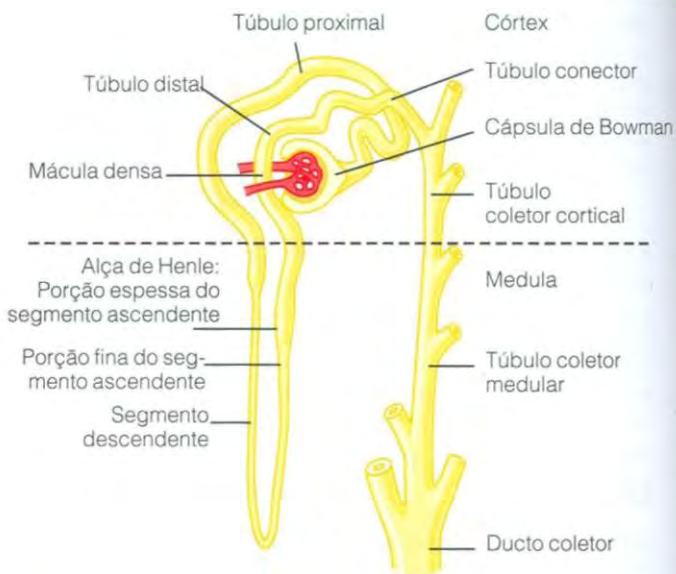


Figura 26-4

Segmentos tubulares básicos do nêfron. Os comprimentos relativos dos diferentes segmentos tubulares não estão representados em escala.

se esvaziam na pelve renal através das extremidades das *papilas renais*. Em cada rim, há cerca de 250 grandes ductos coletores, cada um dos quais coletam urina de aproximadamente 4.000 nêfrons.

Diferenças Regionais na Estrutura do Nêfron: Nêfrons Corticais e Justamedulares. Embora cada nêfron tenha todos os componentes descritos anteriormente, há algumas diferenças, dependendo de quão profundos os nêfrons se situam no interior do parênquima renal. Os nêfrons que têm os glomérulos localizados na zona cortical externa são chamados de *nêfrons corticais*; eles têm alças de Henle curtas que penetram apenas em uma pequena extensão no interior da medula (Fig. 26-5).

Cerca de 20 a 30% dos nêfrons têm glomérulos mais profundos, no córtex renal, perto da medula, e são chamados de *nêfrons justamedulares*. Estes nêfrons têm longas alças de Henle que mergulham profundamente no interior da medula, em direção às papilas renais.

As estruturas vasculares que suprem os nêfrons justamedulares também diferem daquelas que suprem os nêfrons corticais. Para os nêfrons corticais, todo o sistema tubular é envolvido por uma extensa malha de capilares peritubulares. Para os nêfrons justamedulares, longas arteríolas eferentes estendem-se dos glomérulos para a região externa da medula e então se dividem em capilares peritubulares especializados denominados *vasa recta*, que se estendem para o interior da medula, acompanhando paralelamente as alças de Henle. Assim como a alça de Henle, os *vasa recta* retornam para a zona cortical e esvaziam-se nas veias corticais. Essa rede especializada de capilares na medula tem um papel importante na formação de uma urina concentrada.

Micção

Micção é o processo pelo qual a bexiga se esvazia quando está cheia. Isso envolve dois passos principais: primeiro, a bexiga se enche progressivamente até que a tensão na parede atinge um nível limiar; isso dá origem ao segundo passo, que é um reflexo nervoso chamado de *reflexo da micção*, que esvazia a bexiga ou, se isso falha, ao menos causa um desejo consciente de urinar. Embora o reflexo

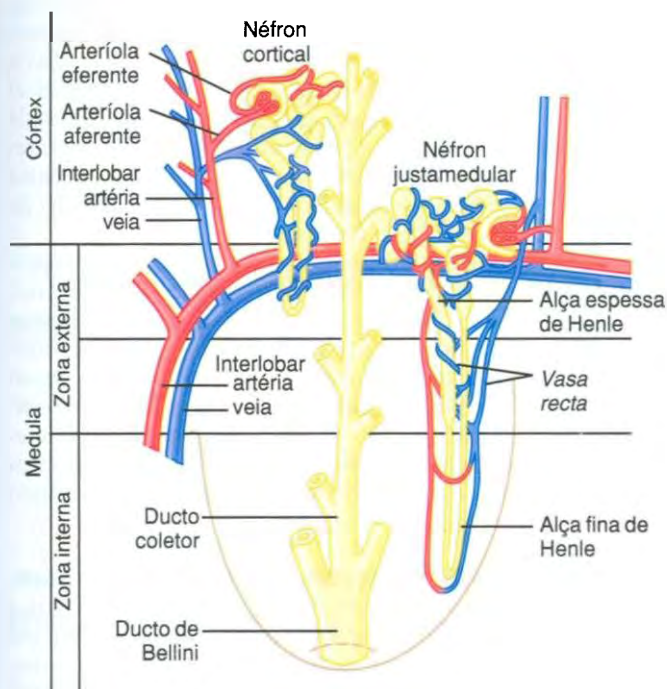


Figura 26-5

Esquema das relações entre os vasos sangüíneos e estruturas tubulares e diferenças entre os néfrons corticais e justamedulares.

da micção seja um reflexo autônomo da medula espinal, ele também pode ser inibido ou facilitado por centros no córtex ou tronco cerebrais.

Anatomia Fisiológica e Conexões Nervosas da Bexiga

A bexiga, mostrada na Figura 26-6, é uma câmara de músculo liso composta de duas partes principais: (1) o *corpo*, que é a parte principal da bexiga e onde a urina é armazenada e (2) o *colo*, uma extensão afunilada do corpo, passando inferior e anteriormente ao triângulo urogenital e conectando-se com a uretra. A parte inferior do colo da bexiga (colo vesical) também é chamada de *uretra posterior* por causa da relação com a uretra.

O músculo liso vesical é chamado de *músculo detrusor*. As fibras musculares estendem-se em todas as direções e, quando contraídas, podem aumentar a pressão no interior da bexiga para 40 a 60 mmHg. Assim, a *contração do músculo detrusor é o passo principal no esvaziamento da bexiga*. As células musculares lisas do músculo detrusor são acopladas eletricamente através de vias de baixa resistência elétrica. Portanto, um potencial de ação pode se difundir por todo músculo detrusor, de uma célula para uma adjacente, causando contração de toda a bexiga conjuntamente.

Na parede posterior da bexiga, situando-se imediatamente acima do colo vesical, está uma pequena área triangular chamada *trígono*. Na porção mais inferior, o ápice do trígono, o colo vesical se abre no interior da *uretra posterior* e os dois ureteres entram na bexiga nos ângulos mais superiores do trígono. O trígono pode ser identificado pelo fato de a sua *mucosa*, o revestimento interno da bexiga, ser lisa, em contraste com o restante da mucosa vesical, que é pregueada formando *rugos*. Cada ureter, após penetrar na parede da bexiga, cursa obliquamente pelo músculo detrusor e então passa mais de 1 a 2 centímetros da mucosa antes de se esvaziar no interior da bexiga.

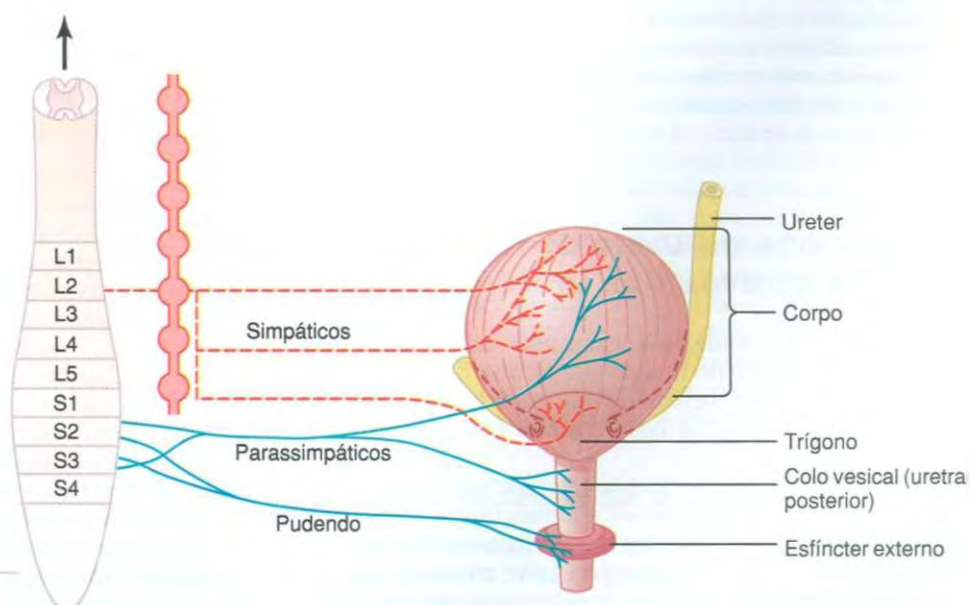


Figura 26-6

Bexiga e sua inervação.

O colo vesical (uretra posterior) tem 2 a 3 centímetros de comprimento e sua parede é composta de músculo detrusor entrelaçado com uma grande quantidade de tecido elástico. O músculo nessa área é chamado de *esfíncter interno*. O seu tônus normalmente mantém o colo vesical e a uretra posterior vazios e, portanto, evita o esvaziamento da bexiga até que a pressão na porção principal se eleve acima de um limiar crítico.

Além da uretra posterior, a uretra passa pelo *diafragma urogenital*, que contém uma camada muscular chamada *esfíncter externo* da bexiga. Este músculo é do tipo esquelético voluntário, em contraste com o músculo do corpo vesical e o colo, que são inteiramente do tipo liso. O esfíncter externo está sob controle voluntário do sistema nervoso e pode ser usado para evitar conscientemente a micção até mesmo quando controles involuntários tentam esvaziar a bexiga.

Inervação da Bexiga

O principal suprimento nervoso da bexiga é feito pelos *nervos pélvicos* que se conectam à medula espinhal pelo *plexo sacral*, principalmente se ligando aos segmentos medulares S-2 e S-3. Os nervos pélvicos contêm *fibras sensoriais e motoras*. As fibras sensoriais detectam o grau de distensão da parede vesical. Os sinais intensos de distensão da uretra posterior são os principais responsáveis pelo início dos reflexos que produzem o esvaziamento da bexiga.

As fibras motoras do nervo pélvico são fibras *parassimpáticas*. Elas terminam em células ganglionares localizadas na parede da bexiga. Pequenos nervos pós-ganglionares innervam o músculo detrusor.

Além dos nervos pélvicos, dois outros tipos de inervação são importantes na função vesical. Os mais importantes são as *fibras motoras esqueléticas no nervo pudendo*, que innervam o esfíncter externo da bexiga. Estas são *fibras somáticas* e innervam e controlam o músculo esquelético voluntário do esfíncter externo. A bexiga recebe também *inervação simpática* das cadeias simpáticas através dos *nervos hipogástricos*, conectando-se principalmente com o segmento L-2 da medula espinhal. Estas fibras simpáticas estimulam principalmente os vasos sanguíneos e têm pouca relação com a contração vesical. Algumas fibras nervosas sensoriais também passam pelos nervos simpáticos e podem ser importantes na sensação de plenitude e, em alguns casos, de dor.

Transporte da Urina do Rim à Bexiga através dos Ureteres

A urina que é expelida pela bexiga tem essencialmente a mesma composição do líquido que sai dos ductos coletores; não existem alterações significativas na composição da urina que flui pelos cálices renais e ureteres até a bexiga.

O fluxo de urina dos ductos coletores para o interior dos cálices renais distende-os e aumenta sua atividade marca-passo inerente. Com isso, iniciam-se contrações peristálticas que se difundem para pelve renal e ao longo do ureter, propulso a urina da pelve renal em direção à

bexiga. As paredes dos ureteres contêm músculo liso innervados por fibras simpáticas e parassimpáticas, assim como por plexos intramurais de neurônios e fibras nervosas que se estendem ao longo de todo o ureter. Assim como ocorre com outras musculaturas lisas viscerais, *as contrações peristálticas no ureter são aumentadas pela estimulação parassimpática e inibidas pela estimulação simpática*.

Os ureteres penetram na bexiga através do *músculo detrusor* na região do triângulo vesical, como mostrado na Figura 26-6. Normalmente, os ureteres percorrem obliquamente vários centímetros pela parede vesical. O tônus normal do músculo detrusor comprime a parte do ureter inserida na parede vesical, evitando o refluxo de urina da bexiga quando há aumento de pressão intravesical durante a micção ou compressão vesical. Cada onda peristáltica ao longo do ureter aumenta a pressão no interior do próprio ureter de forma que a região que passa através da parede vesical se abre, permitindo fluxo de urina para o interior da bexiga.

Em algumas pessoas, a distância pela qual o ureter percorre por dentro da parede vesical é menor que o normal, de forma que a contração da bexiga durante a micção nem sempre leva à oclusão completa do ureter. Como resultado, parte da urina na bexiga é propelida de volta ao ureter, uma condição chamada de *refluxo vesicoureteral*. Tal refluxo pode levar ao aumento de diâmetro dos ureteres e, se for grave, também pode aumentar a pressão nos cálices renais e estruturas da medula renal, causando danos a essas regiões.

A Sensação de Dor nos Ureteres e o Reflexo Ureterorrenal.

Os ureteres são bem supridos com fibras nervosas para a dor. Quando um ureter se torna obstruído (p. ex., por um cálculo ureteral), ocorrem constrições reflexas intensas, associadas a dor grave. Os impulsos da dor também causam um reflexo simpático nos rins que levam à constrição das arteríolas renais, diminuindo, dessa forma, o volume de urina produzido pelos rins. Este efeito é chamado de *reflexo ureterorrenal* e é importante para evitar o fluxo excessivo de líquido para o interior da pelve renal quando o ureter está obstruído.

Enchimento da Bexiga e Tônus da Parede Vesical; o Cistometrograma

A Figura 26-7 mostra as alterações aproximadas na pressão intravesical com o enchimento da bexiga pela urina. Quando não há urina no interior da bexiga, a pressão intravesical é de cerca de 0, mas após o enchimento com 30 a 50 mililitros de urina, a pressão se eleva para 5 a 10 centímetros de água. Urina adicional — 200 a 300 mililitros — pode se acumular originando apenas uma pequena elevação na pressão; este nível constante de pressão é gerado pelo tônus intrínseco da própria parede vesical. Além de 300 a 400 mililitros, o acúmulo de mais urina na bexiga causa maior elevação na pressão.

Aumentos rápidos e periódicos da pressão que duram uns poucos segundos a mais de um minuto se sobrepõem às alterações do tônus. Os picos de pressão podem elevar a pressão em apenas poucos centímetros de água ou em mais de 100 centímetros de água. Estes picos pressóricos são

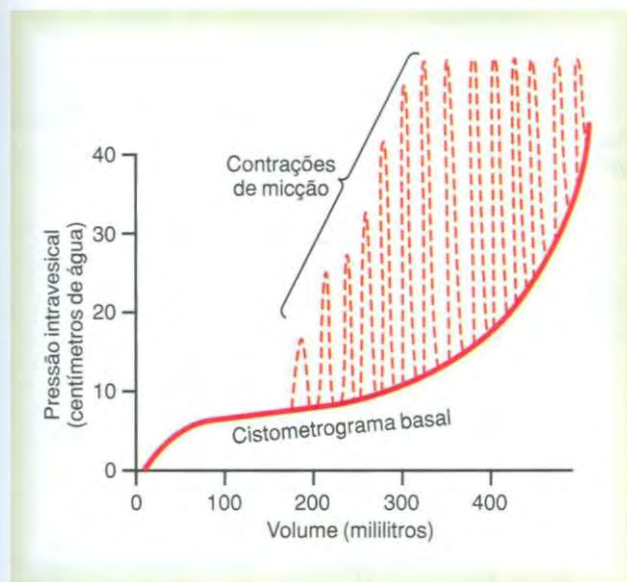


Figura 26-7

Cistometrograma normal mostrando também ondas de pressão aguda (*picos tracejados*) causadas pelos reflexos da micção.

chamados de *ondas de micção* no cistometrograma e são causados pelo reflexo da micção.

Reflexo da Micção

Referindo-se ainda à Figura 26-7, nota-se que, conforme a bexiga se enche, muitas *contrações de micção* que se sobrepõem ao tônus basal começam a aparecer, como mostrado pelos picos pontilhados. Elas são o resultado de um reflexo de estiramento iniciado pelos *receptores sensoriais de estiramento* na parede vesical. Estes receptores estão presentes principalmente na uretra posterior, quando esta área começa a ser preenchida com urina nas pressões vesicais mais altas. Os sinais sensoriais dos receptores de estiramento da bexiga são conduzidos aos segmentos sacrais da medula através dos *nervos pélvicos*. Em um ato reflexo, o sinal volta à bexiga através das *fibras nervosas parassimpáticas* pelos mesmos nervos pélvicos.

Quando a bexiga está apenas parcialmente cheia, essas contrações de micção geralmente desaparecem espontaneamente após uma fração de minuto. Isso ocorre pelo relaxamento do músculo detrusor, que leva também a uma diminuição da pressão para a linha de base. Conforme a bexiga se enche, os reflexos da micção tornam-se mais frequentes e causam contrações maiores do músculo detrusor.

Uma vez iniciado o reflexo da micção, pode-se considerá-lo “auto-regenerativo”. Isto é, a contração inicial da bexiga ativa a geração de mais estímulos sensoriais pelos receptores de estiramento da parede da bexiga e da uretra posterior. Isto leva a um aumento reflexo na contração da bexiga; assim, o ciclo se repete continuamente até que a bexiga tenha alcançado um alto grau de contração. Após alguns segundos a mais de um minuto, o reflexo auto-regenerativo começa a fadigar e o ciclo regenerativo do

reflexo da micção se interrompe, permitindo que a bexiga relaxe.

O reflexo da micção é um ciclo único completo com (1) um aumento rápido e progressivo da pressão, (2) um período de pressão sustentada e (3) retorno da pressão ao tônus basal da bexiga. Com a ocorrência de um reflexo de micção, mesmo que este não esvazie totalmente a bexiga, geralmente os elementos nervosos deste reflexo permanecem inibidos por alguns minutos a mais de uma hora antes que outro reflexo da micção ocorra. Conforme a bexiga se torna cada vez mais cheia, o reflexo da micção passa a ocorrer de forma cada vez mais frequente e mais eficaz.

Quando o reflexo da micção se torna suficiente para esvaziar a bexiga, ele produz outro reflexo para relaxar o *esfíncter externo* através dos *nervos pudendos*. Caso este reflexo de relaxamento do esfíncter externo seja mais potente do que sua inibição voluntária, a micção ocorre. Caso contrário, a micção não ocorrerá até que a bexiga se encha mais e o reflexo da micção se torne suficiente para sobrepujar a inibição voluntária.

Facilitação ou Inibição da Micção pelo Cérebro

O reflexo da micção é um reflexo espinhal totalmente autônomo, mas pode ser inibido ou facilitado por centros cerebrais. Esses centros incluem (1) potentes *centros facilitadores e inibitórios no tronco cerebral, localizados principalmente na ponte*, e (2) vários *centros localizados no córtex cerebral* que são principalmente inibitórios, mas podem se tornar excitatórios.

O reflexo da micção é a causa básica da micção, mas os centros superiores normalmente exercem o controle final da micção como se segue:

1. Os centros superiores mantêm o reflexo da micção parcialmente inibido, exceto quando se tem a vontade de urinar.
2. Os centros superiores podem evitar a micção, até mesmo quando o reflexo da micção está presente, pela contração tônica do esfíncter vesical externo até o momento conveniente para o esvaziamento.
3. No momento da micção, os centros corticais podem auxiliar os centros sacrais a iniciar um reflexo de micção e ao mesmo tempo inibir o esfíncter urinário externo, de forma que a micção ocorra.

A *micção voluntária* é geralmente iniciada da seguinte maneira: primeiro, o indivíduo voluntariamente contrai a musculatura abdominal, o que aumenta a pressão na bexiga e permite que uma quantidade extra de urina, pelo aumento de pressão, entre no colo vesical e na uretra posterior, distendendo suas paredes. Isso estimula os receptores de estiramento e dispara o reflexo da micção, inibindo, simultaneamente, o esfíncter externo uretral. De forma geral, toda a urina é esvaziada e há um resíduo pós-miccional raramente maior que 5 a 10 mililitros.

Anormalidades da Micção

Bexiga Atômica Causada pela Destruição das Fibras Nervosas Sensoriais. A contração pelo reflexo da micção não pode ocorrer se fibras nervosas sensoriais da bexiga para

a medula espinal forem destruídas, impedindo, deste modo, a transmissão dos sinais de estiramento da bexiga. Quando isso acontece, a pessoa perde o controle vesical, apesar de as fibras eferentes que se originam da bexiga à medula e de as conexões neurogênicas estarem intactas no cérebro. Em vez do esvaziamento periódico, a bexiga se enche até atingir a capacidade máxima, quando começam a ser liberadas algumas gotas pela uretra. Isto é chamado de *incontinência de superenchimento*.

Uma causa comum de bexiga atônica é a lesão por esmagamento na região sacral da medula espinal. Certas doenças também podem causar lesão às fibras nervosas da raiz dorsal que entram na medula. Por exemplo, a sífilis pode causar fibrose constritiva ao redor das fibras nervosas da raiz dorsal, destruindo-as. Esta condição é chamada de *tabes dorsalis*, e a condição vesical resultante é denominada *bexiga tabética*.

Bexiga Automática Causada pela Lesão da Medula Espinal acima da Região Sacral. Caso a medula espinal seja lesada acima da região sacral, mas os segmentos sacrais medulares permanecerem intactos, os reflexos da micção ainda podem ocorrer. Entretanto, eles não serão mais controlados pelo cérebro. Durante os primeiros dias a semanas após a lesão medular ter ocorrido, os reflexos da micção são suprimidos por causa do estado de “choque espinal” causado pela perda súbita dos impulsos facilitadores provenientes do tronco cerebral e cérebro. No entanto, caso a bexiga seja esvaziada periodicamente por cateterização para evitar lesão vesical por estiramento demasiado, a excitabilidade do reflexo da micção gradualmente aumenta até que o reflexo retorne; então, o esvaziamento vesical periódico (não anunciado) ocorre.

Alguns pacientes ainda podem controlar a micção nesta condição pela estimulação da pele (arranhando ou fazendo cócegas) na região genital, o que algumas vezes origina o reflexo da micção.

Bexiga Neurogênica Não Inibida Causada pela Perda dos Sinais Inibitórios do Cérebro. Outra anormalidade da micção é a chamada bexiga neurogênica não inibida, que resulta em uma micção freqüente e relativamente descontrolada. Esta condição se origina de lesão parcial da medula espinal ou tronco cerebral que interrompe a maior parte dos sinais inibitórios. Portanto, os impulsos facilitadores que continuam passando à medula mantêm os centros sacrais tão excitáveis que até mesmo uma pequena quantidade de urina origina um reflexo da micção incontrolável, desta forma promovendo micções freqüentes.

A Formação da Urina Resulta da Filtração Glomerular, Reabsorção Tubular e Secreção Tubular

As taxas com que as diferentes substâncias são excretadas na urina representam a soma de três processos renais, mostrados na Figura 26-8: (1) filtração glomerular, (2) reabsorção de substâncias dos túbulos renais para o sangue e (3) secreção de substâncias do sangue para os túbulos renais. Matematicamente isto pode ser expresso por:

$$\text{Taxa de excreção urinária} = \text{Taxa de filtração} - \text{Taxa de reabsorção} + \text{Taxa de secreção}$$

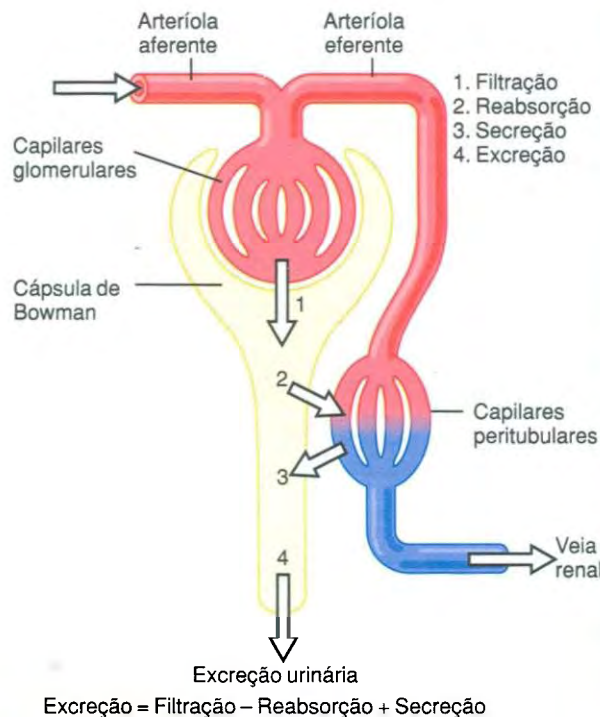


Figura 26-8

Processos renais básicos que determinam a composição da urina. A taxa de excreção urinária de uma substância é igual à taxa na qual a substância é filtrada pelo glomérulo menos a taxa de reabsorção mais a taxa na qual é secretada pelo sangue capilar peritubular nos túbulos.

A formação da urina começa quando uma grande quantidade de líquido praticamente sem proteínas é filtrado dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. A maior parte das substâncias no plasma, exceto as proteínas, é livremente filtrada, de forma que a concentração dessas substâncias no filtrado glomerular da cápsula de Bowman é a mesma do plasma. Conforme o líquido filtrado sai da cápsula de Bowman e flui nos túbulos, ele é modificado pela reabsorção de água e solutos específicos de volta para os capilares peritubulares ou pela secreção de outras substâncias dos capilares peritubulares para os túbulos.

A Figura 26-9 mostra a depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. A substância mostrada no painel A é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida e nem tampouco secretada. Portanto, a taxa de excreção é igual à taxa com que foi filtrada. Certas substâncias indesejáveis no corpo, tais como a creatinina, são depuradas pelos rins dessa maneira, permitindo a excreção de praticamente tudo o que é filtrado.

No painel B, a substância é livremente filtrada, mas também é parcialmente reabsorvida dos túbulos de volta para corrente sanguínea. Portanto, a taxa de excreção urinária é menor que a taxa de filtração pelos capilares glomerulares. Neste caso, a taxa de excreção é calculada como a taxa de filtração menos a taxa de reabsorção. Isto é típico para muitos eletrólitos corporais.

No painel C, a substância é livremente filtrada nos capilares glomerulares, mas não é excretada na urina

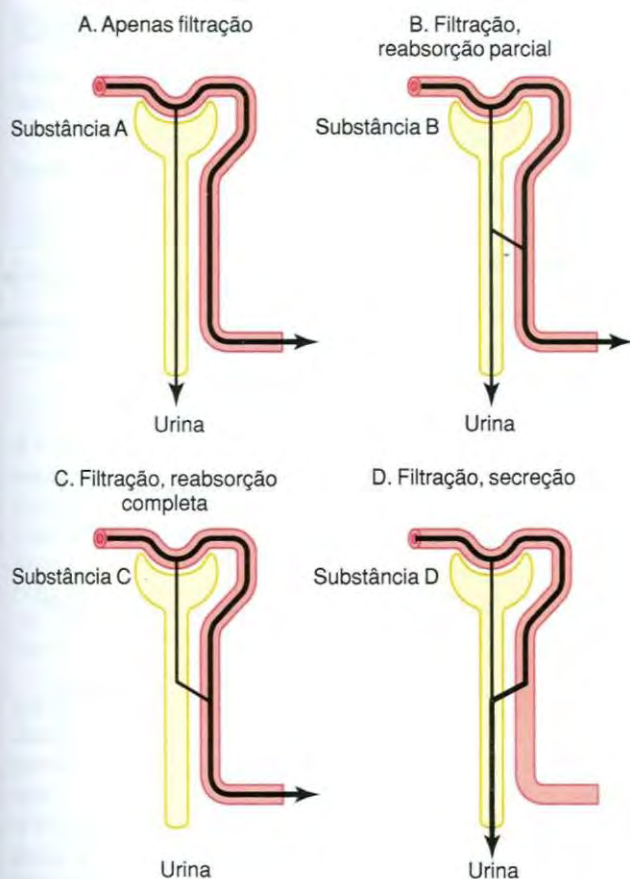


Figura 26-9

Depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. *A*, A substância é livremente filtrada, mas não reabsorvida. *B*, A substância é livremente filtrada, mas parte da carga filtrada é reabsorvida de volta ao sangue. *C*, A substância é livremente filtrada, mas não é excretada na urina porque toda a quantidade filtrada é reabsorvida dos túbulos para o sangue. *D*, A substância é livremente filtrada, não é reabsorvida e é secretada do sangue capilar peritubular para os túbulos renais.

porque toda a substância filtrada é reabsorvida dos túbulos de volta para a corrente sangüínea. Este padrão ocorre em algumas substâncias nutricionais que estão presentes no sangue, como aminoácidos e glicose. Esse tipo de depuração permite a conservação dessas substâncias nos líquidos corporais.

A substância no painel *D* é livremente filtrada nos capilares glomerulares e não é reabsorvida, mas quantidades adicionais desta substância são secretadas dos capilares peritubulares para os túbulos renais. Este padrão freqüentemente ocorre em ácidos e bases orgânicos e permite que essas substâncias sejam rapidamente retiradas do sangue para serem excretadas em grandes quantidades na urina. A taxa de excreção neste caso é calculada como a taxa de filtração mais a taxa de secreção tubular.

Para cada substância plasmática, ocorre uma combinação de filtração, reabsorção e secreção. A taxa com que cada substância é excretada na urina depende das taxas relativas desses três processos renais básicos.

Filtração, Reabsorção e Secreção de Diferentes Substâncias

Em geral, a reabsorção tubular é quantitativamente mais importante do que a secreção na formação da urina, mas a secreção tem um papel importante na determinação das quantidades de potássio, íons hidrogênio e outras poucas substâncias que são excretadas na urina. A maioria das substâncias que devem ser retiradas do sangue, principalmente os produtos finais do metabolismo como a uréia, creatinina, ácido úrico e uratos, é pouco reabsorvida e, portanto, excretada em grandes quantidades na urina. Certas drogas e substâncias estranhas são também pouco reabsorvidas, mas, além disso, são secretadas do sangue para os túbulos, de forma que suas taxas de excreção são altas. Opostamente, eletrólitos como íons sódio, cloreto e bicarbonato são altamente reabsorvidos, e, assim, pequenas quantidades aparecem na urina. Certas substâncias nutricionais, tais como aminoácidos e glicose, são completamente reabsorvidas dos túbulos para o sangue e não aparecem na urina mesmo que grandes quantidades sejam filtradas pelos capilares glomerulares.

Em alguns estados patológicos como o diabetes melito, onde a concentração plasmática de glicose é muito alta, têm-se um filtrado glomerular com concentração de glicose similar à plasmática. Nesse caso, a capacidade total de reabsorção tubular de glicose é insuficiente para reabsorver toda a glicose filtrada pelo glomérulo.

Cada um dos processos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — é regulado de acordo com as necessidades corporais. Por exemplo, quando há excesso de sódio no corpo, a taxa com que o sódio é filtrado aumenta e uma pequena fração do sódio filtrado é reabsorvida, resultando na excreção urinária aumentada de sódio.

Para a maioria das substâncias, as taxas de filtração e reabsorção são extremamente altas em relação às taxas de excreção. Portanto, ajustes sutis na filtração glomerular ou na reabsorção tubular podem levar a alterações relativamente grandes na excreção renal. Por exemplo, um aumento na taxa de filtração glomerular (TFG) de apenas 10% (de 180 para 198 L/dia) poderia elevar o volume urinário em 13 vezes (de 1,5 para 19,5 L/dia) se a reabsorção tubular permanesse constante. Na realidade, alterações na filtração glomerular e reabsorção tubular geralmente agem de modo coordenado para produzir as alterações necessárias na excreção renal.

Por Que Grandes Quantidades de Solutos São Filtradas e depois Reabsorvidas pelos Rins? Pode-se questionar a eficiência da filtração de grandes quantidades de água e solutos e depois a reabsorção da maior parte dessas substâncias. Uma vantagem da alta TFG é que ela permite que os rins rapidamente removam os produtos indesejáveis do corpo que dependem primariamente da filtração glomerular para excreção. A maioria dos produtos indesejáveis é pouco reabsorvida pelos túbulos e, portanto, depende de uma alta taxa de TFG para remoção efetiva do corpo.

Uma segunda vantagem da alta TFG é que ela permite que todos os líquidos corporais sejam filtrados e processados pelo rim muitas vezes a cada dia. Como o volume plasmático inteiro é de apenas 3 litros, enquanto a TFG é de cerca de 180 L/dia, o plasma inteiro pode ser filtrado e processado cerca de 60 vezes a cada dia. Esta alta TFG permite aos rins um controle rápido e preciso do volume e composição dos líquidos corporais.

Filtração Glomerular — O Primeiro Passo na Formação da Urina

Composição do Filtrado Glomerular

A formação da urina começa com a filtração de grandes quantidades de líquido através dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. Como a maioria dos capilares, os capilares glomerulares são relativamente impermeáveis às proteínas, assim o líquido filtrado (chamado de filtrado glomerular) é essencialmente livre de proteínas e desprovido de elementos celulares como as hemácias.

As concentrações de outros constituintes do filtrado glomerular, incluindo a maior parte dos sais e moléculas orgânicas, são similares às concentrações no plasma. Exceções a essa generalização incluem umas poucas substâncias de baixo peso molecular, tais como cálcio e ácidos graxos, que não são livremente filtradas porque são parcialmente ligadas a proteínas plasmáticas. Quase metade do cálcio e a maior parte dos ácidos graxos plasmáticos estão ligadas a proteínas plasmáticas, e essa parte ligada não é filtrada através dos capilares glomerulares.

A TFG Corresponde a cerca de 20% do Fluxo Plasmático Renal

Como em outros capilares, a TFG é determinada pelo (1) equilíbrio das forças hidrostáticas e coloidosmóticas agindo através da membrana capilar e (2) coeficiente de filtração capilar (K_f), o produto da permeabilidade e da área de superfície de filtração dos capilares. Os capilares glomerulares têm uma taxa de filtração muito maior que a maioria dos outros capilares devido à alta pressão hidrostática glomerular e a um alto K_f . No humano adulto médio, a TFG é de cerca de 125 mL/min ou 180 L/dia. A fração do fluxo plasmático renal filtrado (a fração de filtração) é em média de 0,2; isto significa que cerca de 20% do plasma que flui através dos rins é filtrado através dos capilares glomerulares. A fração de filtração é calculada como se segue:

$$\text{Fração de filtração} = \text{TFG} / \text{Fluxo plasmático renal}$$

Membrana Capilar Glomerular

A membrana capilar glomerular é semelhante à encontrada em outros capilares, exceto por possuir três (em vez de duas) camadas principais: (1) o *endotélio* capilar, (2) a *membrana basal* e (3) uma camada de *células epiteliais* (*podócitos*) ao redor da superfície externa da membrana basal capilar (Fig. 26-10). Juntas, essas camadas compõem uma barreira de filtração que, apesar das três camadas, filtra diversas centenas de vezes mais água e solutos do que uma membrana capilar normal. Mesmo com essa alta taxa de filtração, a membrana capilar glomerular normalmente não filtra proteínas plasmáticas.

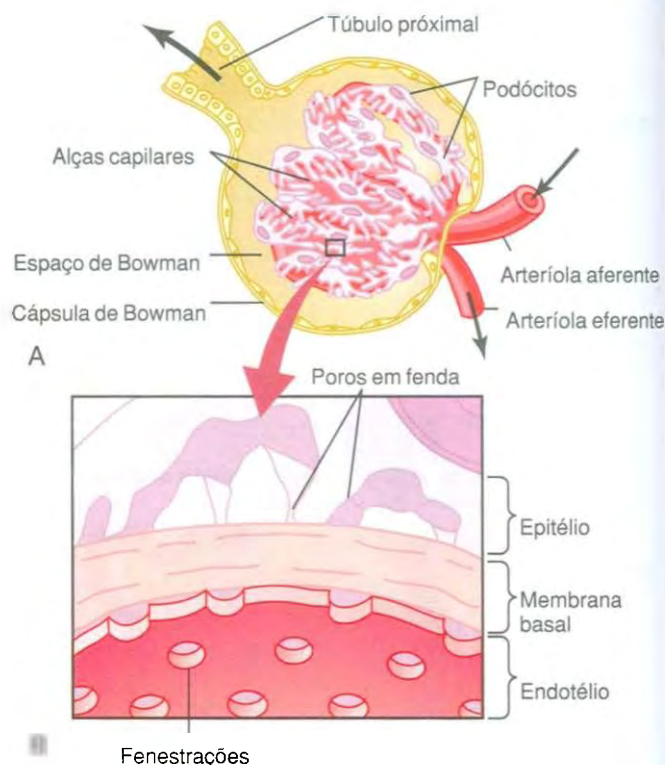


Figura 26-10

A, Ultra-estrutura básica dos capilares glomerulares. B, Corte transversal da membrana capilar glomerular e seus principais componentes: endotélio capilar, membrana basal e epitélio (podócitos).

A alta taxa de filtração através da membrana capilar glomerular se deve parcialmente à sua característica especial. O *endotélio* capilar é perfurado por milhares de pequenos orifícios chamados de *fenestrações*, semelhantes aos capilares fenestrados encontrados no fígado. Embora as fenestrações sejam relativamente grandes, as células endoteliais são ricamente envolvidas com cargas fixas negativas que impedem a passagem de proteínas plasmáticas.

Ao redor do endotélio está a *membrana basal*, que consiste em uma trama de colágeno e fibrilas proteoglicanas que têm grandes espaços pelos quais grandes quantidades de água e de pequenos solutos podem ser filtradas. A membrana basal evita de modo eficiente a filtração de proteínas plasmáticas, em parte por causa da grande quantidade de cargas negativas associadas aos proteoglicanos.

A última parte da membrana glomerular é uma camada de células epiteliais que recobre a superfície externa do glomérulo. Essas células não são contínuas, mas têm longos processos semelhantes a pés (*podócitos*) que envolvem a superfície externa dos capilares (Fig. 26-10). Os podócitos são separados por lacunas chamadas de *fendas de filtração* através das quais o filtrado glomerular se move. As células epiteliais, que também têm cargas negativas, fornecem restrições adicionais para a filtração de proteínas plasmáticas. Assim, todas as camadas da parede capilar glomerular fornecem barreiras para a filtração das proteínas do plasma.

Tabela 26-1

Filtrabilidade de Substâncias pelos Capilares Glomerulares Baseada no Peso Molecular

Substância	Peso Molecular	Filtrabilidade
Água	18	1,0
Sódio	23	1,0
Glicose	180	1,0
Inulina	5.500	1,0
Mioglobina	17.000	0,75
Albumina	69.000	0,005

A Filtrabilidade dos Solutos é Inversamente Relacionada ao seu Tamanho. A membrana capilar glomerular é mais espessa que a da maioria dos outros capilares, mas também é muito mais porosa e, portanto, filtra líquidos a uma taxa mais alta. Apesar da alta taxa de filtração, a barreira de filtração glomerular é seletiva na determinação de quais moléculas serão filtradas, com base no seu tamanho e carga elétrica.

A Tabela 26-1 lista o efeito do tamanho molecular sobre a filtrabilidade de diferentes moléculas. A filtrabilidade de 1,0 significa que a substância é filtrada tão livremente quanto a água; uma filtrabilidade de 0,75 significa que a substância é filtrada apenas 75% tão rapidamente quanto a água. Note que eletrólitos tais como sódio e pequenos compostos orgânicos como a glicose são livremente filtrados. Conforme o peso molecular da molécula se aproxima daquele da albumina, a filtrabilidade rapidamente diminui, aproximando-se de zero.

Grandes Moléculas Carregadas negativamente São Filtradas menos facilmente Que Moléculas Carregadas positivamente com Tamanho Molecular Igual. O diâmetro molecular da proteína plasmática albumina é de apenas cerca de 6 nanômetros, enquanto supõe-se que os poros da membrana glomerular tenham cerca de 8 nanômetros (80 ângstrons). A albumina é restrita da filtração, no entanto, por causa da sua carga negativa e repulsão eletrostática exercida pelas cargas negativas dos proteoglicanos presentes na parede dos capilares glomerulares.

A Figura 26-11 mostra como a carga elétrica afeta a filtração glomerular de dextrana com diferentes pesos moleculares. Dextranas são polissacarídeos que podem ser como moléculas neutras, com cargas positivas ou com cargas negativas. Note que para qualquer raio molecular, moléculas carregadas positivamente são filtradas muito mais rapidamente do que as moléculas com cargas negativas. Polímeros neutros também são filtrados mais prontamente que polímeros carregados negativamente com peso molecular igual. A razão para estas diferenças na filtrabilidade é que as cargas negativas da membrana basal e dos podócitos fornecem um meio importante para restringir a passagem de grandes moléculas carregadas negativamente, incluindo as proteínas plasmáticas.

Em certas doenças renais, as cargas negativas na membrana basal são perdidas até mesmo antes que haja alterações histológicas notáveis, uma condição referida como *nefropatia com alteração mínima*. Como resultado dessa perda de cargas negativas nas membranas basais, algumas das proteínas com baixo peso molecular, especialmente a

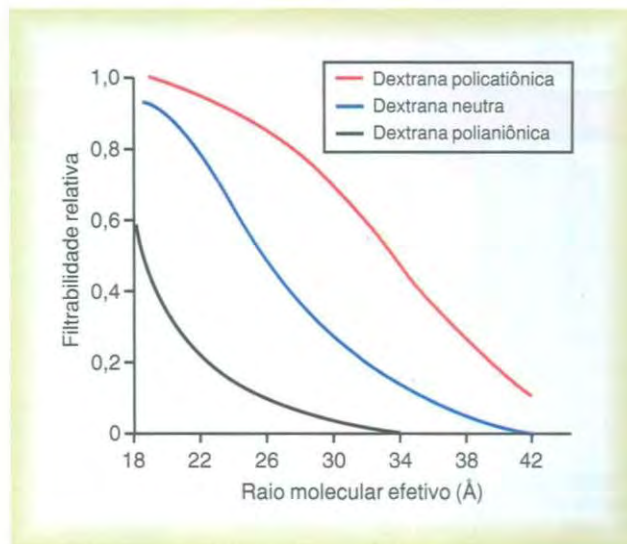


Figura 26-11

Efeito do tamanho e carga elétrica da dextrana sobre a sua filtrabilidade pelos capilares glomerulares. Um valor de 1,0 indica que a substância é filtrada tão livremente quanto a água, enquanto um valor de 0 indica que esta não é filtrada. Dextranas são polissacarídeos que podem ser manufaturados como moléculas neutras ou com cargas positivas ou negativas e com variados pesos moleculares.

albumina, são filtradas e aparecem na urina, uma condição conhecida como *proteinúria* ou *albuminúria*.

Determinantes da TFG

A TFG é determinada (1) pela soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas através da membrana glomerular, que fornecem a *pressão líquida de filtração* e (2) pelo coeficiente de filtração capilar glomerular K_f . Expressa matematicamente, a TFG é igual ao produto de K_f pela pressão líquida de filtração:

$$TFG = K_f \times \text{Pressão líquida de filtração}$$

A pressão líquida de filtração representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que tanto favorecem como se opõem à filtração através dos capilares glomerulares (Fig. 26-12). Essas forças incluem (1) a pressão hidrostática no interior dos capilares glomerulares (pressão hidrostática glomerular, P_G), que promove a filtração; (2) a pressão hidrostática na cápsula de Bowman (P_B) fora dos capilares, que se opõe à filtração; (3) a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas (π_G), que se opõe à filtração e (4) a pressão coloidosmótica das proteínas na cápsula de Bowman (π_B), que promove a filtração. (Sob condições normais, a concentração de proteínas no filtrado glomerular é tão baixa que a pressão coloidosmótica do líquido na cápsula de Bowman é considerada nula.)

Portanto, a TFG pode ser expressa como:

$$TFG = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

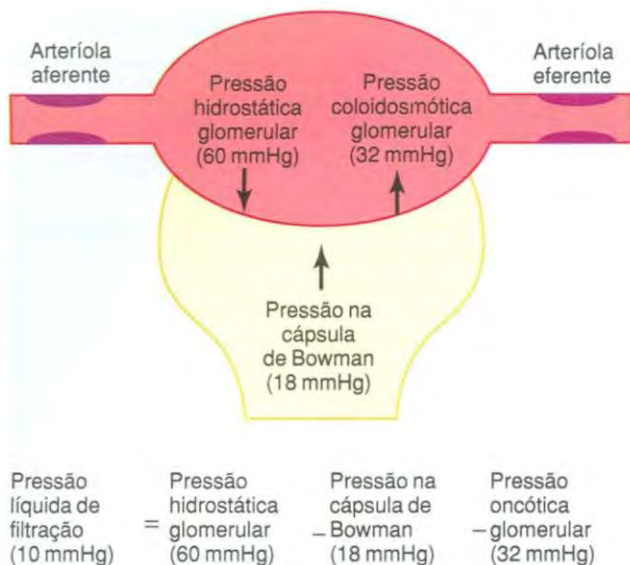


Figura 26-12

Resumo das forças que causam filtração pelos capilares glomerulares. Os valores mostrados são estimados para humanos saudáveis.

Embora os valores normais para os determinantes da TFG não tenham sido medidos diretamente em humanos, eles foram estimados em animais como cães e ratos. Com base nos resultados em animais, as forças normais aproximadas que favorecem e se opõem à filtração glomerular em humanos são as seguintes (Fig. 26-12):

Forças Favoráveis à Filtração (mmHg)

Pressão hidrostática glomerular	60
Pressão coloidosmótica na cápsula de Bowman	0

Forças que se Opõem à Filtração (mmHg)

Pressão hidrostática na cápsula de Bowman	18
Pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares	32
Pressão líquida de filtração = 60 - 18 - 32 = + 10 mmHg	

Alguns desses valores podem ser substancialmente alterados em diferentes condições fisiológicas, enquanto outros são alterados principalmente em estados de doença, como discutido adiante.

O Aumento no Coeficiente de Filtração Capilar Glomerular Eleva a TFG

O K_f é a medida do produto da condutividade hidráulica e da área de superfície dos capilares glomerulares. O K_f não pode ser medido diretamente, mas ele é estimado experimentalmente pela divisão da taxa de filtração glomerular pela pressão líquida de filtração:

$$K_f = \text{TFG} / \text{Pressão líquida de filtração}$$

Como a TFG total para ambos os rins é de cerca de 125 mL/min e a pressão líquida de filtração é de 10 mmHg, o K_f normal é calculado como sendo de aproximadamente 12,5 mL/min/mmHg de pressão de filtração. Quando o K_f é expresso por 100 gramas de peso renal, seu valor é 4,2

mL/min/mmHg, um valor cerca de 400 vezes mais alto que o K_f da maioria dos outros sistemas capilares do corpo; o K_f médio de muitos outros tecidos no corpo é de apenas cerca de 0,01 mL/min/mmHg por 100 gramas. Este alto K_f para os capilares glomerulares contribui tremendamente para a rápida taxa de filtração do líquido.

Embora o K_f elevado aumente a TFG e o K_f diminuído reduza a TFG, alterações no K_f provavelmente não fornecem um mecanismo primário para regulação normal da TFG no dia-a-dia. Algumas doenças, no entanto, reduzem o K_f pela redução do número de capilares glomerulares funcionantes (portanto reduzindo a área de superfície para filtração) ou pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e redução da sua condutividade hidráulica. Por exemplo, hipertensão crônica não controlada e diabetes melito gradualmente reduzem o K_f pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e, eventualmente, pela lesão grave dos capilares que ocasiona perda da função capilar.

A Pressão Hidrostática Aumentada na Cápsula de Bowman Diminui a TFG

Medidas diretas da pressão hidrostática na cápsula de Bowman, utilizando micropipetas em diferentes pontos no túbulo proximal, sugerem que uma estimativa razoável para pressão na cápsula de Bowman em adultos é, aproximadamente, 18 mmHg sob condições normais. Aumentando-se a pressão hidrostática na cápsula de Bowman, reduz-se a TFG, enquanto ao diminuir-se esta pressão, a TFG se eleva. No entanto, alterações na pressão da cápsula de Bowman normalmente não servem como um meio primário de regulação da TFG.

Em certas condições patológicas associadas à obstrução do trato urinário, a pressão na cápsula de Bowman pode aumentar de forma marcante causando redução grave da TFG. Por exemplo, precipitação de cálcio ou ácido úrico pode levar ao alojamento de "cálculos" no trato urinário, frequentemente no ureter, dessa maneira obstruindo a saída de urina e aumentando a pressão na cápsula de Bowman. Isso reduz a TFG e eventualmente pode lesar ou até mesmo destruir o rim, a menos que a obstrução seja revertida.

A Pressão Coloidosmótica Capilar Aumentada Reduz a TFG

Conforme o sangue passa da arteríola aferente através dos capilares glomerulares para as arteríolas eferentes, a concentração de proteínas plasmáticas aumenta cerca de 20% (Fig. 26-13). A razão para isso é que aproximadamente um quinto do líquido nos capilares passa por filtração para o interior da cápsula de Bowman, concentrando as proteínas plasmáticas glomerulares que não são filtradas. Assumindo-se que a pressão coloidosmótica do plasma que entra nos capilares glomerulares seja de 28 mmHg, este valor geralmente aumenta para cerca de 36 mmHg quando o sangue alcança a terminação eferente dos capilares. Portanto, a pressão coloidosmótica média

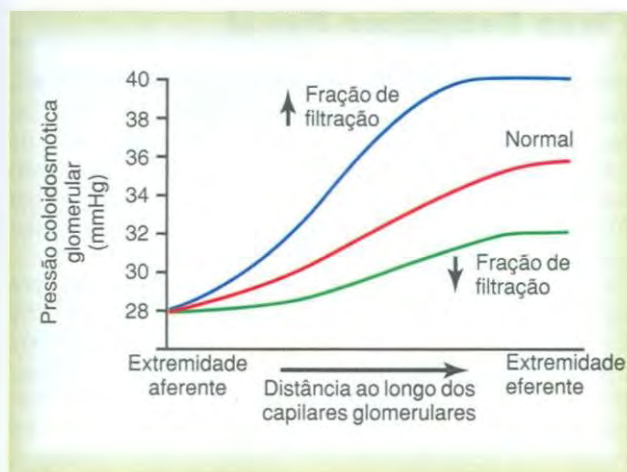


Figura 26-13

Aumento na pressão coloidosmótica no plasma que flui através dos capilares glomerulares. Normalmente, cerca de um quinto do líquido dos capilares glomerulares filtra para o interior da cápsula de Bowman, desta forma concentrando as proteínas plasmáticas que não são filtradas. Aumentos na fração de filtração (taxa de filtração glomerular/fluxo plasmático renal) elevam a taxa com a qual a pressão coloidosmótica do plasma sobe ao longo dos capilares glomerulares; diminuições na fração de filtração têm o efeito oposto.

das proteínas plasmáticas nos capilares glomerulares está entre 28 e 36 mmHg, ou aproximadamente 32 mmHg.

Assim, dois fatores que influenciam a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares são (1) a pressão coloidosmótica no plasma arterial e (2) a fração de plasma filtrada pelos capilares glomerulares (fração de filtração). Aumentando-se a pressão coloidosmótica do plasma arterial, eleva-se a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares, que por sua vez diminui a TFG.

Aumentando-se a fração de filtração também se concentram as proteínas plasmáticas e se eleva a pressão coloidosmótica glomerular (Fig. 26-13). Como a fração de filtração é definida como TFG/fluxo plasmático renal, a fração de filtração pode ser aumentada pela elevação da TFG ou pela redução do fluxo plasmático renal. Por exemplo, uma redução no fluxo plasmático renal sem nenhuma alteração inicial na TFG tenderia a aumentar a fração de filtração, que elevaria a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares e reduziria a TFG. Por essa razão, alterações no fluxo sangüíneo renal podem influenciar a TFG independentemente de mudanças na pressão hidrostática glomerular.

Com o aumento no fluxo sangüíneo renal, uma fração mais baixa de plasma é inicialmente filtrada para fora dos capilares glomerulares, causando um aumento mais lento na pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares e menos efeito inibidor na TFG. *Conseqüentemente, até mesmo com uma pressão hidrostática glomerular constante, uma taxa maior de fluxo sangüíneo para o interior do glomérulo tende a aumentar a TFG e uma taxa menor de fluxo sangüíneo tende a diminuir a TFG.*

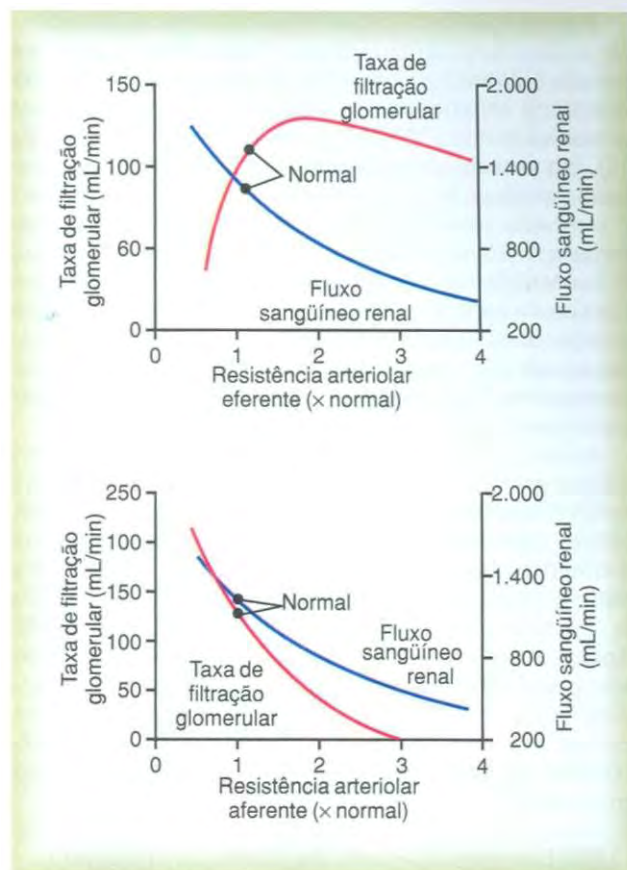


Figura 26-14

Efeito da alteração na resistência arteriolar aferente ou resistência arteriolar eferente na taxa de filtração glomerular e no fluxo sangüíneo renal.

A Pressão Hidrostática Glomerular Aumentada Eleva a TFG

A pressão hidrostática capilar glomerular foi estimada em cerca de 60 mmHg sob condições normais. Alterações na pressão hidrostática glomerular servem como meio primário para regulação fisiológica da TFG. Aumentos na pressão hidrostática glomerular elevam a TFG, enquanto diminuições na pressão hidrostática glomerular reduzem a TFG.

A pressão hidrostática glomerular é determinada por três variáveis, cada uma das quais sob controle fisiológico: (1) *pressão arterial*, (2) *resistência arteriolar aferente* e (3) *resistência arteriolar eferente*.

O aumento da pressão arterial tende a elevar a pressão hidrostática glomerular e, portanto, aumentar a TFG. (No entanto, como será discutido mais à frente, este efeito é atenuado por mecanismos auto-regulatórios que mantêm uma pressão glomerular relativamente constante durante flutuações da pressão arterial.)

A resistência aumentada das arteríolas aferentes reduz a pressão hidrostática glomerular e diminui a TFG. De modo oposto, a dilatação das arteríolas aferentes aumenta tanto a pressão hidrostática glomerular como a TFG (Fig. 26-14).

A constrição das arteríolas eferentes aumenta a resistência ao fluxo de saída dos capilares glomerulares. Isto eleva a pressão hidrostática glomerular, e, enquanto o aumento na resistência eferente não reduzir o fluxo sanguíneo renal demasiadamente, a TFG se elevará discretamente (Fig. 26-14). No entanto, como a constrição arteriolar eferente também reduz o fluxo sanguíneo renal, a fração de filtração e a pressão coloidosmótica glomerular aumentam conforme a resistência arteriolar eferente aumenta. Portanto, se a constrição das arteríolas eferentes é grave (maior que três vezes o normal), a elevação na pressão coloidosmótica excede o aumento na pressão hidrostática capilar glomerular causada pela constrição arteriolar eferente. Quando isto ocorre, a *força líquida* de filtração na realidade diminui, causando uma redução na TFG.

Assim, a constrição arteriolar eferente tem um efeito bifásico na TFG. Em níveis moderados de constrição há um leve aumento na TFG, mas, com uma constrição maior, há uma diminuição da TFG. A causa primária para uma eventual diminuição na TFG é a seguinte: conforme a constrição eferente se torna mais grave e a concentração de proteínas plasmáticas aumenta, há um aumento rápido, não-linear, na pressão coloidosmótica, causado pelo efeito Donnan; quanto maior a concentração proteica, mais rapidamente a pressão coloidosmótica se elevará por causa da interação de íons, que também exercem um efeito osmótico com as cargas negativas das proteínas plasmáticas, como discutido no Capítulo 16.

Em resumo, a constrição de arteríolas aferentes reduz a TFG. Entretanto, o efeito da constrição arteriolar eferente depende do grau de constrição; uma constrição eferente moderada eleva a TFG, mas uma constrição eferente grave (aumento na resistência de mais de três vezes) tende a reduzir a TFG.

A Tabela 26-2 resume os fatores que podem diminuir a TFG.

Tabela 26-2

Fatores que Podem Diminuir a Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

Determinantes Físicos*	Causas Fisiológicas/Fisiopatológicas
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	Doença renal, diabetes melito, hipertensão
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	Obstrução do trato urinário (p. ex., cálculos renais)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	$\downarrow$ Fluxo sanguíneo renal, proteínas plasmáticas aumentadas
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow \text{TFG}$	$\downarrow$ Pressão arterial (tem apenas um pequeno efeito devido à auto-regulação)
$\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Angiotensina II (drogas que bloqueiam a formação da angiotensina II)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	$\uparrow$ Atividade simpática, hormônios vasoconstritores (p. ex., norepinefrina, endotelina)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	

Mudanças contrárias nos determinantes geralmente aumentam a TFG. K_f , coeficiente de filtração glomerular; P_B , pressão hidrostática da cápsula de Bowman; π_G , pressão osmótica coloidal capilar glomerular; P_G , pressão hidrostática capilar glomerular; A_P , pressão arterial sistêmica; R_E , resistência arteriolar eferente; R_A , resistência arteriolar aferente.

Fluxo Sanguíneo Renal

Em um homem médio de 70 quilos, o fluxo sanguíneo para ambos os rins é de cerca de 1.100 mL/min ou aproximadamente 22% do débito cardíaco. Considerando o fato de que os dois rins constituem apenas cerca de 0,4% do peso corporal total, pode-se observar que eles recebem um fluxo sanguíneo extremamente alto comparado com outros órgãos.

Assim como em outros tecidos, o fluxo sanguíneo supre os rins com nutrientes e remove produtos indesejáveis. Entretanto, o fluxo alto para os rins excede em muito esta necessidade. O propósito deste fluxo adicional é suprir plasma suficiente para se ter altas taxas de filtração glomerular que são necessárias para a regulação precisa dos volumes de líquidos corporais e concentrações de solutos. Como é de se esperar, os mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo renal estão intimamente ligados ao controle da TFG e às funções excretoras dos rins.

Fluxo Sanguíneo Renal e Consumo de Oxigênio

Com base no peso por grama, os rins normalmente consomem duas vezes mais oxigênio que o cérebro, mas têm o fluxo sanguíneo quase sete vezes maior. Assim, o oxigênio fornecido aos rins excede em muito suas necessidades metabólicas, e a extração arteriovenosa de oxigênio é relativamente baixa, comparada com a da maioria dos tecidos.

Uma grande fração do oxigênio consumido pelos rins está relacionada à alta taxa de reabsorção ativa do sódio pelos túbulos renais. Caso o fluxo sanguíneo renal e a TFG sejam reduzidos e menos sódio seja filtrado, haverá uma diminuição na reabsorção de sódio e do oxigênio consumido. Portanto, o consumo de oxigênio renal varia proporcionalmente à reabsorção de sódio nos túbulos renais, que, por sua vez, está firmemente relacionada à TFG e à taxa do sódio filtrado (Fig. 26-15). Caso a filtração glomerular cesse completamente, a reabsorção renal de sódio também cessará e o consumo de oxigênio diminuirá para cerca de um quarto do normal. Este consumo de oxigênio residual reflete as necessidades metabólicas básicas das células renais.

Determinantes do Fluxo Sanguíneo Renal

O fluxo sanguíneo renal é determinado pelo gradiente de pressão através da vasculatura renal (a diferença entre as pressões hidrostáticas na artéria renal e na veia renal) dividido pela resistência vascular renal total:

$$\frac{(\text{Pressão na artéria renal} - \text{Pressão na veia renal})}{\text{Resistência vascular renal total}}$$

A pressão na artéria renal é aproximadamente igual à pressão arterial sistêmica, e a pressão na veia renal é em média de 3 a 4 mmHg na maioria das condições. Como em outros leitos vasculares, a resistência vascular total através dos rins é determinada pela soma das resistências nos segmentos vasculares individuais, incluindo as artérias, arteríolas, capilares e veias (Tabela 26-3).

Tabela 26-3

Pressões e Resistências Vasculares Aproximadas na Circulação do Rim Normal

Vaso	Pressão no Vaso (mmHg)		Porcentagem da Resistência Vascular Renal Total
	Início	Final	
Artéria renal	100	100	~0
Artérias interlobares, arqueadas e interlobulares	~100	85	~16
Arteríola aferente	85	60	~26
Capilares glomerulares	60	59	~1
Arteríola eferente	59	18	~43
Capilares peritubulares	18	8	~10
Veias interlobares, interlobulares e arqueadas	8	4	~4
Veia renal	4	~4	~0



Figura 26-15

Relação entre o consumo de oxigênio e a reabsorção de sódio em rins de cães. (Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. *Pflügers Arch Physiol* 271:782, 1960.)

A maior parte da resistência vascular renal reside em três segmentos principais: artérias interlobulares, arteríolas aferentes e arteríolas eferentes. A resistência desses vasos é controlada pelo sistema nervoso simpático, vários hormônios e mecanismos renais de controle local, como será discutido mais adiante. Um aumento na resistência de qualquer um desses segmentos vasculares dos rins tende a reduzir o fluxo sangüíneo renal, enquanto uma diminuição na resistência vascular aumenta o fluxo sangüíneo renal se as pressões na artéria e veia renal permanecerem constantes.

Embora as alterações na pressão arterial tenham alguma influência sobre o fluxo sangüíneo renal, os rins têm mecanismos efetivos para manter o fluxo sangüíneo renal e a TFG relativamente constantes em uma faixa de pressão

arterial entre 80 e 170 mmHg, um processo chamado de *auto-regulação*. Esta capacidade para auto-regulação ocorre através de mecanismos que são completamente intrínsecos aos rins, como será discutido mais adiante neste capítulo.

O Fluxo Sangüíneo nos *Vasa Recta* da Medula Renal é Muito Baixo, Comparado ao Fluxo no Córtex Renal

A parte externa do rim, o córtex renal, recebe a maior parte do fluxo sangüíneo renal. O fluxo sangüíneo para a medula renal corresponde a apenas 1 a 2% do fluxo sangüíneo renal total. O fluxo para medula renal é suprido por uma parte especializada do sistema capilar peritubular denominada *vasa recta*. Esses vasos entram na medula paralelamente ao ramo descendente das alças de Henle, formam várias alças em diferentes níveis da medula e retornam ao córtex também paralelo às alças de Henle antes de se escoarem para o sistema venoso. Como discutido no Capítulo 28, os *vasa recta* têm um papel importante na formação de urina concentrada pelo rim.

Controle Fisiológico da Filtração Glomerular e Fluxo Sangüíneo Renal

Os determinantes da TFG mais variáveis e sujeitos ao controle fisiológico incluem a pressão hidrostática glomerular e a pressão coloidosmótica capilar glomerular. Essas variáveis, por sua vez, são influenciadas pelo sistema nervoso simpático, hormônios e autacóides (substâncias vasoativas que são liberadas nos rins e agem localmente) e outros controles por *feedback* que são intrínsecos aos rins.

A Ativação do Sistema Nervoso Simpático Diminui a TFG

Essencialmente todos os vasos sangüíneos renais, incluindo as arteríolas aferentes e eferentes, são ricamente inervados pelas fibras nervosas simpáticas. A forte ativação dos nervos simpáticos renais pode produzir constrição das arteríolas renais e diminuir o fluxo sangüí-

neo renal e a TFG. A estimulação simpática leve ou moderada tem pouca influência no fluxo sanguíneo renal e na TFG. Por exemplo, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático resultante de diminuições moderadas na pressão dos barorreceptores do seio carotídeo ou receptores cardiopulmonares tem pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal ou TFG.

Os nervos simpáticos renais parecem ser mais importantes na redução da TFG durante distúrbios graves agudos que duram de alguns minutos a algumas horas, tais como aqueles suscitados pela reação de defesa, isquemia cerebral ou hemorragia grave. Em um indivíduo saudável em repouso, o tônus simpático parece ter pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal.

Controle Hormonal e Autacóide da Circulação Renal

Há vários hormônios e autacóides que podem influenciar a TFG e o fluxo sanguíneo renal, como resumido na Tabela 26-4.

Norepinefrina, Epinefrina e Endotelina Provocam Constrição dos Vasos Sanguíneos Renais e Diminuem a TFG. Os hormônios que provocam constrição das arteríolas aferentes e eferentes, causando reduções na TFG e no fluxo sanguíneo renal, incluem a *norepinefrina* e *epinefrina* liberadas pela medula adrenal. Em geral, os níveis sanguíneos desses hormônios acompanham a atividade do sistema nervoso simpático; assim, a norepinefrina e a epinefrina têm pouca influência sobre a hemodinâmica renal, exceto sob condições extremas, como hemorragia grave.

Outro vasoconstritor, a *endotelina*, é um peptídeo que pode ser liberado por células endoteliais vasculares lesionadas dos rins, assim como por outros tecidos. O papel fisiológico desse autacóide não é completamente entendido. Entretanto, a endotelina pode contribuir para hemostasia (minimizando a perda sanguínea) quando um vaso sanguíneo é avariado, o que lesiona o endotélio e libera este poderoso vasoconstritor. Os níveis de endotelina plasmática também estão aumentados em certas doenças associadas à lesão vascular, tais como toxemia da gravidez, insuficiência renal aguda e uremia crônica, e podem contribuir para vasoconstrição renal e diminuição da TFG em algumas dessas condições fisiopatológicas.

Tabela 26-4

Hormônios e Autacóides Que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

Hormônio ou Autacóide	Efeito na TFG
Norepinefrina	↓
Epinefrina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (previne ↓)
Óxido nítrico derivado do endotélio	↑
Prostaglandinas	↑

A Angiotensina II Provoca Constrição das Arteríolas Eferentes. Um poderoso vasoconstritor renal, a *angiotensina II*, pode ser considerado um hormônio circulante assim como um autacóide produzido localmente, visto que é formado nos rins e também na circulação. Como a angiotensina II preferencialmente ocasiona constrição das arteríolas eferentes, o aumento dos níveis de angiotensina II eleva a pressão hidrostática glomerular enquanto reduz o fluxo sanguíneo renal. Deve-se considerar que a formação aumentada de angiotensina II geralmente ocorre em circunstâncias associadas à diminuição da pressão arterial ou depleção volumétrica, que tendem a diminuir a TFG. Nessas circunstâncias, o nível aumentado de angiotensina II, ao provocar constrição das arteríolas eferentes, auxilia *prevenindo* as diminuições na pressão hidrostática glomerular e na TFG; ao mesmo tempo, entretanto, a redução do fluxo sanguíneo renal causada pela constrição arteriolar eferente contribui para o fluxo reduzido pelos capilares peritubulares, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio e água, como discutido no Capítulo 27.

Assim, níveis aumentados de angiotensina II que ocorrem com uma dieta hipossódica ou depleção de volume ajudam a preservar a TFG e mantêm a excreção normal de produtos indesejáveis do metabolismo, tais como a uréia e a creatinina, que dependem da filtração glomerular para sua excreção; ao mesmo tempo, a constrição das arteríolas eferentes induzida pela angiotensina II aumenta a reabsorção tubular de sódio e água, o que ajuda a restaurar o volume e a pressão sanguíneos. Este efeito da angiotensina II em auxiliar na “auto-regulação” da TFG é discutido com mais detalhes mais adiante neste capítulo.

O Óxido Nítrico Derivado do Endotélio Diminui a Resistência Vascular Renal e Aumenta a TFG. Um autacóide que diminui a resistência vascular renal e é liberado pelo endotélio vascular de todos os capilares do corpo é o *óxido nítrico derivado do endotélio*. Um nível basal de produção do óxido nítrico parece ser importante para a manutenção da vasodilatação dos rins. Isso permite que os rins excretem quantidades normais de sódio e água. Portanto, a administração de drogas que inibem a síntese normal de óxido nítrico aumenta a resistência vascular renal e diminui a TFG, diminuindo também a excreção urinária do sódio, o que pode causar um aumento da pressão sanguínea. Em alguns pacientes hipertensos, a produção prejudicada de óxido nítrico poderia ser a causa do aumento da vasoconstrição renal e da pressão sanguínea aumentada.

Prostaglandinas e Bradicininas Tendem a Aumentar a TFG. Hormônios e autacóides que causam vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG incluem as prostaglandinas (PGE_2 e PGI_2) e bradicinina. Estas substâncias são discutidas no Capítulo 17. Embora esses vasodiladores não pareçam ter importância principal na regulação do fluxo sanguíneo renal ou TFG em condições normais, eles podem amenizar os efeitos vasoconstritores renais dos nervos simpáticos ou da angiotensina II, especialmente os efeitos constritores das arteríolas aferentes.

Pela oposição da vasoconstrição das arteríolas aferentes, as prostaglandinas podem ajudar a evitar reduções excessivas na TFG e no fluxo sanguíneo renal. Sob condições de estresse, tais como depleção volumétrica ou após cirurgias,

a administração de antiinflamatórios não-esteroidais, tais como a aspirina, que inibem a síntese de prostaglandinas, podem causar reduções significativas na TFG.

Auto-regulação da TFG e Fluxo Sangüíneo Renal

Mecanismos de *feedback* intrínsecos dos rins normalmente mantêm o fluxo sangüíneo renal e a TFG relativamente constantes, mesmo com alterações marcantes na pressão sangüínea arterial. Esses mecanismos ainda funcionam independentes das influências sistêmicas em rins perfundidos removidos do corpo. Essa relativa constância da TFG e do fluxo sangüíneo renal é conhecida como *auto-regulação* (Fig. 26-16).

A função primária da auto-regulação do fluxo sangüíneo na maioria dos tecidos, excetuando-se os rins, é manter o fornecimento de oxigênio e nutrientes em um nível normal e remover os produtos indesejáveis do metabolismo, a despeito das alterações na pressão arterial. Nos rins, o fluxo sangüíneo normal é muito maior do que aquele requerido para essas funções. A principal função da auto-regulação nos rins é manter uma TFG relativamente constante e permitir o controle preciso da excreção renal de água e solutos.

A TFG normalmente permanece auto-regulada (*i. e.*, permanece relativamente constante), apesar de consideráveis flutuações na pressão arterial que ocorrem durante as atividades diárias de um indivíduo. Por exemplo, uma

diminuição na pressão arterial para de cerca de 75 mmHg ou um aumento que chegue a 160 mm Hg alteram a TFG em apenas alguns pontos percentuais. Em geral, o fluxo sangüíneo renal é auto-regulado em paralelo com a TFG, mas a TFG é mais eficientemente auto-regulada em certas condições.

A Importância da Auto-regulação da TFG na Prevenção de Alterações Extremas na Excreção Renal

Os mecanismos auto-regulatórios do rim não são 100% perfeitos, mas evitam grandes alterações que poderiam ocorrer na TFG e na excreção renal da água e solutos, que de outra forma ocorreriam com alterações na pressão sangüínea. Pode-se entender a importância quantitativa da auto-regulação considerando-se as magnitudes relativas da filtração glomerular, reabsorção tubular e excreção renal e as alterações na excreção renal que ocorreriam sem mecanismos auto-regulatórios.

Normalmente, a TFG é de cerca de 180 L/dia e a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, deixando 1,5 L/dia de líquido para ser excretado pela urina. Na ausência de auto-regulação, um aumento relativamente pequeno na pressão sangüínea (de 100 a 125 mmHg) poderia causar um aumento semelhante de 25% na TFG (de aproximadamente 180 a 225 L/dia). Caso a reabsorção tubular permanecesse constante em 178,5 L/dia, isto aumentaria o fluxo de urina para 46,5 L/dia (a diferença entre a TFG e a reabsorção tubular) — um aumento total na urina de mais de 30 vezes. Como o volume plasmático total é de apenas cerca de 3 litros, tal alteração depletaria rapidamente o volume sangüíneo.

Mas, na realidade, uma alteração desta magnitude na pressão arterial exerce muito menos efeito no volume de urina por dois motivos: (1) a auto-regulação renal evita grandes mudanças na TFG e (2) há mecanismos adaptativos adicionais nos túbulos renais que os permitem aumentar a taxa de reabsorção quando a TFG se eleva, um fenômeno conhecido como *balanço glomerulotubular* (discutido no Cap. 27). Até mesmo com esses mecanismos especiais de controle, alterações na pressão arterial ainda têm efeitos significativos na excreção renal de água e sódio; isto é conhecido como *diurese pressórica* ou *natriurese pressórica* e é crucial na regulação do volume de líquido corporal e da pressão arterial, como discutido nos Capítulos 19 e 29.

Papel do Feedback Tubuloglomerular na Auto-regulação da TFG

Para realizar a função de auto-regulação, os rins têm um mecanismo de *feedback* que relaciona as mudanças na concentração de cloreto de sódio na mácula densa com o controle da resistência arteriolar renal. Esse *feedback* permite assegurar um fornecimento relativamente constante de cloreto de sódio ao túbulo distal e ajuda a prevenir flutuações espúrias na excreção renal que de outro modo ocorreriam. Em muitas circunstâncias, esse *feed-*

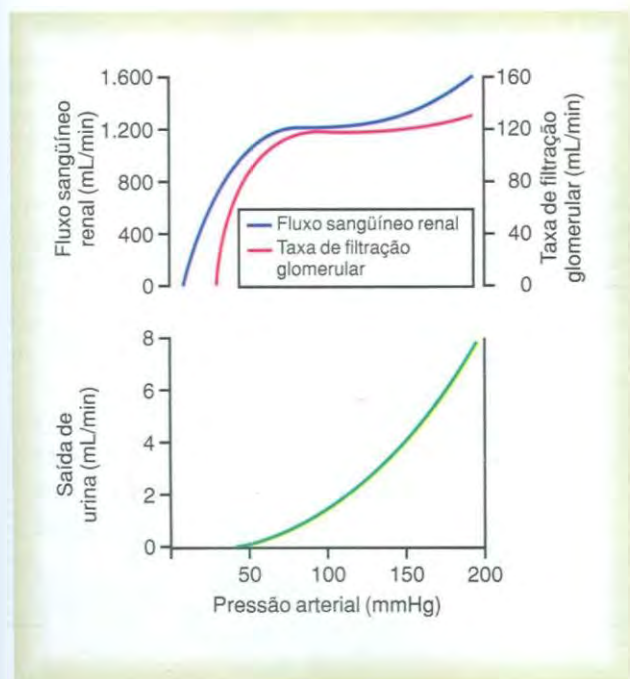


Figura 26-16

Auto-regulação do fluxo sangüíneo renal e da taxa de filtração glomerular, mas perda da auto-regulação do fluxo urinário durante alterações na pressão arterial.

back auto-regula o fluxo sanguíneo renal e, em paralelo, a TFG. Entretanto, já que esse mecanismo é especificamente direcionado para estabilização do fornecimento de cloreto de sódio ao túbulo distal, há momentos em que a TFG é auto-regulada a expensas de mudanças no fluxo sanguíneo renal, como será discutido adiante.

O mecanismo de *feedback* tubuloglomerular tem dois componentes que agem em conjunto para controlar a TFG: (1) um mecanismo de *feedback* arteriolar aferente e (2) um mecanismo de *feedback* arteriolar eferente. Esses mecanismos de *feedback* dependem de arranjos anatômicos especiais do *complexo justaglomerular* (Fig. 26-17).

O complexo justaglomerular consiste em *células da mácula densa* na porção inicial do túbulo distal e *células justaglomerulares* nas paredes das arteríolas aferentes e eferentes. A mácula densa é um grupo de células especializadas nos túbulos distais que estão em íntimo contato com as arteríolas aferentes e eferentes. As células da mácula densa contêm o aparelho de Golgi, que são organelas secretoras intracelulares direcionadas para as arteríolas, sugerindo que essas células possam secretar substâncias direcionadas para as arteríolas.

A Diminuição da Concentração de Cloreto de Sódio na Mácula Densa Causa Dilatação das Arteríolas Aferentes e Aumento da Liberação de Renina. As células da mácula densa percebem alterações no volume que chega ao túbulo distal por meio de sinais que não são completamente entendidos. Estudos experimentais sugerem que a TFG diminuída torna mais lento o fluxo na alça de Henle, causando reabsorção

aumentada de íons sódio e cloreto no ramo ascendente, reduzindo, através disso, a concentração de cloreto de sódio nas células da mácula densa. Essa redução na concentração de cloreto de sódio na mácula densa inicia um sinal que tem dois efeitos (Fig. 26-18): (1) reduz a resistência ao fluxo sanguíneo nas arteríolas aferentes, que eleva a pressão hidrostática glomerular e ajuda a retornar a TFG ao normal e (2) aumenta a liberação de renina pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes, que são os locais de maior estocagem da renina. A renina liberada por essas células funciona como uma enzima que aumenta a formação de angiotensina I, que é convertida em angiotensina II. Finalmente, a angiotensina II contrai as arteríolas eferentes, o que aumenta a pressão hidrostática glomerular e retorna a TFG ao normal.

Esses dois componentes do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular operam em conjunto por meio da estrutura anatômica especial do aparelho justaglomerular, fornecendo sinais de *feedback* às arteríolas aferentes e eferentes para auto-regulação eficiente da TFG durante alterações na pressão arterial. Quando ambos os mecanismos estão funcionando juntos, a TFG se altera apenas em poucos pontos percentuais, até mesmo com grandes flutuações na pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg.

O Bloqueio da Formação de Angiotensina II Reduz a TFG durante a Hipoperfusão Renal. Como discutido previamente, a ação constritora preferencial da angiotensina II nas arteríolas eferentes ajuda a evitar reduções graves na pressão

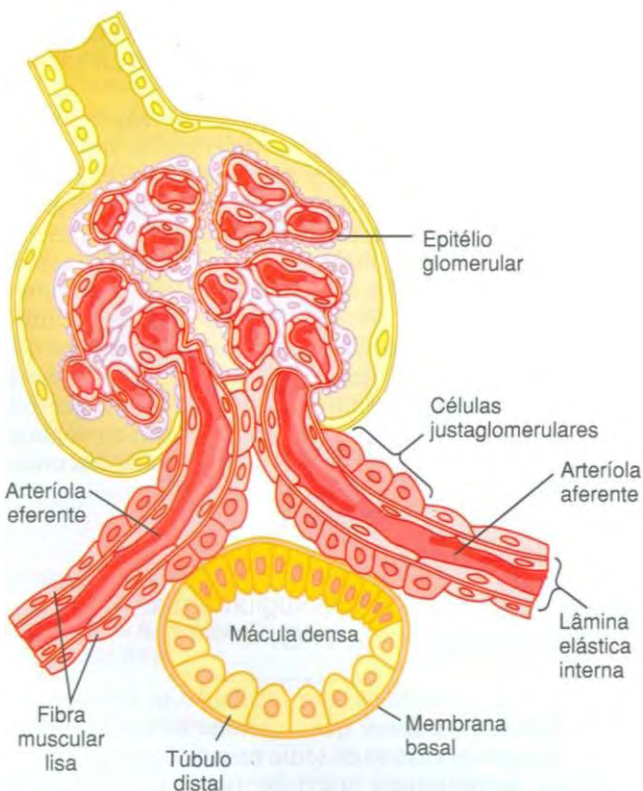


Figura 26-17

Estrutura do aparelho justaglomerular demonstrando o possível papel do *feedback* no controle da função do néfron.

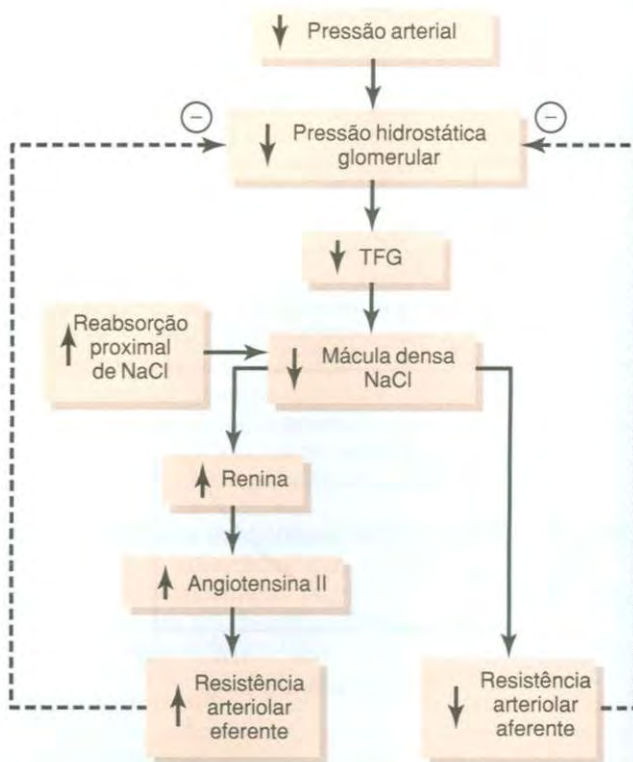


Figura 26-18

Mecanismo de *feedback* da mácula densa para auto-regulação da pressão hidrostática glomerular e da taxa de filtração glomerular (TFG) durante a diminuição da pressão arterial renal.

hidrostática glomerular e na TFG quando a pressão de perfusão renal cai abaixo do normal. A administração de drogas que bloqueiam a formação de angiotensina II (inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou que bloqueiam a ação da angiotensina II (antagonistas de angiotensina II) causa reduções maiores que o normal na TFG quando a pressão arterial renal cai abaixo do normal. Portanto, uma complicação importante do uso dessas drogas para tratar pacientes hipertensos devido a estenose da artéria renal (bloqueio parcial da artéria renal) é uma diminuição grave na TFG que pode, em alguns casos, causar insuficiência renal aguda. No entanto, as drogas que bloqueiam a angiotensina II podem ser agentes terapêuticos úteis em muitos pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e outras condições, desde que haja monitoramento que assegure a não ocorrência de diminuições graves na TFG.

Auto-regulação Miogênica do Fluxo Sangüíneo Renal e TFG

Outro mecanismo que contribui para manutenção de um fluxo sangüíneo renal e uma TFG relativamente constantes é a capacidade de os vasos sangüíneos individuais resistirem ao estiramento durante o aumento da pressão arterial, um fenômeno conhecido como *mecanismo miogênico*. Estudos de vasos sangüíneos individuais (especialmente arteríolas pequenas) de todo o corpo mostraram que eles respondem à tensão aumentada de parede ou estiramento de parede com contração do músculo liso vascular. O estiramento da parede vascular permite movimento aumentado de íons cálcio do líquido extracelular para o interior das células, causando a contração das mesmas pelos mecanismos discutidos no Capítulo 8. Esta contração evita uma hiperdistensão do vaso e, ao mesmo tempo, pela elevação da resistência vascular, ajuda a prevenir um aumento excessivo no fluxo sangüíneo renal e na TFG quando ocorre aumento da pressão arterial.

Embora o mecanismo miogênico provavelmente opere na maioria das arteríolas por todo o corpo, sua importância no fluxo sangüíneo renal e na auto-regulação da TFG tem sido questionada por alguns fisiologistas porque este mecanismo sensível ao estiramento da parede não tem meios de detectar diretamente alterações no fluxo sangüíneo renal ou na TFG *per se*.

Outros Fatores Que Aumentam o Fluxo Sangüíneo Renal e a TFG: Alta Ingestão Protéica e Glicose Sangüínea Aumentada

Embora o fluxo sangüíneo renal e a TFG sejam relativamente estáveis na maior parte das condições, há circunstâncias em que essas variáveis mudam significativamente. Por exemplo, sabe-se que *uma ingestão rica em proteínas aumenta tanto o fluxo sangüíneo renal como a TFG*. Com uma dieta crônica rica em proteínas, como aquelas que contêm grandes quantidades de carne, o aumento na TFG e no fluxo sangüíneo renal é devido parcialmente ao crescimento dos rins. A TFG e o fluxo sangüíneo renal, entre-

tanto, **aumentam 20 a 30% dentro de uma a duas horas após a ingestão de uma refeição rica em proteínas.**

Os mecanismos exatos pelos quais isto ocorre ainda não são completamente entendidos, mas um mecanismo possível é o seguinte: uma refeição rica em proteínas aumenta a liberação de aminoácidos para o sangue, que são reabsorvidos nos túbulos renais proximais. Como os aminoácidos e o sódio são reabsorvidos juntos pelo túbulo proximal, a reabsorção aumentada de aminoácidos também estimula a reabsorção de sódio nos túbulos proximais. Isso diminui o aporte de sódio para a mácula densa, o que suscita uma diminuição na resistência das arteríolas aferentes mediada por *feedback* tubuloglomerular, como discutido previamente. A resistência arteriolar aferente diminuída então eleva o fluxo sangüíneo renal e a TFG. Essa TFG aumentada permite a manutenção da excreção de sódio em um nível próximo do normal enquanto aumenta a excreção de produtos indesejáveis do metabolismo protéico, como a uréia.

Um mecanismo semelhante também pode explicar o aumento marcante no fluxo sangüíneo renal e na TFG que ocorre com grandes aumentos nos níveis de glicose sangüínea como aqueles encontrados no diabetes melito não tratado. Visto que a glicose, como alguns dos aminoácidos, também é reabsorvida junto com o sódio no túbulo proximal, o aumento do aporte de glicose aos túbulos faz com que eles reabsorvam sódio em excesso junto com a glicose. Isso, por sua vez, diminui o aporte de cloreto de sódio à mácula densa, ativando um *feedback* que leva à dilatação de arteríolas aferentes e ao subsequente aumento no fluxo sangüíneo renal e na TFG.

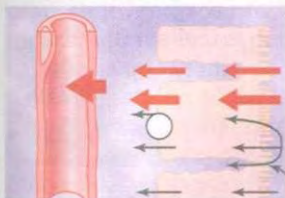
Esses exemplos demonstram que o fluxo sangüíneo renal e a TFG *per se* não são as principais variáveis controladas pelo mecanismo de *feedback* tubuloglomerular. O principal objetivo desse *feedback* é assegurar um aporte constante de cloreto de sódio ao túbulo distal, onde ocorre o processamento final da urina. Dessa maneira, distúrbios que tendem a aumentar a reabsorção do cloreto de sódio nas regiões tubulares antes da mácula densa ocasionam um aumento do fluxo sangüíneo renal e da TFG, o que contribui para a normalização do aporte de cloreto de sódio, de forma que taxas normais de excreção de sódio e água possam ser mantidas (Fig. 26-18).

Uma sequência oposta de eventos ocorre quando a reabsorção tubular proximal está reduzida. Por exemplo, quando os túbulos proximais estão danificados (o que pode ocorrer como resultado de envenenamento por metais pesados, como mercúrio, ou por grandes doses de drogas, como a tetraciclina), a capacidade de reabsorção do cloreto de sódio é diminuída. Como consequência, grandes quantidades de cloreto de sódio chegam ao túbulo distal e, sem as compensações apropriadas, causam rapidamente uma depleção excessiva de volume. Uma das respostas compensatórias importantes parece ser a vasoconstricção renal mediada por *feedback* que ocorre em resposta ao aporte aumentado de cloreto de sódio à mácula densa nessas circunstâncias. Esses exemplos novamente demonstram a importância do mecanismo de *feedback* para assegurar que o túbulo distal receba quantidades apropriadas de cloreto de sódio e outros solutos tubulares e também um volume de líquido adequado para que quantidades apropriadas dessas substâncias sejam excretadas na urina.

Referências

- Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
- Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.
- Blantz RC, Deng A, Lortie M, et al: The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int* 61:782, 2002.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 79:387, 1999.
- Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD: Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F579, 2001.
- DiBona GF: Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 41:621, 2003.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10 (Suppl 12):s258, 1999.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.
- Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 19:7, 2004.
- Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 587-654.
- Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M: Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 5:135, 2003.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 82:131, 2002.
- Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.
- Whelton A: Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 110 (Suppl 3A):33S, 2001.

Formação de Urina pelos Rins: II. Processamento Tubular do Filtrado Glomerular



Reabsorção e Secreção pelos Túbulos Renais

Após o filtrado glomerular entrar nos túbulos renais, ele flui através de porções sucessivas do túbulo — *túbulo proximal, alça de Henle, túbulo distal, túbulo coletor* e, finalmente, *ducto coletor* — antes de ser excretado como urina. Ao longo desse curso, algumas

substâncias são reabsorvidas seletivamente dos túbulos de volta para o sangue, enquanto outras são secretadas do sangue para o lúmen tubular. Por fim, a urina total formada representa a soma de três processos renais básicos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — como se segue:

Excreção urinária = Filtração glomerular – Reabsorção tubular + Secreção tubular

Para muitas substâncias, a reabsorção tem um papel bem mais importante do que o da secreção na determinação da taxa final de excreção urinária. No entanto, a secreção é responsável por quantidades significativas de íons potássio, íons hidrogênio e de outras poucas substâncias que aparecem na urina.

A Reabsorção Tubular é Seletiva e Quantitativamente Grande

A Tabela 27-1 mostra a depuração renal de várias substâncias que são filtradas livremente nos rins e reabsorvidas em taxas variáveis.

A taxa na qual cada uma dessas substâncias é filtrada é calculada como:

Filtração = Taxa de filtração glomerular $\times$ Concentração plasmática

Este cálculo presume que a substância seja filtrada livremente e não se ligue às proteínas plasmáticas. Por exemplo, se a concentração plasmática de glicose é de 1 g/L, a quantidade de glicose filtrada a cada dia é de cerca de 180 L/dia $\times$ 1 g/L, ou 180 g/dia. Já que praticamente nenhuma glicose filtrada é normalmente excretada na urina, a taxa de reabsorção de glicose também é de 180 g/dia.

A partir da Tabela 27-1, dois fatos são evidentes. Em primeiro lugar, os processos de filtração glomerular e de reabsorção tubular são quantitativamente muito superiores em relação à excreção urinária para muitas substâncias. Isso significa que uma pequena alteração na filtração glomerular ou na reabsorção tubular pode potencialmente causar uma alteração relativamente grande na excreção urinária. Por exemplo, uma diminuição de 10% na reabsorção tubular, de 178,5 para 160,7 L/dia, aumentaria o volume urinário de 1,5 para 19,3 L/dia (um aumento de quase 13 vezes), caso a taxa de filtração glomerular (TFG) permanecesse constante. Na realidade, no entanto, as alterações na reabsorção tubular e na filtração glomerular são precisamente coordenadas, de forma que grandes flutuações na excreção urinária são evitadas.

Segundo, diferentemente da filtração glomerular, que é relativamente não-seletiva (*i. e.*, praticamente todos os solutos do plasma são filtrados, exceto as proteínas plasmáticas ou substâncias ligadas a elas), a reabsorção tubular é altamente seletiva. Algumas substâncias, como glicose e aminoácidos, são quase que completamente reabsorvidas pelos túbulos, de forma que a taxa de excreção urinária é

Tabela 27-1

Taxas de Filtração, Reabsorção e de Excreção de Substâncias Diferentes pelos Rins

	Quantidade Filtrada	Quantidade Reabsorvida	Quantidade Excretada	% da Carga Filtrada Reabsorvida
Glicose (g/dia)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq/dia)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sódio (mEq/dia)	25.560	25.410	150	99,4
Cloreto (mEq/dia)	19.440	19.260	180	99,1
Potássio (mEq/dia)	756	664	92	87,8
Uréia (g/dia)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/dia)	1,8	0	1,8	0

praticamente zero. Muitos dos íons no plasma, como sódio, cloreto e bicarbonato, também são altamente reabsorvidos, mas suas taxas de reabsorção e de excreção urinárias são variáveis, dependendo das necessidades do organismo. Alguns subprodutos do metabolismo, como uréia e creatinina, ao contrário, são pouco reabsorvidos pelos túbulos e são excretados em quantidades relativamente altas.

Assim, pelo controle da taxa na qual eles reabsorvem diferentes substâncias, os rins regulam a excreção de solutos independentemente uns dos outros, uma característica essencial para o controle preciso da composição dos líquidos corpóreos. Neste capítulo, discutimos os mecanismos que permitem que os rins seletivamente reabsorvam ou secretem substâncias diferentes em taxas variáveis.

A Reabsorção Tubular Inclui Mecanismos Passivos e Ativos

Para que uma substância seja reabsorvida, ela deve primeiro ser transportada (1) através das membranas epiteliais tubulares para o líquido intersticial renal, e posteriormente, (2) através da membrana dos capilares peritubulares, retorna ao sangue (Fig. 27-1). Dessa forma, a reabsorção de água e de solutos inclui uma série de etapas de transporte. A reabsorção através do epitélio tubular para o líquido intersticial inclui transporte ativo ou passivo pelos mesmos mecanismos básicos discutidos no Capítulo 4 para o transporte através de outras membranas do corpo. Por exemplo, água e solutos podem ser transportados tanto através das próprias membranas celulares (*via transcelular*), quanto através dos espaços juncionais entre as células (*via paracelular*). A seguir, após a absorção através das células epiteliais tubulares para o líquido intersticial, água e solutos são transportados pelo restante do caminho através das paredes dos capilares peritubulares para o sangue por *ultrafiltração* (*bulk flow*), que é mediada por forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Os capilares peritubulares têm um comportamento bem parecido com o das extremidades venosas da maioria dos outros capilares, pois há uma força líquida de reabsorção que move o líquido e os solutos do interstício para o sangue.

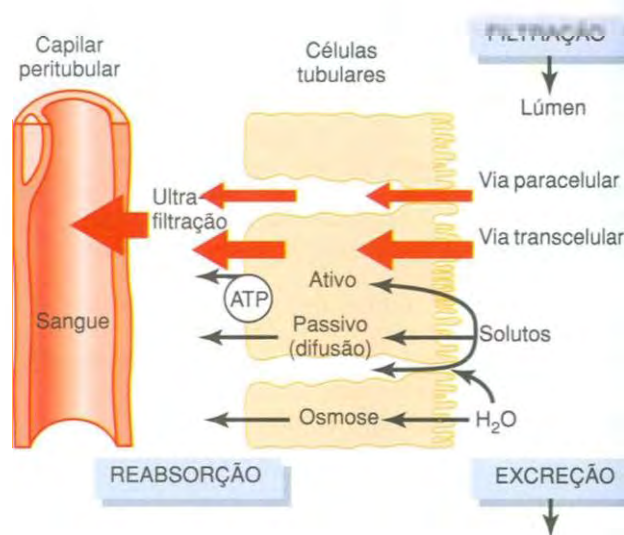


Figura 27-1

Reabsorção de água e solutos filtrados do lúmen tubular através das células epiteliais tubulares, interstício renal e de volta ao sangue. Os solutos são transportados através das células (*via transcelular*) por difusão passiva ou transporte ativo, ou entre as células (*via paracelular*) por difusão. A água é transportada através das células e entre as células tubulares por osmose. O transporte de água e solutos do líquido intersticial para dentro dos capilares peritubulares ocorre por ultrafiltração (*bulk flow*).

Transporte Ativo

O transporte ativo pode mover um soluto contra um gradiente eletroquímico e requer energia derivada do metabolismo. O transporte que é acoplado diretamente a uma fonte de energia, como por exemplo, a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP), é denominado *transporte ativo primário*. Um bom exemplo deste é a bomba sódio-potássio ATPase, que funciona ao longo da maior parte do túbulo renal. O transporte que é acoplado *indiretamente* a uma fonte de energia, como por exemplo, a fornecida por um gradiente iônico, é chamado de *transporte ativo secundário*. A reabsorção de glicose pelo túbulo renal é um exemplo de transporte ativo secundário. Embora os solutos possam ser reabsorvidos pelo túbulo por mecanismos ativos e/ou passivos, a água é sempre reabsorvida por um

mecanismo físico passivo (não-ativo), denominado *osmose*, o que significa difusão da água de uma região de baixa concentração de soluto (alta concentração de água) para uma de alta concentração de soluto (baixa concentração de água).

Os Solutos Podem Ser Transportados através de Células Epiteliais ou entre Células. As células tubulares renais, como outras células epiteliais, são mantidas unidas por *junções oclusivas*. Os espaços intercelulares laterais se situam atrás das junções oclusivas e separam as células epiteliais tubulares. Os solutos podem ser reabsorvidos ou secretados através das células pela *via transcelular* ou entre as células movendo-se através das junções oclusivas e dos espaços intercelulares pela *via paracelular*. O sódio é uma substância que se move através de ambas as vias, embora a maior parte do sódio seja transportada através da via transcelular. Em alguns segmentos do néfron, especialmente o túbulo proximal, a água também é reabsorvida através da via paracelular, e substâncias dissolvidas na água, principalmente íons potássio, magnésio e cloreto, são transportadas com o líquido reabsorvido entre as células.

O Transporte Ativo Primário através da Membrana Tubular Está Ligado à Hidrólise de ATP. A importância especial do transporte ativo primário é que ele pode mover solutos contra um gradiente eletroquímico. A energia para esse transporte ativo vem da hidrólise de ATP por meio de uma ATPase ligada à membrana; a ATPase também é um componente do mecanismo transportador que liga e move solutos através das membranas celulares. Os transportadores ativos primários que são conhecidos incluem *sódio-potássio ATPase*, *hidrogênio ATPase*, *hidrogênio-potássio ATPase* e *cálcio ATPase*.

Um bom exemplo de um sistema de transporte ativo primário é a reabsorção de íons sódio através da membrana tubular proximal, como mostrado na Figura 27-2. Nos lados basolaterais da célula epitelial tubular, a membrana celular tem um extenso sistema de sódio-potássio ATPase que hidrolisa ATP e usa a energia liberada para transportar íons sódio para fora da célula em direção ao interstício. Ao mesmo tempo, o potássio é transportado do interstício para o interior da célula. A operação desta bomba iônica mantém concentrações intracelulares baixas de sódio e altas de potássio, e cria uma carga líquida negativa de cerca de -70 milivolts dentro da célula. Este bombeamento de sódio para fora da célula através da membrana *basolateral* da célula favorece a difusão passiva de sódio através da membrana *luminal* da célula, do lúmen tubular para dentro da célula, por duas razões: (1) Há um gradiente de concentração que favorece a difusão de sódio para dentro da célula, pois a concentração intracelular de sódio é baixa (12 mEq/L) e a concentração de sódio do líquido tubular é elevada (140 mEq/L). (2) O potencial intracelular negativo de -70 milivolts atrai os íons sódio positivos do lúmen tubular para dentro da célula.

A reabsorção ativa de sódio pela sódio-potássio ATPase ocorre na maioria das porções do túbulo. Em certas porções do néfron, há uma provisão adicional para a movimentação de grandes quantidades de sódio presentes dentro da célula. No túbulo proximal, há uma borda em escova extensa no lado luminal da membrana (o lado

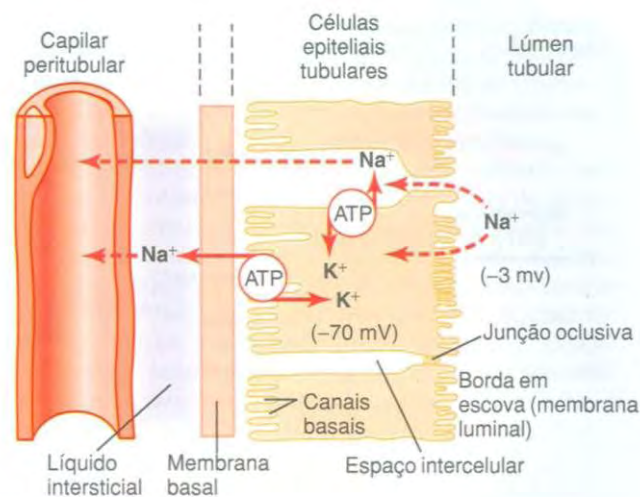


Figura 27-2

Mecanismo básico para transporte ativo de sódio através da célula epitelial tubular. A bomba de sódio-potássio transporta sódio do interior da célula através da membrana basolateral, criando uma concentração intracelular de sódio baixa e um potencial elétrico intracelular negativo. A baixa concentração intracelular de sódio e o potencial elétrico negativo fazem com que os íons sódio se difundam do lúmen tubular para dentro da célula através da borda em escova.

que está para o lúmen tubular) que multiplica a área de superfície em torno de 20 vezes. Há também proteínas transportadoras de sódio que se ligam a íons sódio na superfície luminal da membrana e os liberam dentro da célula, provendo uma *difusão facilitada* de sódio através da membrana para dentro da célula. Estas proteínas transportadoras de sódio também são importantes para o transporte ativo secundário de outras substâncias, como glicose e aminoácidos, discutidos posteriormente.

Dessa forma, a reabsorção resultante de íons sódio do lúmen tubular de volta para o sangue envolve pelo menos três etapas:

1. O sódio se difunde através da membrana luminal (também chamada de membrana apical) para dentro da célula a favor de um gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase na porção basolateral da membrana.
2. O sódio é transportado através da membrana basolateral contra um gradiente eletroquímico pela bomba sódio-potássio ATPase.
3. Sódio, água e outras substâncias são reabsorvidos do líquido intersticial para dentro dos capilares peritubulares por ultrafiltração, um processo passivo movido pelos gradientes de pressão hidrostática e coloidosmótica.

Reabsorção Ativa Secundária através da Membrana Tubular.

No transporte ativo secundário, duas ou mais substâncias interagem com uma proteína específica de membrana (uma molécula transportadora) e são ambas transportadas através da membrana. Uma vez que uma das substâncias (p. ex., sódio) se difunde por seu gradiente eletroquímico, a energia liberada é utilizada para mover outra substância (p. ex., glicose) contra seu gradiente ele-

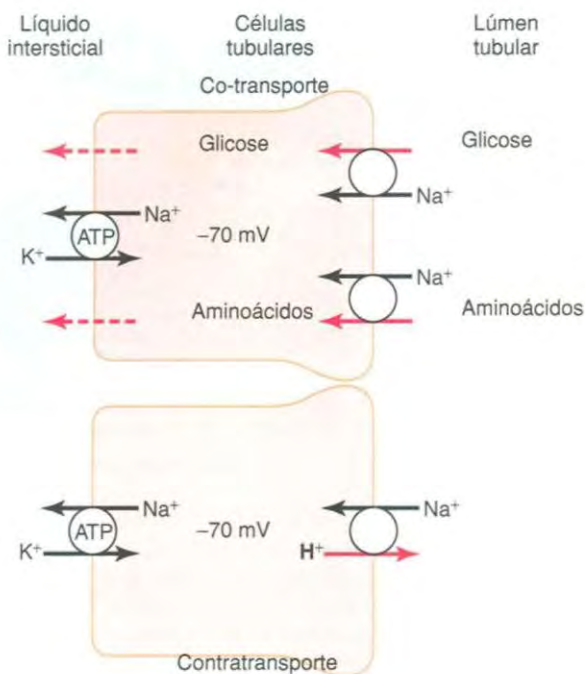


Figura 27-3

Mecanismos de transporte ativo secundário. A célula superior mostra o cotransporte de glicose e de aminoácidos juntamente com íons sódio através do lado apical das células epiteliais tubulares, seguido por difusão facilitada através das membranas basolaterais. A célula inferior mostra o contratransporte de íons hidrogênio do interior da célula através da membrana apical e para dentro do lúmen tubular; o movimento de íons sódio para dentro da célula, a favor de um gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio na membrana basolateral, fornece energia para o transporte dos íons hidrogênio de dentro da célula para o lúmen tubular.

troquímico. Dessa forma, o transporte ativo secundário não necessita de energia diretamente do ATP ou de outras fontes com fosfato de alta energia. Em vez disso, a fonte direta de energia é liberada pela difusão facilitada simultânea de outra substância transportada a favor de seu gradiente eletroquímico.

A Figura 27-3 mostra o transporte ativo secundário de glicose e aminoácidos no túbulo proximal. Em ambos os casos, uma proteína transportadora específica na borda em escova se combina com um íon sódio e uma molécula de aminoácido ou de glicose ao mesmo tempo. Esses mecanismos de transporte são tão eficientes que removem quase toda glicose e aminoácidos do lúmen tubular. Após a entrada na célula, glicose e aminoácidos saem através das membranas basolaterais por difusão facilitada, movidos pelas concentrações elevadas de glicose e aminoácido na célula.

Embora o transporte de glicose contra um gradiente químico não use diretamente ATP, a reabsorção de glicose depende da energia gasta pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. Por causa da atividade desta bomba, é mantido um gradiente eletroquímico para difusão facilitada de sódio através da membrana luminal, e é esta difusão dissipativa de sódio para o interior da célula que fornece a energia para o transporte ativo simultâneo de glicose através da membrana luminal. Dessa forma, essa reabsorção de glicose

é denominada “transporte ativo secundário”, porque a própria glicose é reabsorvida de forma ativa contra um gradiente químico, mas é “secundária” em relação ao transporte ativo primário de sódio.

Outro ponto importante é que uma substância é submetida a transporte “ativo” quando pelo menos uma das etapas na reabsorção envolve transporte ativo primário ou secundário, muito embora outras etapas no processo de reabsorção possam ser passivas. Para a reabsorção de glicose, o transporte ativo secundário ocorre na membrana luminal, mas a difusão facilitada passiva ocorre na membrana basolateral, e a captação passiva por ultrafiltração ocorre nos capilares peritubulares.

Secreção Ativa Secundária nos Túbulos. Algumas substâncias são secretadas nos túbulos por transporte ativo secundário. Isto envolve frequentemente *contratransporte* da substância com íons sódio. No *contratransporte*, a energia liberada do movimento dissipativo de uma das substâncias (p. ex., íons sódio) permite o movimento ativo de uma segunda substância na direção oposta.

Um exemplo de *contratransporte*, mostrado na Figura 27-3, é a secreção ativa de íons hidrogênio acoplada à reabsorção de sódio na membrana luminal do túbulo proximal. Neste caso, a entrada de sódio na célula está acoplada à extrusão de hidrogênio da célula por *contratransporte* sódio-hidrogênio. Este transporte é mediado por uma proteína específica na borda em escova da membrana luminal. Quando o sódio é transportado para o interior da célula, os íons hidrogênio são forçados para fora, na direção oposta, para o lúmen tubular. Os princípios básicos de transporte ativo primário e secundário são discutidos com mais detalhes no Capítulo 4.

Pinocitose — Um Mecanismo de Transporte Ativo para Reabsorção de Proteínas. Algumas porções do túbulo, especialmente o túbulo proximal, reabsorvem moléculas grandes como proteínas por *pinocitose*. Nesse processo, a proteína se adere à borda em escova da membrana luminal, e então esta porção da membrana invagina-se para o interior da célula até que esteja completamente destacada e seja formada uma vesícula contendo a proteína. Uma vez dentro da célula, a proteína é digerida em seus aminoácidos constituintes, os quais são reabsorvidos através da membrana basolateral para dentro do líquido intersticial. Como a pinocitose requer energia, é considerada uma forma de transporte ativo.

Transporte Máximo para Substâncias Que São Reabsorvidas Ativamente. Para a maioria das substâncias que são reabsorvidas ou secretadas ativamente, há um limite para a taxa na qual o soluto pode ser transportado, frequentemente denominado *transporte máximo*. Esse limite é devido à saturação dos sistemas específicos de transporte envolvidos quando a quantidade de soluto liberada para o túbulo (denominada *carga tubular*) excede a capacidade das proteínas transportadoras e de enzimas específicas envolvidas no processo de transporte.

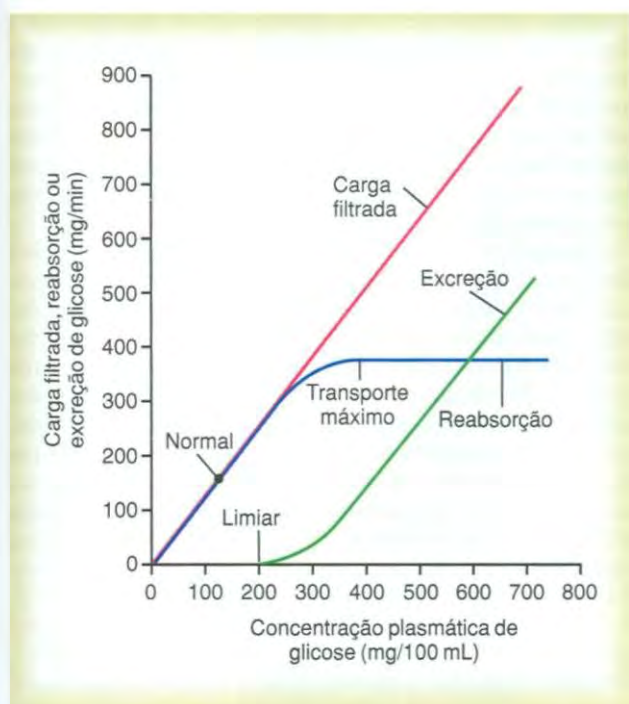


Figura 27-4

Relações entre a carga filtrada de glicose, a taxa de reabsorção de glicose pelos túbulos renais e a taxa de excreção de glicose na urina. O *transporte máximo* é a taxa máxima na qual a glicose pode ser reabsorvida dos túbulos. O *limiar* para glicose refere-se à carga filtrada de glicose na qual a glicose começa a ser excretada na urina.

O sistema de transporte de glicose no túbulo proximal é um bom exemplo. Normalmente, não há glicose mensurável na urina, porque praticamente toda a glicose filtrada é reabsorvida no túbulo proximal. No entanto, quando a carga filtrada excede a capacidade dos túbulos em reabsorver glicose, ocorre excreção urinária de glicose.

No humano adulto, o transporte máximo para glicose é em média de cerca de 375 mg/min, enquanto a carga filtrada de glicose é de apenas cerca de 125 mg/min ($\text{TFG} \times \text{glicose plasmática} = 125 \text{ mL/min} \times 1 \text{ mg/mL}$). Com grandes aumentos na TFG e/ou na concentração plasmática de glicose que aumentem a carga filtrada de glicose para valores acima de 375 mg/min, a glicose filtrada em excesso não é reabsorvida e passa para a urina.

A Figura 27-4 mostra a relação entre concentração plasmática de glicose, carga filtrada de glicose, transporte tubular máximo para glicose e taxa de perda de glicose na urina. Observe que quando a concentração plasmática de glicose é de 100 mg/100 mL e a carga filtrada está em seu nível normal, 125 mg/min, não há perda de glicose na urina. No entanto, quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa cerca de 200 mg/100 mL, aumentando a carga filtrada para até cerca de 250 mg/min, uma pequena quantidade de glicose começa a aparecer na urina. Este ponto é denominado o *limiar* para glicose. Observe que este surgimento de glicose na urina (no limiar) ocorre antes de o transporte máximo ser alcançado. Uma razão para a diferença entre limiar e transporte máximos é que nem todos os néfrons têm o mesmo transporte máximo para glicose,

e alguns dos néfrons excretam glicose antes que outros tenham alcançado seu transporte máximo. O *transporte máximo global para os rins*, que normalmente é cerca de 375 mg/min, é alcançado quando todos os néfrons já atingiram sua capacidade máxima para reabsorver glicose.

A glicose plasmática de uma pessoa saudável quase nunca se torna suficientemente alta a ponto de causar excreção de glicose na urina, mesmo após uma refeição. No entanto, no *diabetes melito* não controlado, a glicose plasmática pode atingir níveis elevados, fazendo com que a carga filtrada de glicose exceda o transporte máximo, o que causa excreção urinária de glicose. Alguns dos transportes máximos importantes para substâncias reabsorvidas ativamente pelos túbulos são os seguintes:

Substância	Transporte Máximo
Glicose	375 mg/min
Fosfato	0,10 mM/min
Sulfato	0,06 mM/min
Aminoácidos	1,5 mM/min
Urato	15 mg/min
Lactato	75 mg/min
Proteína plasmática	30 mg/min

Transportes Máximos para Substâncias Que São Secretadas Ativamente. Substâncias que são *secretadas ativamente* também exibem transportes máximos da seguinte forma:

Substância	Transporte Máximo
Creatinina	16 mg/min
Ácido paraminoipúrico	80 mg/min

Substâncias Que São Transportadas Ativamente Mas Que Não Exibem Um Transporte Máximo. A razão pela qual os solutos transportados ativamente freqüentemente exibem um transporte máximo é que o sistema de transporte torna-se saturado à medida que a carga tubular aumenta. Substâncias que são reabsorvidas passivamente não demonstram um transporte máximo, pois sua taxa de transporte é determinada por outros fatores, como (1) o gradiente eletroquímico para difusão da substância através da membrana, (2) a permeabilidade da membrana para a substância, e (3) o tempo que o líquido que contém a substância permanece dentro do túbulo. O transporte deste tipo é denominado *transporte gradiente-tempo*, porque a taxa de transporte depende do gradiente eletroquímico e do tempo que a substância está no túbulo, o qual, por sua vez, depende da taxa de fluxo tubular.

Algumas substâncias transportadas ativamente também possuem características de transporte gradiente-tempo. Um exemplo é a reabsorção de sódio no túbulo proximal. A razão principal pela qual o transporte de sódio no túbulo proximal não exhibe um transporte máximo é que outros fatores limitam a taxa de reabsorção, além da taxa máxima de transporte ativo. Por exemplo, nos túbulos proximais, a capacidade máxima de transporte da bomba sódio-potássio ATPase basolateral é normalmente bem maior do que a taxa real de reabsorção

líquida de sódio. Uma das razões para isto é que uma quantidade significativa de sódio transportado para fora da célula vaza de volta para o lúmen tubular através das junções epiteliais estreitas. A taxa na qual este retrovazamento ocorre depende de vários fatores, que incluem (1) a permeabilidade das junções aderentes e (2) as forças físicas intersticiais, que determinam a taxa de reabsorção de ultrafiltração do líquido intersticial para dentro dos capilares peritubulares. Portanto, o transporte de sódio nos túbulos proximais obedece principalmente aos princípios de transporte gradiente-tempo, em detrimento das características do transporte máximo tubular. Isso significa que, quanto maior a concentração de sódio nos túbulos proximais, maior sua taxa de reabsorção. Além disso, quanto mais lenta a taxa de fluxo do líquido tubular, maior a porcentagem de sódio que pode ser reabsorvida pelos túbulos proximais.

Nas porções mais distais do néfron, as células epiteliais têm junções aderentes bem mais estreitas e transportam quantidades bem menores de sódio. Nesses segmentos, a reabsorção de sódio exibe um transporte máximo similar ao de outras substâncias transportadas ativamente. Além disso, este transporte máximo pode ser aumentado em resposta a certos hormônios como a *aldosterona*.

A Reabsorção Passiva de Água por Osmose Está Acoplada Principalmente à Reabsorção de Sódio

Quando solutos são transportados para fora do túbulo por transporte ativo tanto primário quanto secundário, suas concentrações tendem a diminuir dentro do túbulo, enquanto aumentam no interstício renal. Isto cria uma diferença de concentração que causa osmose na mesma direção em que os solutos são transportados, do lúmen tubular para o interstício renal. Algumas porções do túbulo renal, especialmente o túbulo proximal, são altamente permeáveis à água, e a reabsorção de água ocorre tão rapidamente que há apenas um pequeno gradiente de concentração para os solutos através da membrana tubular.

Uma grande parte do fluxo osmótico de água ocorre através das chamadas *junções oclusivas* entre as células epiteliais, bem como através das próprias células. A razão para que isso ocorra, como já foi discutido, é que as junções entre as células não são tão estreitas quanto seu nome denota, e permitem uma significativa difusão de água e de pequenos íons. Este fato é especialmente verdadeiro nos túbulos proximais, que possuem uma alta permeabilidade para água e uma permeabilidade pequena mas significativa para a maioria dos íons, como sódio, cloreto, potássio, cálcio e magnésio.

A medida que a água se move através das junções aderentes por osmose, ela também pode carregar com ela alguns dos solutos, um processo denominado *arrasto de solvente*. Além disso, uma vez que a reabsorção de água, solutos orgânicos e íons está acoplada à reabsorção de sódio, alterações na reabsorção de sódio influenciam de forma importante a reabsorção de água e de muitos outros solutos.

Nas porções mais distais do néfron, começando na alça de Henle e se estendendo ao longo do túbulo coletor, as

junções estreitas se tornam bem menos permeáveis à água e aos solutos, e as células epiteliais também têm uma área de superfície de membrana acentuadamente diminuída. Portanto, a água não pode se mover facilmente através da membrana tubular por osmose. No entanto, o hormônio antidiurético (ADH) aumenta enormemente a permeabilidade à água nos túbulos distais e coletores, como será discutido posteriormente.

Dessa forma, a movimentação de água através do epitélio tubular só ocorre se a membrana for permeável à água, não importando quão grande é o gradiente osmótico. No túbulo proximal, a permeabilidade à água é sempre elevada, e a água é reabsorvida tão rapidamente quanto os solutos. No ramo ascendente da alça de Henle, a permeabilidade à água é sempre baixa, de forma que praticamente não ocorre reabsorção de água, apesar de um grande gradiente osmótico. A permeabilidade à água nas últimas porções dos túbulos — os túbulos distais, túbulos coletores e ductos coletores — pode ser alta ou baixa, dependendo da presença ou ausência de ADH.

Reabsorção de Cloreto, Uréia e de Outros Solutos por Difusão Passiva

Quando o sódio é reabsorvido através da célula epitelial tubular, íons negativos como cloreto, são transportados juntamente com sódio, devido ao potencial elétrico; ou seja, o transporte de íons sódio carregados positivamente para fora do lúmen deixa o interior do lúmen carregado negativamente, comparado com o líquido intersticial. Isso faz com que os íons cloreto se difundam *passivamente* através da *via paracelular*. A reabsorção adicional de íons cloreto ocorre por causa de um gradiente de concentração de cloreto que se desenvolve quando a água é reabsorvida do túbulo por osmose, concentrando, dessa forma, os íons cloreto no lúmen tubular (Fig. 27-5). Dessa forma, a reabsorção ativa de sódio está intimamente acoplada à reabsorção

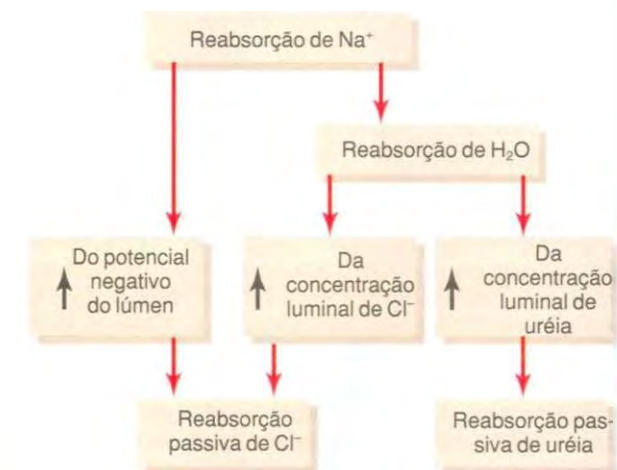


Figura 27-5

Mecanismos pelos quais a reabsorção de água, cloreto e uréia está acoplada à reabsorção de sódio.

passiva de cloreto por meio de um potencial elétrico e de um gradiente de concentração de cloreto.

Os íons cloreto também podem ser reabsorvidos por transporte ativo secundário. O mais importante dos processos de transporte ativo secundário para a reabsorção de cloreto envolve o co-transporte de cloreto e sódio através da membrana luminal.

A uréia também é reabsorvida passivamente do túbulo, mas em extensão menor do que os íons cloreto. À medida que a água é reabsorvida dos túbulos (por osmose acoplada à reabsorção de sódio), a concentração de uréia no lúmen tubular aumenta (Fig. 27-5). Isto cria um gradiente de concentração que favorece a reabsorção de uréia. No entanto, a uréia não permeia o túbulo tão facilmente quanto a água. Em algumas porções do néfron, especialmente no ducto coletor medular interno, a reabsorção passiva de uréia é facilitada por *transportadores de uréia* específicos. No entanto, apenas cerca de metade da uréia que é filtrada pelos capilares glomerulares é reabsorvida dos túbulos. O restante da uréia passa para a urina, permitindo que os rins excretem grandes quantidades deste produto do metabolismo.

Outro produto do metabolismo, a creatinina, é uma molécula ainda maior do que a uréia, e é essencialmente impermeante à membrana tubular. Portanto, quase nada da creatinina que é filtrada é reabsorvida, de forma que praticamente toda creatinina filtrada pelo glomérulo é excretada na urina.

Reabsorção e Secreção Ao Longo de Porções Diferentes do Néfron

Nas seções anteriores, discutimos os princípios básicos pelos quais a água e os solutos são transportados através da membrana tubular. Tendo em mente essas generalizações, podemos agora discutir as diferentes características dos segmentos tubulares individuais que os permitem realizar suas funções excretoras específicas. Apenas as funções de transporte tubular que são quantitativamente mais importantes são discutidas, especialmente como elas se relacionam com a reabsorção de sódio, cloreto e água. Em capítulos subsequentes, discutiremos a reabsorção e secreção de outras substâncias específicas em porções diferentes do sistema tubular.

Reabsorção Tubular Proximal

Normalmente, cerca de 65% da carga filtrada de sódio e água e uma porcentagem ligeiramente menor de cloreto filtrado são reabsorvidos pelo túbulo proximal, antes de o filtrado chegar às alças de Henle. Estas porcentagens podem aumentar ou diminuir em condições fisiológicas diferentes, como discutido posteriormente.

Túbulos Proximais Têm uma Capacidade Elevada para Reabsorção Ativa e Passiva. A capacidade elevada do túbulo proximal para a reabsorção é decorrente de suas características celulares especiais, como mostradas na Figura 27-6. As células epiteliais do túbulo proximal têm o metabolismo elevado e um grande número de mitocôndrias

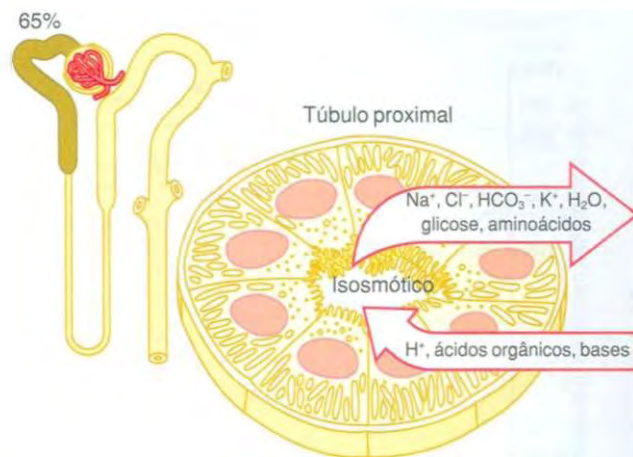


Figura 27-6

Ultra-estrutura celular e transporte primário característicos do túbulo proximal. Os túbulos proximais reabsorvem em torno de 65% do sódio, cloreto, bicarbonato e potássio filtrados, e praticamente toda a glicose e aminoácidos filtrados. Os túbulos proximais também secretam ácidos orgânicos, bases e íons hidrogênio para dentro do lúmen tubular.

para suportar muitos processos de transporte ativo. Além disso, as células tubulares proximais têm uma borda em escova extensa no lado luminal (apical) da membrana, além de um extenso labirinto de canais intercelulares e basais, e todos em conjunto fornecem uma área de superfície de membrana extensa nos lados luminal e basolateral do epitélio para o transporte rápido de íons sódio e de outras substâncias.

A extensa superfície de membrana da borda em escova epitelial também é carregada com moléculas protéicas carreadoras que transportam uma grande fração dos íons sódio através da membrana luminal, ligados por meio do mecanismo de *co-transporte* com nutrientes orgânicos múltiplos, como aminoácidos e glicose. O restante do sódio é transportado do lúmen tubular para dentro da célula por mecanismos de *contratransporte*, que reabsorvem sódio ao mesmo tempo em que secretam outras substâncias no lúmen tubular, especialmente íons hidrogênio. Como discutido no Capítulo 30, a secreção de íons hidrogênio no lúmen tubular é uma etapa importante na remoção de íons bicarbonato do túbulo (pela combinação de H^+ com o HCO_3^- para formar H_2CO_3 , que então se dissocia em H_2O e CO_2).

Embora a bomba de sódio-potássio ATPase forneça a força principal para a reabsorção de sódio, cloreto e água ao longo do túbulo proximal, há algumas diferenças nos mecanismos pelos quais sódio e cloreto são transportados através do lado luminal das porções iniciais e finais do túbulo proximal.

Na primeira metade do túbulo proximal, o sódio é reabsorvido por co-transporte juntamente com glicose, aminoácidos e outros solutos; mas na segunda metade do túbulo proximal, menos glicose e aminoácidos são reabsorvidos. Em vez disso, o sódio agora é reabsorvido principalmente com íons cloreto. A segunda metade do túbulo proximal tem uma concentração relativamente elevada de cloreto (em torno de 140 mEq/L), comparada com o

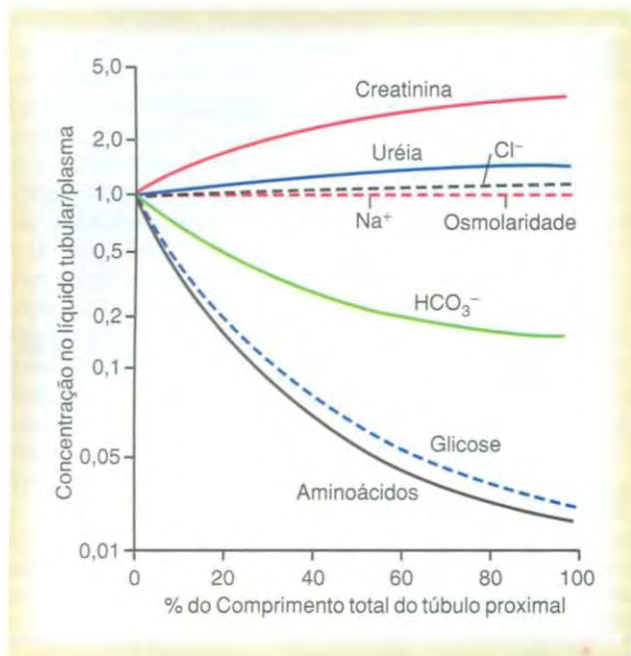


Figura 27-7

Alterações nas concentrações de diferentes substâncias no líquido tubular ao longo do túbulo proximal convoluto em relação às concentrações destas substâncias no plasma e no filtrado glomerular. Um valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

início do túbulo proximal (cerca de 105 mEq/L), pois quando o sódio é reabsorvido, ele carrega preferencialmente com ele glicose, bicarbonato e íons orgânicos no início do túbulo proximal, deixando para trás uma solução que tem uma concentração mais elevada de cloreto. Na segunda metade do túbulo proximal, a concentração mais elevada de cloreto favorece a difusão deste íon do lúmen do túbulo através das junções intercelulares para o líquido intersticial renal.

Concentrações de Solutos ao longo do Túbulo Proximal. A Figura 27-7 resume as alterações nas concentrações de vários solutos ao longo do túbulo proximal. Embora a quantidade de sódio no líquido tubular diminua acentuadamente ao longo do túbulo proximal, a concentração de sódio (e a osmolaridade total) permanece relativamente constante, uma vez que a permeabilidade à água dos túbulos proximais é tão alta que a reabsorção de água acompanha a reabsorção de sódio. Certos solutos orgânicos, como glicose, aminoácidos e bicarbonato, são absorvidos bem mais avidamente do que a água, e, portanto, suas concentrações diminuem acentuadamente ao longo do comprimento do túbulo proximal. Outros solutos orgânicos que são menos permeantes e não são reabsorvidos ativamente, como a creatinina, aumentam sua concentração ao longo do túbulo proximal. A concentração total de soluto, refletida pela osmolaridade, permanece praticamente a mesma ao longo de todo o túbulo proximal, em função da permeabilidade extremamente alta desta parte do néfron à água.

Secreção de Ácidos e Bases Orgânicos pelo Túbulo Proximal.

O túbulo proximal também é um local importante para secreção de ácidos e bases orgânicos, como *sais biliares*, *oxalato*, *urato* e *catecolaminas*. Muitas destas substâncias são produtos finais do metabolismo, e devem ser removidas rapidamente do corpo. A secreção destas substâncias no túbulo proximal, mais a filtração para dentro do túbulo proximal pelos capilares glomerulares e a ausência quase total de reabsorção pelos túbulos, combinadas, contribuem para a rápida excreção dessas substâncias na urina.

Além dos produtos finais do metabolismo, os rins secretam muitos fármacos ou toxinas potencialmente danosos diretamente através das células tubulares para o lúmen tubular e depuram rapidamente estas substâncias do sangue. No caso de certos fármacos, como penicilina e salicilatos, a depuração rápida pelos rins cria um problema na manutenção de uma concentração terapêuticamente eficaz do fármaco.

Outro composto que é secretado rapidamente pelo túbulo proximal é o ácido paraminopírico (PAH). O PAH é secretado tão rapidamente que o indivíduo médio pode depurar cerca de 90% do PAH do plasma que flui através dos rins e excretá-lo na urina. Por isso, a taxa de depuração de PAH pode ser usada para estimar o fluxo plasmático renal, como discutido posteriormente.

Transporte de Solute e de Água na Alça de Henle

A alça de Henle consiste em três segmentos funcionalmente distintos: o *segmento descendente fino*, o *segmento ascendente fino* e o *segmento ascendente espesso*. Os segmentos descendente fino e ascendente fino, como seus nomes denotam, têm membranas epiteliais finas sem bordas em escova, poucas mitocôndrias e níveis mínimos de atividade metabólica (Fig. 27-8).

A porção descendente do segmento fino é altamente permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, incluindo uréia e sódio. A função deste segmento do néfron é, principalmente, permitir a difusão simples de substâncias através de suas paredes. Cerca de 20% da água filtrada é reabsorvida na alça de Henle, e quase tudo isto ocorre no componente descendente fino. O componente ascendente, incluindo tanto a porção fina quanto a espessa, é praticamente impermeável à água, uma característica importante para a concentração da urina.

O segmento espesso da alça de Henle, que se inicia em torno da metade do componente ascendente, tem células epiteliais espessas que apresentam alta atividade metabólica e são capazes de reabsorção ativa de sódio, cloreto e potássio (Fig. 27-8). Cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio são reabsorvidas na alça de Henle, a maior parte no componente ascendente espesso. Quantidades consideráveis de outros íons, como cálcio, bicarbonato e magnésio, também são reabsorvidas na alça de Henle ascendente espessa. O segmento fino do componente ascendente tem uma capacidade de reabsorção bem menor que a do segmento espesso, e o componente

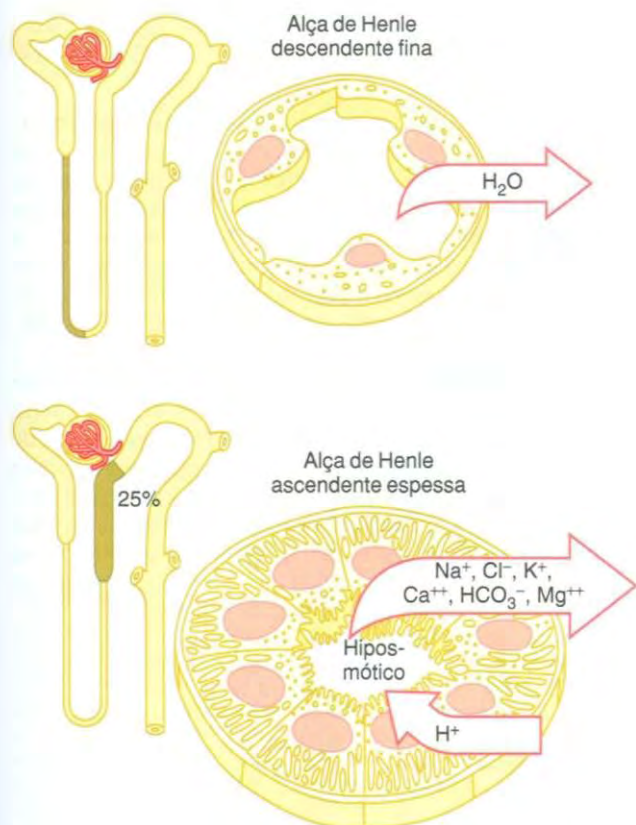


Figura 27-8

Ultra-estrutura celular e transporte característico da alça de Henle descendente fina (*acima*) e do segmento ascendente espesso da alça de Henle (*embaixo*). A parte descendente do segmento fino da alça de Henle é altamente permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, mas tem poucas mitocôndrias e pouca ou nenhuma reabsorção ativa. O componente ascendente espesso da alça de Henle reabsorve cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio, além de uma grande quantidade de cálcio, bicarbonato e magnésio. Este segmento também secreta íons hidrogênio para o lúmen tubular.

descendente fino não reabsorve quantidades significativas de qualquer destes solutos.

Um componente importante da reabsorção de soluto no componente ascendente espesso é a bomba sódio-potássio ATPase nas membranas basolaterais da célula epitelial. Da mesma forma que no túbulo proximal, a reabsorção de outros solutos no segmento espesso da alça de Henle ascendente está intimamente ligada à capacidade de reabsorção da bomba sódio-potássio ATPase, que mantém uma baixa concentração intracelular de sódio. A baixa concentração intracelular de sódio, por sua vez, fornece um gradiente favorável para a movimentação de sódio do líquido tubular para dentro da célula. Na alça ascendente espessa, a movimentação de sódio através da membrana luminal é mediada essencialmente por um co-transportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio (Fig. 27-9). Esta proteína co-transportadora da membrana luminal usa a energia potencial liberada pela difusão de sódio para a célula para conduzir a reabsorção de potássio para dentro da célula contra um gradiente de concentração.

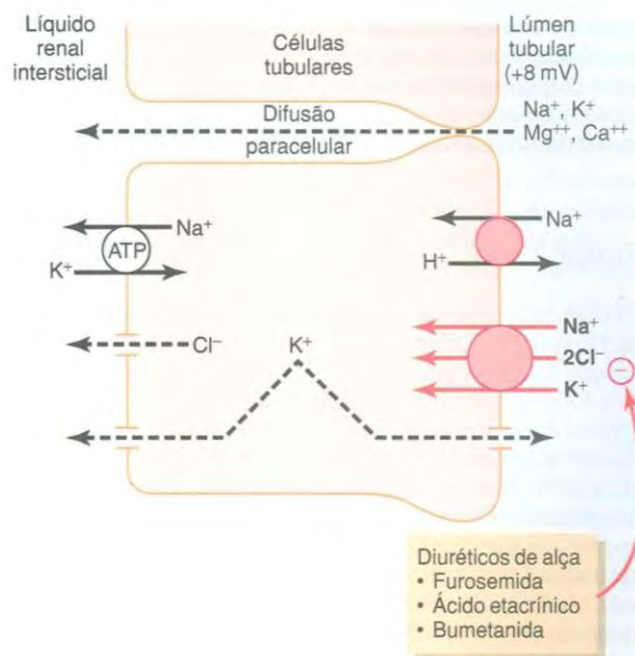


Figura 27-9

Mecanismos de transporte de sódio, cloreto e potássio na alça de Henle ascendente espessa. A bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral celular mantém uma concentração intracelular de sódio baixa e um potencial elétrico negativo na célula. O co-transportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio na membrana luminal transporta estes três íons do lúmen tubular para dentro das células, usando a energia potencial liberada por difusão de sódio a favor de um gradiente eletroquímico para as células. O sódio também é transportado para dentro da célula tubular por contratransporte de sódio-hidrogênio. A carga positiva (+8 mV) do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial força cations, como Mg^{++} e Ca^{++} , a se difundirem do lúmen para o líquido intersticial por meio da via paracelular.

O componente ascendente espesso da alça de Henle é o local de ação dos potentes diuréticos “de alça” furosemida, ácido etacrínico e bumetanida, que inibem a ação do co-transportador de 2-cloreto de sódio, potássio. Estes diuréticos são discutidos no Capítulo 31.

Também há uma reabsorção paracelular significativa de cations, como Mg^{++} , Ca^{++} , Na^{+} e K^{+} , no componente ascendente espesso devido à carga ligeiramente positiva do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial. Embora o co-transportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio mova quantidades iguais de cations e ânions para dentro da célula, há um discreto retrovazamento de íons potássio para o lúmen, criando uma carga positiva de cerca de +8 milivolts no lúmen tubular. Esta carga positiva faz com que cations como Mg^{++} e Ca^{++} sofram difusão do lúmen tubular através do espaço paracelular para o líquido intersticial.

O componente ascendente espesso também tem um mecanismo de contratransporte de sódio-hidrogênio em sua membrana celular luminal que medeia a reabsorção de sódio e a secreção de hidrogênio neste segmento.

O segmento espesso da alça de Henle ascendente é praticamente impermeável à água. Portanto, a maior parte da água que chega a esse segmento permanece no túbulo, apesar da reabsorção de grandes quantidades de soluto. O

líquido tubular no componente ascendente se torna muito diluído à medida que flui em direção ao túbulo distal, uma característica importante para permitir que os rins diluam ou concentrem a urina sob condições diferentes, como discutimos com mais detalhes no Capítulo 28.

Túbulo Distal

O segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle se esvazia no *túbulo distal*. A primeira porção do túbulo distal forma parte do *complexo justaglomerular* que fornece controle de *feedback* da TFG e do fluxo sanguíneo neste mesmo néfron. A porção seguinte do túbulo distal é altamente convoluta e tem muitas das características de reabsorção do segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle; ou seja, ela reabsorve avidamente a maioria dos íons, incluindo sódio, potássio e cloreto, mas é praticamente impermeável à água e uréia. Por esta razão, é chamada de *segmento de diluição* porque também dilui o líquido tubular.

Aproximadamente 5% da carga filtrada de cloreto de sódio é reabsorvida no túbulo distal inicial. O co-transportador de sódio-cloreto move cloreto de sódio do lúmen tubular para dentro da célula, e a bomba sódio-potássio ATPase transporta sódio para fora da célula através da membrana basolateral (Fig. 27-10). O cloreto se difunde para fora da célula em direção ao líquido intersticial renal através dos canais para cloreto na membrana basolateral. Os *diuréticos de tiazida*, que são amplamente usados para o tratamento de distúrbios como hipertensão e insuficiência cardíaca, inibem o co-transportador de sódio-cloreto.

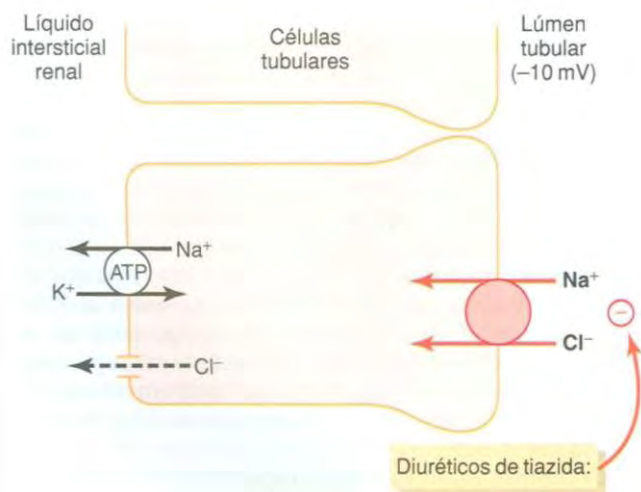


Figura 27-10

Mecanismo de transporte de cloreto de sódio no início do túbulo distal. Sódio e cloreto são transportados do lúmen tubular para dentro da célula por um co-transportador que é inibido por diuréticos tiazídicos. O sódio é bombeado para fora da célula pela bomba sódio-potássio ATPase e o cloreto se difunde para o líquido intersticial por meio de canais para cloreto.

Túbulo Distal Final e Túbulo Coletor Cortical

A segunda metade do túbulo distal e o túbulo coletor cortical subsequente têm características funcionais similares. Anatômica e fisiologicamente, são compostos de dois tipos distintos de células, as *células principais* e as *células intercaladas* (Fig. 27-11). As células principais reabsorvem sódio e água do lúmen e secretam íons potássio para dentro do lúmen. As células intercaladas reabsorvem íons potássio e secretam íons hidrogênio para dentro do lúmen tubular.

As Células Principais Reabsorvem Sódio e Secretam Potássio. A reabsorção de sódio e a secreção de potássio pelas células principais dependem da atividade da bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral de cada célula (Fig. 27-12). Esta bomba mantém uma baixa concentração de sódio dentro da célula e, portanto, favorece a difusão de sódio para dentro da célula através de canais

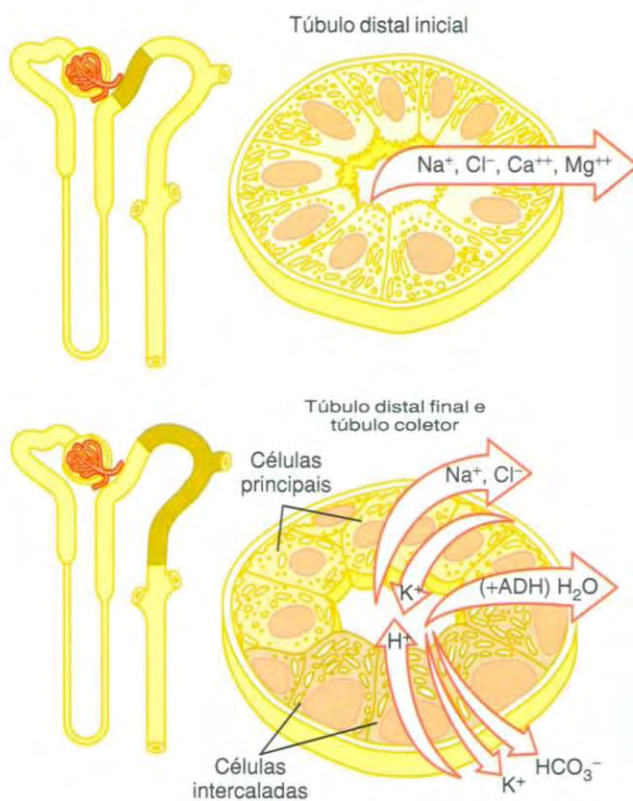


Figura 27-11

Ultra-estrutura celular e transporte característicos da parte inicial e final do túbulo distal e do túbulo coletor. O túbulo distal inicial possui muitas características da alça de Henle ascendente espessa, e reabsorve sódio, cloreto, cálcio e magnésio, mas é praticamente impermeável à água e uréia. Os túbulos distais finais e os túbulos coletores corticais são compostos de dois tipos distintos de células, as *células principais* e as *células intercaladas*. As células principais reabsorvem sódio do lúmen e secretam íons potássio para o lúmen. As células intercaladas reabsorvem íons potássio e bicarbonato do lúmen e secretam íons hidrogênio no lúmen. A reabsorção de água deste segmento tubular é controlada pela concentração de *hormônio antidiurético*.

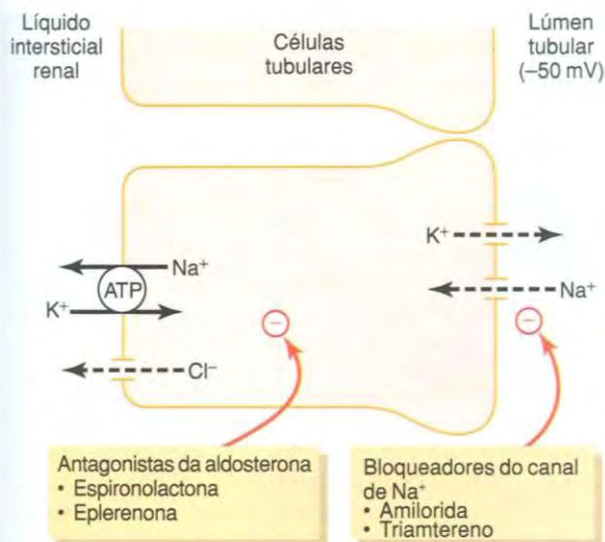


Figura 27-12

Mecanismo de reabsorção de cloreto de sódio e de secreção de potássio no final dos túbulos distais e nos túbulos coletores corticais. Sódio entra na célula através de canais especiais e é transportado para fora da célula pela bomba sódio-potássio ATPase. Os antagonistas da aldosterona competem com a aldosterona pelos locais de ligação na célula e, portanto, inibem os efeitos da aldosterona em estimular a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Bloqueadores do canal para sódio inibem diretamente a entrada de sódio nos canais para sódio.

especiais. A secreção de potássio por estas células do sangue para o lúmen tubular envolve duas etapas: (1) o potássio entra na célula por ação da bomba de sódio-potássio ATPase, que mantém uma concentração intracelular elevada de potássio e, então, (2) uma vez na célula, o potássio se difunde a favor de seu gradiente de concentração através da membrana luminal para dentro do líquido tubular.

As células principais são os locais de ação primários dos *diuréticos poupadores de potássio*, incluindo espironolactona, eplerenona, amilorida e triamtereno. Antagonistas da aldosterona competem com a aldosterona pelos locais receptores nas células principais e, portanto, inibem os efeitos estimuladores da aldosterona sobre a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Bloqueadores do canal para sódio inibem diretamente a entrada de sódio pelos canais para sódio das membranas luminiais e, portanto, reduzem a quantidade de sódio que pode ser transportada através das membranas basolaterais pela bomba de sódio-potássio ATPase. Isto, por sua vez, diminui o transporte de potássio para dentro das células, e, em última análise, reduz a secreção de potássio para dentro do líquido tubular. Por esta razão, os bloqueadores do canal para sódio, bem como os antagonistas da aldosterona, diminuem a excreção urinária de potássio e atuam como diuréticos poupadores de potássio.

As Células Intercaladas Secretam Avidamente Hidrogênio e Reabsorvem Íons Bicarbonato e Potássio. A secreção do íon hidrogênio pelas células intercaladas é mediada por um mecanismo de transporte hidrogênio-ATPase. Há geração de íons hidrogênio nesta célula pela ação da anidrase carbônica sobre a água e dióxido de carbono para

formar ácido carbônico, que então se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato. Os íons hidrogênio são então secretados para dentro do lúmen tubular, e, para cada íon hidrogênio secretado, um íon bicarbonato se torna disponível para reabsorção através da membrana basolateral. Uma discussão mais detalhada sobre este mecanismo é apresentada no Capítulo 30. As células intercaladas também podem reabsorver íons potássio.

As características funcionais do *túbulo distal final* e do *túbulo coletor cortical* podem ser resumidas da seguinte forma:

1. As membranas tubulares de ambos os segmentos são quase completamente impermeáveis à uréia, similares ao segmento de diluição do túbulo distal inicial; dessa forma, quase toda a uréia que entra nestes segmentos os atravessa e penetra no ducto coletor para ser excretada na urina, embora ocorra alguma reabsorção de uréia nos ductos coletores medulares.
2. Os segmentos tanto do túbulo distal final quanto do túbulo coletor cortical reabsorvem íons sódio, e a taxa de reabsorção é controlada por hormônios, especialmente aldosterona. Ao mesmo tempo, estes segmentos secretam íons potássio do sangue dos capilares peritubulares para dentro do lúmen tubular, um processo que também é controlado pela aldosterona e por outros fatores como a concentração de íons potássio nos líquidos corpóreos.
3. As *células intercaladas* desses segmentos do néfron secretam avidamente íons hidrogênio por um mecanismo ativo hidrogênio-ATPase. Este processo é diferente da secreção ativa secundária de íons hidrogênio pelo túbulo proximal, pois é capaz de secretar íons hidrogênio contra um grande gradiente de concentração, de até 1.000 para 1. Isto ocorre em contraste com o gradiente relativamente pequeno (quatro a 10 vezes) para íons hidrogênio que pode ser obtido por secreção ativa secundária no túbulo proximal. Dessa forma, as células intercaladas desempenham um papel fundamental na regulação ácido-base dos líquidos corpóreos.
4. A permeabilidade do túbulo distal final e do ducto coletor cortical à água é controlada pela concentração de *ADH*, que também é denominado *vasopressina*; com níveis elevados de *ADH*, estes segmentos tubulares são permeáveis à água, mas, na sua ausência, são praticamente impermeáveis. Esta característica especial provê um mecanismo importante para o controle do grau de diluição ou concentração da urina.

Ducto Coletor Medular

Embora os ductos coletores medulares reabsorvam menos de 10% da água e do sódio filtrados, eles são o local final para o processamento da urina e, portanto, têm um papel extremamente importante na determinação da quantidade final de saída na urina de água e solutos.

As células epiteliais dos ductos coletores têm uma forma aproximadamente cubóide, com superfícies lisas e relativamente poucas mitocôndrias (Fig. 27-13). As características especiais deste segmento tubular são as seguintes:

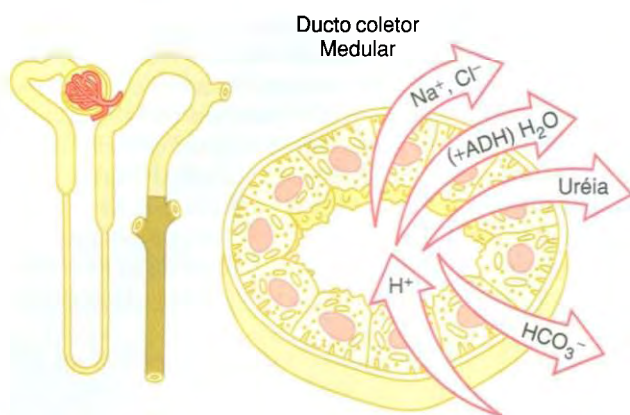


Figura 27-13

Ultra-estrutura celular e transporte característico do ducto coletor medular. Os ductos coletores medulares reabsorvem ativamente sódio e secretam íons hidrogênio, e são permeáveis à uréia, que é reabsorvida nestes segmentos tubulares. A reabsorção de água nos ductos coletores medulares é controlada pela concentração de hormônio antidiurético.

1. A permeabilidade do ducto coletor medular à água é controlada pelo nível de ADH. Com níveis elevados de ADH, a água é absorvida avidamente para dentro do interstício medular, reduzindo, dessa forma, o volume urinário e concentrando a maioria dos solutos na urina.
2. Diferentemente do túbulo coletor cortical, o ducto coletor medular é permeável à uréia. Portanto, um pouco da uréia tubular é reabsorvido para dentro do interstício medular, ajudando a elevar a osmolaridade nesta região dos rins e contribuindo para a habilidade global dos rins para formar uma urina concentrada.
3. O ducto coletor medular é capaz de secretar íons hidrogênio contra um grande gradiente de concentração, como também ocorre no túbulo coletor cortical. Dessa forma, o ducto coletor medular também desempenha um papel fundamental na regulação do equilíbrio ácido-base.

Resumo das Concentrações de Diferentes Solutos nos Diferentes Segmentos Tubulares

O que determina se um soluto se tornará concentrado no líquido tubular é o grau relativo de reabsorção daquele soluto *versus* a reabsorção de água. Se uma porcentagem maior de água for reabsorvida, a substância se torna mais concentrada; se uma porcentagem maior do soluto for reabsorvida, a substância se torna mais diluída.

A Figura 27-14 mostra o grau de concentração de várias substâncias nos diferentes segmentos tubulares. Todos os valores nesta figura representam a concentração do líquido tubular dividida pela concentração plasmática de uma substância. Presumindo-se que a concentração plasmática da substância seja constante, qualquer altera-

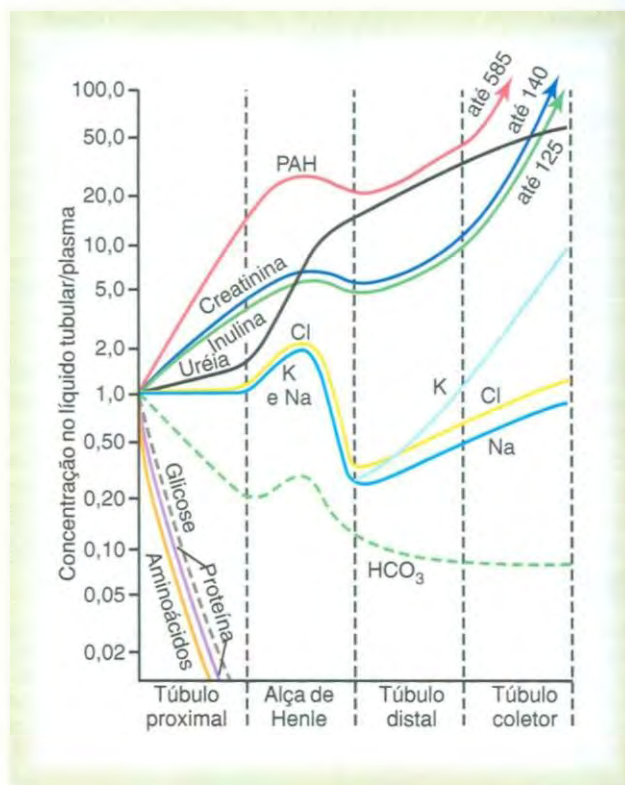


Figura 27-14

Alterações nas concentrações médias de diferentes substâncias em diferentes pontos no sistema tubular renal, em relação à concentração da substância no plasma e no filtrado glomerular. Um valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração daquela substância no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

ção na proporção da taxa de concentração no líquido tubular/plasma reflete alterações na concentração no líquido tubular.

À medida que o filtrado se move ao longo do sistema tubular, a concentração cresce progressivamente até mais de 1,0, caso seja reabsorvida mais água do que soluto, ou caso tenha havido uma secreção líquida do soluto para o líquido tubular. Caso a proporção da concentração se torne progressivamente menor que 1,0, isto significa que foi reabsorvido relativamente mais soluto do que água.

As substâncias representadas no topo da Figura 27-14, como a creatinina, tornam-se altamente concentradas na urina. Em geral, estas substâncias não são necessárias ao corpo, e os rins se adaptaram para reabsorvê-las apenas ligeiramente ou não reabsorvê-las, ou até mesmo secretá-las dentro dos túbulos, excretando, dessa forma, grandes quantidades na urina. Inversamente, as substâncias representadas em direção à base da figura, como glicose e aminoácidos, são todas altamente reabsorvidas; todas estas são substâncias que o corpo precisa conservar, e quase nenhuma delas é perdida na urina.

A Proporção da Concentração de Inulina no Líquido Tubular/Plasma Pode Ser Usada para Medir a Reabsorção de Água pelos Túbulos Renais.

A inulina, um polissacarídeo usado para medir a TFG, não é absorvida ou secretada pelos túbulos renais. Alterações na concentração de inulina em pontos diferentes ao longo do túbulo renal, portanto, refletem mudanças na quantidade de água presente no líquido tubular. Por exemplo, a proporção da concentração no líquido tubular/plasma para inulina aumenta até cerca de 3,0 no final dos túbulos proximais, indicando que a concentração de inulina no líquido tubular é três vezes maior do que no plasma e no filtrado glomerular. Como a inulina não é secretada ou reabsorvida dos túbulos, uma proporção da concentração no líquido tubular/plasma de 3,0 significa que apenas um terço da água que foi filtrada permanece no túbulo renal, e que dois terços da água filtrada são reabsorvidos à medida que o líquido passa através do túbulo proximal. Ao final dos ductos coletores, a proporção da concentração no líquido tubular/plasma de inulina aumenta até cerca de 125 (Fig. 27-14), indicando que apenas 1/125 da água filtrada permanece no túbulo, e que mais de 99% foram reabsorvidos.

Regulação da Reabsorção Tubular

Considerando que é essencial manter um equilíbrio preciso entre reabsorção tubular e filtração glomerular, há múltiplos mecanismos de controle nervosos, hormonais e locais que regulam a reabsorção tubular, da mesma forma que eles também existem para o controle da filtração glomerular. Uma característica importante da reabsorção tubular é que a reabsorção de alguns solutos pode ser regulada independentemente de outros, especialmente através de mecanismos hormonais de controle.

Equilíbrio Glomerulotubular — A Habilidade dos Túbulos em Aumentar a Taxa de Reabsorção em Resposta à Carga Tubular Aumentada

Um dos mecanismos mais básicos para o controle da reabsorção tubular é a habilidade intrínseca dos túbulos em aumentar sua taxa de reabsorção em resposta a um aumento na carga tubular (influxo tubular aumentado). Este fenômeno é denominado *equilíbrio glomerulotubular*. Por exemplo, se a TFG é aumentada de 125 mL/min para 150 mL/min, a taxa absoluta da reabsorção tubular proximal também aumenta de cerca de 81 mL/min (65% da TFG) para cerca de 97,5 mL/min (65% da TFG). Dessa forma, o equilíbrio glomerulotubular refere-se ao fato de que a taxa de reabsorção total aumenta à medida que a carga filtrada aumenta, muito embora a porcentagem da TFG reabsorvida no túbulo proximal permaneça relativamente constante em cerca de 65%.

Algum grau de equilíbrio glomerulotubular também ocorre em outros segmentos tubulares, especialmente na alça de Henle. Os mecanismos precisos responsáveis por isto não são totalmente compreendidos, mas podem ocorrer

parcialmente por alterações em forças físicas no túbulo e no interstício renal circunjacente, como discutido posteriormente. É evidente que os mecanismos para o equilíbrio glomerulotubular podem ocorrer independentemente de hormônios, e podem ser demonstrados em rins completamente isolados ou até mesmo em segmentos tubulares proximais completamente isolados.

A importância do equilíbrio glomerulotubular é que ele auxilia a evitar a sobrecarga dos segmentos tubulares distais quando a TFG aumenta. O equilíbrio glomerulotubular atua como uma segunda linha de defesa para amortecer os efeitos de alterações espontâneas na TFG sobre o débito urinário (a primeira linha de defesa, discutida anteriormente, inclui os mecanismos auto-reguladores renais, especialmente o *feedback* tubuloglomerular, que ajuda a evitar alterações na TFG). Trabalhando em conjunto, os mecanismos auto-reguladores e os do equilíbrio glomerulotubular evitam grandes alterações no fluxo de líquido nos túbulos distais quando a pressão arterial se altera, ou quando há outros distúrbios que de outra forma iriam interferir na manutenção da homeostasia de sódio e de volume.

Forças Físicas do Líquido Capilar Peritubular e Intersticial Renal

Forças hidrostáticas e coloidosmóticas controlam a taxa de reabsorção ao longo dos capilares peritubulares, da mesma forma que estas forças físicas controlam a filtração nos capilares glomerulares. Alterações na reabsorção capilar peritubular podem, por sua vez, influenciar as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal e, em última análise, a reabsorção de água e de solutos dos túbulos renais.

Valores Normais Para as Forças Físicas e Taxa de Reabsorção. À medida que o filtrado glomerular passa através dos túbulos renais, mais de 99% da água e a maioria dos solutos são normalmente reabsorvidos. Líquido e eletrólitos são reabsorvidos dos túbulos para dentro do interstício renal, e de lá para os capilares peritubulares. A taxa de reabsorção normal dos capilares peritubulares é de cerca de 124 mL/min.

A reabsorção através dos capilares peritubulares pode ser calculada como:

$$\text{Reabsorção} = K_f \times \text{Força líquida de reabsorção}$$

A força de reabsorção líquida representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que podem tanto favorecer quanto se opor à reabsorção através dos capilares peritubulares. Estas forças incluem (1) pressão hidrostática dentro dos capilares peritubulares (pressão hidrostática peritubular [P_c]), que se opõe à reabsorção; (2) pressão hidrostática no interstício renal (P_{it}) fora dos capilares, que favorece a reabsorção; (3) pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas nos capilares peritubulares (π_c), que favorece a reabsorção; e (4) pressão coloidosmótica das proteínas no interstício renal (π_{it}), que se opõe à reabsorção.

A Figura 27-15 mostra as forças normais aproximadas que favorecem e se opõem à reabsorção peritubular. Uma

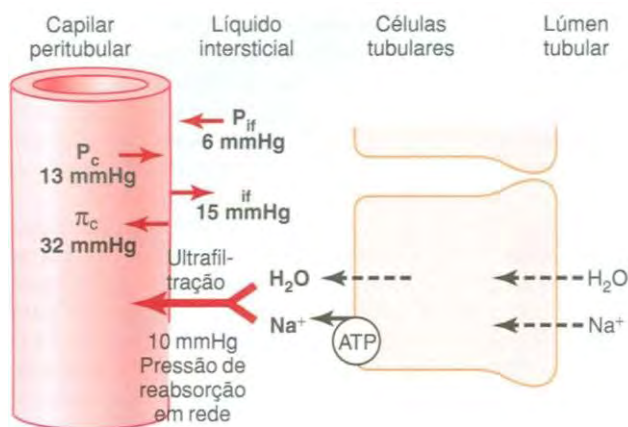


Figura 27-15

Resumo das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que determinam a reabsorção de líquido pelos capilares peritubulares. Os valores numéricos mostrados são estimativas dos valores normais para humanos. A pressão de reabsorção líquida é normalmente cerca de 10 mmHg, fazendo com que líquido e solutos sejam reabsorvidos para os capilares peritubulares à medida que são transportados através das células tubulares renais. ATP, trifosfato de adenosina; P_c , pressão hidrostática dos capilares peritubulares; P_{if} , pressão hidrostática do líquido intersticial; π_c , pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; π_{if} , pressão coloidosmótica do líquido intersticial.

vez que a pressão normal dos capilares peritubulares é em média cerca de 13 mmHg e a pressão hidrostática do líquido intersticial renal é em média de 6 mmHg, há um gradiente positivo de pressão hidrostática do capilar peritubular para o líquido intersticial de cerca de 7 mmHg, que se opõe à reabsorção de líquido. Isto é mais do que contrabalançado pelas pressões coloidosmóticas que favorecem a reabsorção. A pressão coloidosmótica plasmática, que favorece a reabsorção, é de cerca de 32 mmHg, e a pressão coloidosmótica do interstício, que se opõe à reabsorção, é de 15 mmHg, produzindo uma força coloidosmótica líquida de cerca de 17 mmHg, que favorece a reabsorção. Subtraindo as forças hidrostáticas líquidas que se opõem à reabsorção (7 mmHg) das forças coloidosmóticas em rede que favorecem a reabsorção (17 mmHg), gera-se uma força de reabsorção líquida de cerca de 10 mmHg. Este é um valor elevado, similar àquele encontrado nos capilares glomerulares, mas em direção oposta.

O outro fator que contribui para a alta taxa de reabsorção de líquido nos capilares peritubulares é um grande coeficiente de filtração (K_f), devido à grande condutividade hidráulica e à grande área de superfície dos capilares. Sendo a taxa de reabsorção normalmente cerca de 124 mL/min e a pressão de reabsorção resultante de 10 mmHg, K_f normalmente é cerca de 12,4 mL/min/mmHg.

Regulação das Forças Físicas dos Capilares Peritubulares.

Os dois determinantes da reabsorção dos capilares peritubulares que são influenciados diretamente pelas alterações hemodinâmicas renais são as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas dos capilares peritubulares. A *pressão hidrostática dos capilares peritubulares* é influenciada pela *pressão arterial* e pelas *resistências das arteríolas aferentes e eferentes*. (1) Aumentos na pressão arterial tendem a ele-

var a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e a diminuir a taxa de reabsorção. Este efeito é amortecido, em parte, por mecanismos auto-reguladores que mantêm o fluxo sanguíneo renal relativamente constante, assim como pressões hidrostáticas relativamente constantes nos vasos sanguíneos renais. (2) Aumento na resistência das arteríolas aferentes ou eferentes reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e tende a aumentar a taxa de reabsorção. Embora a constrição das arteríolas eferentes aumente a pressão hidrostática capilar glomerular, ela diminui a pressão hidrostática dos capilares peritubulares.

O segundo maior determinante da reabsorção capilar peritubular é a *pressão coloidosmótica* do plasma nestes capilares; o aumento da pressão coloidosmótica aumenta a reabsorção dos capilares peritubulares. A *pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares é determinada*: (1) *pela pressão coloidosmótica plasmática sistêmica*; o aumento da concentração protéica plasmática do sangue sistêmico tende a aumentar a pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares aumentando, dessa forma, a reabsorção; e (2) *pela fração de filtração*; quanto maior a fração de filtração, maior a fração de plasma filtrada através do glomérulo e, conseqüentemente, mais concentrada se torna a proteína no plasma que permanece no capilar. Dessa forma, o aumento da fração de filtração também tende a aumentar a taxa de reabsorção dos capilares peritubulares. Uma vez que a fração de filtração é definida como a proporção de TFG/fluxo plasmático renal, o aumento da fração de filtração pode ocorrer como resultado de TFG aumentada ou de fluxo plasmático renal diminuído. Alguns vasoconstritores renais, como a angiotensina II, aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares pela diminuição do fluxo plasmático renal e pelo aumento da fração de filtração, como discutido posteriormente.

Alterações em K_f dos capilares peritubulares também podem influenciar a taxa de reabsorção, pois K_f é uma medida da permeabilidade e da área de superfície dos capilares. Aumentos em K_f elevam a reabsorção, enquanto diminuições em K_f reduzem a reabsorção dos capilares peritubulares. K_f permanece relativamente constante na maioria das condições fisiológicas. A Tabela 27-2 resume os fatores que podem influenciar a taxa de reabsorção dos capilares peritubulares.

Pressões Hidrostáticas e Coloidosmóticas Intersticiais Renais.

Em última análise, alterações nas forças físicas dos capilares peritubulares influenciam a reabsorção tubular por alterarem as forças físicas no interstício renal que circunda os túbulos. Por exemplo, uma diminuição na força de reabsorção através da membrana dos capilares peritubulares, causada tanto por aumento da pressão hidrostática dos capilares peritubulares quanto por diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares, reduz a captação de líquido e de solutos do interstício para dentro dos capilares peritubulares. Isto, por sua vez, eleva a pressão hidrostática do líquido intersticial renal e reduz a pressão coloidosmótica do líquido intersticial por causa da diluição das proteínas no interstício renal. Estas alterações, por conseguinte, diminuem a reabsorção em rede de líquido dos túbulos renais para o interstício, especialmente nos túbulos proximais.

Tabela 27-

Fatores Que Podem Influenciar a Reabsorção Capilar Peritubular

- $\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Reabsorção
 $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
 $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
 $\uparrow$ Pressão Arterial $\rightarrow \uparrow P_c$
 $\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Reabsorção
 $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
 $\uparrow FF \rightarrow \uparrow \pi_c$
 $\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorção

P_c , pressão hidrostática dos capilares peritubulares; R_A e R_E , resistências arteriais aferente e eferente, respectivamente; π_c , pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; π_A , pressão coloidosmótica arterial plasmática; FF, fração de filtração; K_f , coeficiente de filtração dos capilares peritubulares.

Os mecanismos pelos quais alterações nas pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do líquido intersticial influenciam a reabsorção tubular podem ser compreendidos pela análise das vias através das quais solutos e água são reabsorvidos (Fig. 27-16). Uma vez ocorrendo a entrada de solutos nos canais intercelulares ou no interstício renal por transporte ativo ou difusão passiva, a água é retirada do lúmen tubular para dentro do interstício por osmose. Havendo água e solutos nos espaços intersticiais, eles podem tanto ser arrastados para dentro dos capilares peritubulares quanto serem difundidos de volta para dentro do lúmen tubular através das junções epiteliais. As assim denominadas junções aderentes entre as células epiteliais do túbulo proximal são passíveis de vazamentos, de forma que quantidades consideráveis de sódio podem ser difundidas em ambas as direções através destas junções. Com a alta taxa de reabsorção normal dos capilares peritubulares, um movimento líquido de água e de solutos ocorre nos capilares peritubulares, com pouco retrovazamento para o lúmen do túbulo. No entanto, quando há redução da reabsorção capilar peritubular, há aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial e uma tendência para que grandes quantidades de soluto e água vazem de volta para o lúmen tubular, reduzindo dessa forma a taxa de reabsorção líquida (Fig. 27-16).

O oposto é verdadeiro quando há aumento da reabsorção capilar peritubular para valores acima do nível normal. Um aumento inicial na reabsorção pelos capilares peritubulares tende a reduzir a pressão hidrostática do líquido intersticial e a elevar a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. Estas duas forças favorecem o movimento de líquido e de solutos para fora do lúmen tubular e para dentro do interstício; portanto, o retorno de água e de solutos para dentro do lúmen tubular é reduzido, e a reabsorção tubular líquida aumenta.

Dessa forma, através de alterações nas pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal, a captação de água e de solutos pelos capilares peritubulares está intimamente acoplada à reabsorção líquida de água e de solutos do lúmen tubular para o interstício. Portanto, em geral, as forças que aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares também aumentam a reabsorção dos túbulos renais. De forma inversa, alterações hemodinâmicas que inibem a reabsorção dos capilares peritubulares também inibem a reabsorção tubular de água e de solutos.

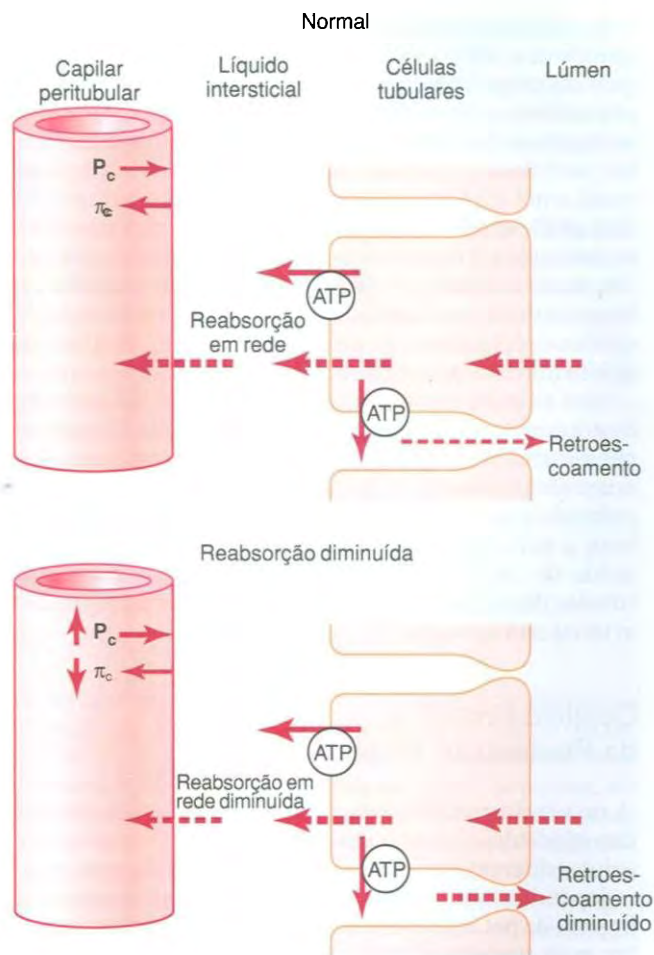


Figura 27-16

Reabsorção pelo túbulo proximal e capilares peritubulares sob condições normais (*acima*) e durante reabsorção diminuída dos capilares peritubulares (*embaixo*) causada pelo aumento da pressão hidrostática peritubular capilar (P_c) ou pela diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares (π_c). A reabsorção capilar peritubular reduzida, por sua vez, diminui a reabsorção líquida de solutos e água pelo aumento das quantidades de solutos e água que vazem de volta para o lúmen tubular através das junções estreitas das células epiteliais tubulares, especialmente no túbulo proximal.

Efeito da Pressão Arterial sobre o Débito Urinário — Os Mecanismos de Natriurese Pressórica e Diurese Pressórica

Mesmo pequenos aumentos na pressão arterial frequentemente causam aumentos acentuados na excreção urinária de sódio e água, fenômenos denominados *natriurese pressórica* e *diurese pressórica*. Por causa dos mecanismos auto-reguladores descritos no Capítulo 26, o aumento da pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg normalmente tem um pequeno efeito sobre o fluxo sanguíneo renal e sobre a TFG. O discreto aumento na TFG que realmente ocorre contribui, em parte, para o efeito da pressão arterial aumentada sobre o débito urinário. Quando a auto-regulação da TFG está alterada, como ocorre frequentemente na doença renal, aumentos na pressão arterial produzem aumentos bem maiores na TFG.

Um segundo efeito da pressão arterial renal aumentada que eleva o débito urinário é que ela diminui a porcentagem da carga filtrada de sódio e água que é reabsorvida pelos túbulos. Os mecanismos responsáveis por este efeito incluem um discreto aumento na pressão hidrostática capilar peritubular, especialmente nos *vasa recta* da medula renal, e um aumento subsequente na pressão hidrostática do líquido intersticial renal. Como discutido anteriormente, um aumento na pressão hidrostática do líquido intersticial renal intensifica o retorno de sódio para dentro do lúmen tubular, reduzindo, dessa forma, a reabsorção líquida de sódio e água e aumentando ainda mais a taxa de débito urinário quando a pressão arterial renal se eleva.

Um terceiro fator que contribui para os mecanismos de natriurese pressórica e de diurese pressórica é a formação reduzida de angiotensina II. A própria angiotensina II aumenta a reabsorção de sódio pelos túbulos; ela também estimula a secreção de aldosterona, o que aumenta ainda mais a reabsorção de sódio. Portanto, a formação diminuída de angiotensina II contribui para a reabsorção tubular de sódio diminuída que ocorre quando a pressão arterial está aumentada.

Controle Hormonal da Reabsorção Tubular

A regulação precisa dos volumes de líquidos corpóreos e das concentrações de soluto exige que os rins excretem solutos diferentes e água em taxas variáveis, algumas vezes independentemente entre eles. Por exemplo, quando a ingestão de potássio está aumentada, os rins devem excretar mais potássio, ao mesmo tempo em que mantêm a excreção normal de sódio e de outros eletrólitos. Da mesma forma, quando a ingestão de sódio está alterada, os rins devem ajustar adequadamente a excreção urinária de sódio sem maiores alterações na excreção de outros eletrólitos. Vários hormônios no corpo fornecem esta especificidade de reabsorção tubular para diferentes eletrólitos e para água. A Tabela 27-3 resume alguns dos hormônios mais importantes para a regulação da reabsorção tubular, seus principais locais de ação no túbulo renal e seus efeitos sobre a excreção de soluto e água. Alguns destes hormônios são discutidos com mais detalhes nos Capítulos 28 e 29, mas revisaremos de forma breve suas ações renais tubulares nos parágrafos seguintes.

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção de Sódio e a Secreção de Potássio. A aldosterona, secretada pelas células da zona glomerulosa do córtex supra-renal, é um regulador importante da reabsorção de sódio e da secreção de potássio pelos túbulos renais. *O local primário da ação da aldosterona se localiza nas células principais do túbulo coletor cortical.* O mecanismo pelo qual a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio enquanto, ao mesmo tempo, aumenta a secreção de potássio, é por estimulação da bomba sódio-potássio ATPase no lado basolateral da membrana do túbulo coletor cortical. A aldosterona também aumenta a permeabilidade ao sódio do lado luminal da membrana. Os mecanismos celulares da ação da aldosterona são discutidos no Capítulo 77.

Na ausência de aldosterona, como ocorre com a destruição ou mau funcionamento da supra-renal (*doença de Addison*), há uma perda acentuada de sódio do corpo e acúmulo de potássio. Inversamente, o excesso de secreção de aldosterona, como ocorre em pacientes com tumores da supra-renal (*síndrome de Conn*) está associado à retenção de sódio e à depleção de potássio. Embora a regulação diária do equilíbrio de sódio possa ser mantida desde que estejam presentes níveis mínimos de aldosterona, a incapacidade de ajustar adequadamente a secreção de aldosterona prejudica enormemente a regulação da excreção renal de potássio e a concentração de potássio dos líquidos corpóreos. Dessa forma, a aldosterona é ainda mais importante como regulador da concentração de potássio do que é para a concentração de sódio.

A Angiotensina II Aumenta a Reabsorção de Sódio e Água. A angiotensina II talvez seja o hormônio de retenção de sódio mais potente do organismo. Como discutido no Capítulo 19, a formação de angiotensina II aumenta em circunstâncias associadas à pressão sanguínea baixa e/ou ao volume de líquido extracelular baixo, como ocorre durante hemorragia ou perda de sal e água dos líquidos corpóreos. A formação aumentada de angiotensina II auxilia o retorno da pressão sanguínea e o volume extracelular aos níveis normais pelo aumento da reabsorção de sódio e água dos túbulos renais através de três efeitos principais:

1. *A angiotensina II estimula a secreção de aldosterona* que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio.
2. *A angiotensina II contrai as arteríolas eferentes*, o que produz dois efeitos sobre a dinâmica dos capilares peritubulares que eleva a reabsorção de sódio e água.

Tabela 27-3

Hormônios Que Regulam a Reabsorção Tubular

Hormônio	Local de Ação	Efeitos
Aldosterona	Túbulo e ducto coletores	↑ reabsorção de NaCl e H ₂ O, ↑ secreção de K ⁺
Angiotensina II	Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal, túbulo coletor	↑ reabsorção de NaCl e H ₂ O, ↑ secreção de H ⁺
Hormônio antidiurético	Túbulo distal/túbulo e ducto coletores	↑ reabsorção de H ₂ O
Peptídeo natriurético atrial	Túbulo distal/túbulo e ducto coletores	↓ reabsorção de NaCl
Hormônio da paratireóide	Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal	↓ reabsorção de PO ₄ ⁻⁻⁻ , ↑ reabsorção de Ca ⁺⁺

Primeiro, a contração da arteríola eferente reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares, o que aumenta a reabsorção tubular líquida, especialmente dos túbulos proximais. Segundo, a contração arteriolar eferente, ao reduzir o fluxo sanguíneo renal, eleva a fração de filtração no glomérulo e aumenta a concentração de proteínas e a pressão coloidosmótica nos capilares peritubulares; isto aumenta a força de reabsorção nos capilares peritubulares e eleva a reabsorção tubular de sódio e água.

3. **A angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de sódio nos túbulos proximais, nas alças de Henle, nos túbulos distais e nos túbulos coletores.** Um dos efeitos diretos da angiotensina II é estimular a bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral da célula epitelial tubular. Um segundo efeito é estimular a troca de sódio-hidrogênio na membrana luminal, especialmente no túbulo proximal. Dessa forma, a angiotensina II estimula o transporte de sódio através das superfícies tanto luminais quanto basolaterais da membrana celular epitelial nos túbulos.

Estas ações múltiplas da angiotensina II produzem retenção acentuada de sódio pelos rins quando os níveis de angiotensina II estão aumentados.

O ADH Aumenta a Reabsorção de Água. A ação renal mais importante do ADH é aumentar a permeabilidade à água dos epitélios do túbulo distal, túbulo coletor e ducto coletor. Este efeito ajuda a poupar água em circunstâncias como a desidratação. Na ausência de ADH, a permeabilidade dos túbulos distais e dos ductos coletores à água é baixa, fazendo com que os rins excretem grandes quantidades de urina diluída. Dessa forma, as ações do ADH têm um papel fundamental no controle do grau de diluição ou concentração da urina, como discutido com mais detalhes nos Capítulos 28 e 75.

O ADH se liga a *receptores* V_2 específicos no final dos túbulos distais, nos túbulos coletores e nos ductos coletores, aumentando a formação de AMP cíclico e ativando proteínas quinases. Isto, por sua vez, estimula o movimento de uma proteína intracelular, chamada *aquaporina-2* (AQP-2), para o lado luminal das membranas celulares. As moléculas de AQP-2 se agrupam e se fundem à membrana celular por exocitose, formando *canais para água* que permitem a difusão rápida de água através das células. Há outras aquaporinas, AQP-3 e AQP-4, no lado basolateral da membrana celular que fornecem uma via para que a água saia rapidamente das células, embora não se acredite que estas sejam reguladas pelo ADH. Aumentos crônicos nos níveis de ADH também aumentam a formação da proteína AQP-2 nas células tubulares renais pela estimulação da transcrição do gene de AQP-2. Quando a concentração de ADH diminui, as moléculas de AQP-2 são movidas de volta para o citoplasma celular, removendo, dessa forma, os canais para água da membrana luminal e reduzindo a permeabilidade à água.

O Peptídeo Natriurético Atrial Diminui a Reabsorção de Sódio e Água. Células específicas dos átrios cardíacos, quando distendidas em função da expansão do volume plasmático, secretam um peptídeo chamado *peptídeo*

natriurético atrial. Níveis aumentados deste peptídeo, por sua vez, inibem a reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais, especialmente nos ductos coletores. Essa reabsorção diminuída de sódio e água aumenta a excreção urinária, o que auxilia a retornar o volume sanguíneo ao normal.

O Hormônio da Paratireóide Aumenta a Reabsorção de Cálcio. O hormônio da paratireóide é um dos hormônios reguladores de cálcio mais importantes no organismo. Sua ação principal nos rins é aumentar a reabsorção tubular de cálcio, especialmente nos túbulos distais e provavelmente também nas alças de Henle. O hormônio da paratireóide também tem outras ações, incluindo a inibição da reabsorção de fosfato pelo túbulo proximal e a estimulação da reabsorção de magnésio pela alça de Henle, como discutido no Capítulo 29.

A Ativação do Sistema Nervoso Simpático Aumenta a Reabsorção de Sódio

A ativação do sistema nervoso simpático pode diminuir a excreção de sódio e água ao contrair as arteríolas renais, reduzindo, assim, a TFG. A ativação simpática também aumenta a reabsorção de sódio no túbulo proximal, no ramo ascendente espesso da alça de Henle e provavelmente em porções mais distais do túbulo renal. Finalmente, a estimulação do sistema nervoso simpático aumenta a liberação de renina e a formação de angiotensina II, o que se soma ao efeito global para aumentar a reabsorção tubular e diminuir a excreção renal de sódio.

Uso de Métodos de Depuração para Quantificar a Função Renal

As taxas nas quais diferentes substâncias são “depuradas” do plasma fornecem uma forma útil de quantificar a eficácia com a qual os rins excretam várias substâncias (Tabela 27-4). Por definição, a *depuração renal de uma substância* é o volume de plasma que é completamente depurado da substância pelos rins por unidade de tempo. Este conceito é um tanto abstrato, uma vez que não há um volume único de plasma que seja *completamente* depurado de uma substância. No entanto, a depuração renal fornece uma forma útil de quantificar a função excretora dos rins e, como discutido posteriormente, pode ser usada para quantificar a taxa na qual o sangue flui através dos rins, além das funções básicas dos rins: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular.

Para ilustrar o princípio da depuração, considere o seguinte exemplo: se o plasma que passa através dos rins contém 1 miligrama de uma substância em cada mililitro, e se 1 miligrama desta substância também é excretada na urina a cada minuto, então 1 mL/min do plasma é “depurado” da substância. Dessa forma, a depuração refere-se ao volume de plasma que seria necessário para fornecer a quantidade de substância excretada na urina por unidade de tempo. De forma matemática, temos que

Tabela 27-4

Uso da Depuração para Quantificar a Função Renal

Termo	Equação	Unidades
Taxa de depuração (C_s)	$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$	mL/min
Taxa de filtração glomerular (TFG)	$TFG = \frac{U_{\text{inulina}} \times V}{P_{\text{inulina}}}$	
Taxa de depuração	$\text{Taxa de depuração} = \frac{C_s}{C_{\text{inulina}}}$	Nenhuma
Fluxo plasmático renal efetivo (FPRE)	$FPRE = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$	mL/min
Fluxo plasmático renal (FPR)	$FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V / P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH}) / P_{PAH}}$ $= \frac{U_{PAH} \times V_{PAH}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	mL/min
Fluxo sanguíneo renal (FSR)	$FSR = \frac{RPF}{1 - \text{Hematócrito}}$	mL/min
Taxa de excreção	$\text{Taxa de excreção} = U_s \times V$	mg/min, mmol/min ou mEq/min
Taxa de reabsorção	$\text{Taxa de reabsorção} = \text{Carga filtrada} - \text{Taxa de excreção}$ $= (TFG \times P_s) - (U_s \times V)$	mg/min, mmol/min ou mEq/min
Taxa de secreção	$\text{Taxa de secreção} = \text{Taxa de excreção} - \text{Carga filtrada}$	mg/min, mmol/min ou mEq/min

S, substância; U, concentração urinária; V, taxa de fluxo urinário; P, concentração plasmática; PAH, ácido paraminoipúrico; P_{PAH} , concentração arterial renal de PAH; E_{PAH} , proporção de extração de PAH; V_{PAH} , concentração venosa renal de PAH.

$$C_s \times P_s = U_s \times V,$$

em que C_s é a taxa de depuração de uma substância s , P_s é a concentração plasmática da substância, U_s é a concentração urinária daquela substância, e V é a taxa de fluxo urinário. Reorganizando esta equação, a depuração pode ser expressa como:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Dessa forma, a depuração renal de uma substância é calculada a partir da taxa de excreção urinária ($U_s \times V$) daquela substância, dividida por sua concentração plasmática.

A Depuração de Inulina Pode Ser Usada para Estimar a TFG

Se uma substância é filtrada livremente (tão livremente quanto a água) e não é reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais, a taxa na qual aquela substância é excretada na urina ($U_s \times V$) é igual à taxa de filtração da substância pelos rins ($TFG \times P_s$). Dessa forma,

$$TFG \times P_s = U_s \times V$$

A TFG, portanto, pode ser calculada como a depuração da substância, da seguinte forma:

$$TFG = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Uma substância que obedece a esses critérios é a *inulina*, uma molécula de polissacarídeo com um peso molecular de cerca de 5.200. A inulina, que não é produzida pelo

organismo, é encontrada nas raízes de certas plantas e deve ser administrada por via intravenosa a um paciente para a medida da TFG.

A Figura 27-17 mostra a depuração renal da inulina. Neste exemplo, a concentração plasmática é de 1 mg/mL, a concentração urinária é de 125 mg/mL, e a taxa de fluxo urinário é de 1 mL/min. Portanto, 125 mg/min de inulina passam para a urina. Por conseguinte, a depuração de inulina é calculada como a taxa de excreção urinária de inulina dividida pela concentração plasmática, o que gera um valor de 125 mL/min. Dessa forma, 125 mililitros de plasma que fluem através dos rins devem ser filtrados para liberar a inulina que aparece na urina.

A inulina não é a única substância que pode ser usada para a determinação da TFG. Outras substâncias que foram usadas clinicamente para estimar a TFG incluem *iotalamato radioativo* e *creatinina*.

A Depuração de Creatinina e a Concentração Plasmática de Creatinina Podem Ser Usadas para Estimar a TFG

Creatinina é um subproduto do metabolismo muscular, e é quase totalmente depurada dos líquidos corpóreos por filtração glomerular. Portanto, a depuração de creatinina também pode ser usada para avaliar a TFG. Uma vez que a medida da depuração de creatinina não requer infusão intravenosa no paciente, este método é usado de forma mais ampla do que a depuração de inulina para estimar clinicamente a TFG. No entanto, a depuração de creatinina não é um marcador perfeito da TFG, pois uma quantidade pequena dela é secretada pelos túbulos, de forma que a quantidade de creatinina excretada excede discretamente a quantidade filtrada. Há normalmente um ligeiro erro na

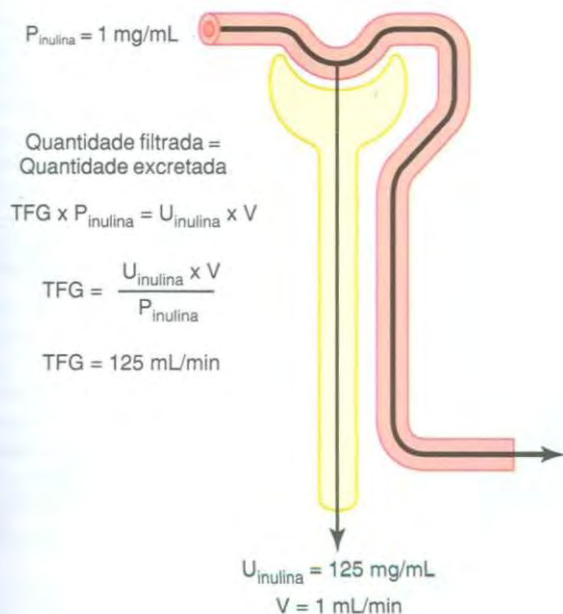


Figura 27-17

Medida da taxa de filtração glomerular (TFG) a partir da depuração renal de inulina. A inulina é filtrada livremente pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida pelos túbulos renais. P_{inulina} , concentração plasmática de inulina; U_{inulina} , concentração urinária de inulina; V , taxa de fluxo urinário.

medida da creatinina plasmática que leva a uma superestimativa da concentração plasmática de creatinina, e, casualmente, estes dois erros tendem a se anular. Portanto, a depuração de creatinina fornece uma estimativa razoável da TFG.

Em alguns casos, pode não ser prático coletar a urina de um paciente para medir a depuração de creatinina (C_{Cr}). Uma aproximação das alterações na TFG, no entanto, pode ser obtida simplesmente medindo-se a concentração plasmática de creatinina (P_{Cr}), que é inversamente proporcional à TFG:

$$\text{TFG} = C_{\text{Cr}} = \frac{U_{\text{Cr}} \times V}{P_{\text{Cr}}}$$

Se a TFG aumentar subitamente em 50%, os rins filtram e excretarão transitoriamente apenas metade da creatinina, produzindo um acúmulo de creatinina dos líquidos corpóreos e elevando a concentração plasmática. A concentração plasmática de creatinina continuará a crescer até que a carga filtrada de creatinina ($P_{\text{Cr}} \times \text{TFG}$) e a excreção de creatinina ($U_{\text{Cr}} \times V$) retornem ao normal e seja restabelecido um equilíbrio entre a produção e a excreção de creatinina. Isto ocorrerá quando a creatinina plasmática aumentar até aproximadamente duas vezes o normal, como mostrado na Figura 27-18. Caso a TFG caísse a um quarto do valor normal, a creatinina plasmática aumentaria até cerca de quatro vezes o valor normal, e uma diminuição da TFG a um oitavo do valor normal elevaria a creatinina plasmática a oito vezes o valor normal. Dessa forma, sob condições estáveis, a taxa de excreção de creatinina é igual à taxa de produção de creatinina, apesar das reduções na TFG. No entanto, esta taxa normal de excreção de creatinina ocorre à custa da concentração plasmática de creatinina elevada, como mostrado na Figura 27-19.

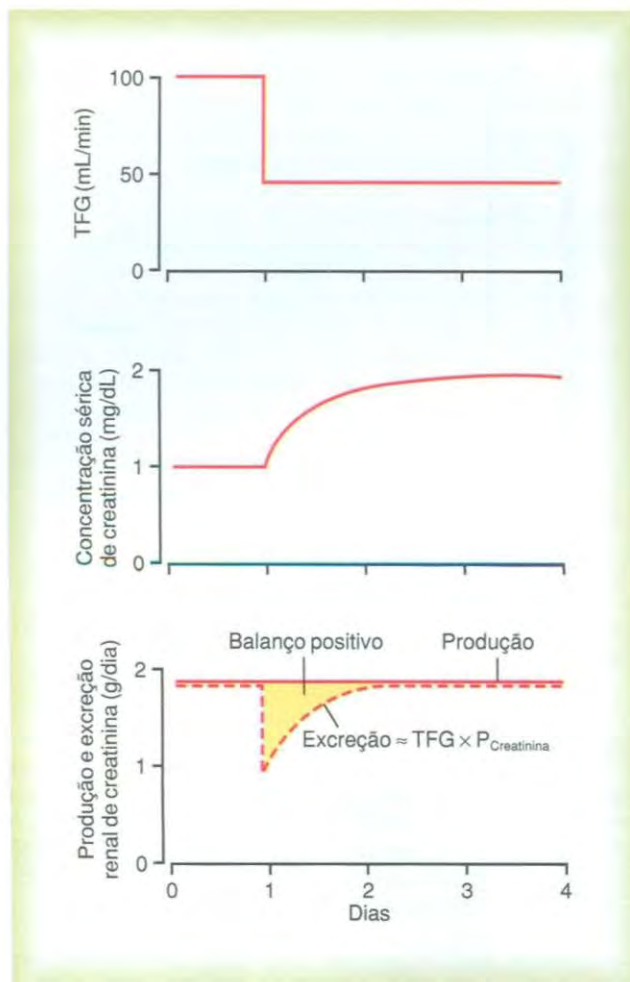


Figura 27-18

Efeito da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) em 50% sobre a concentração sérica de creatinina e sobre a taxa de excreção de creatinina quando a taxa de produção de creatinina permanece constante. $P_{\text{creatinina}}$, concentração plasmática de creatinina.

A Depuração de PAH Pode Ser Usada para Estimar o Fluxo Plasmático Renal

Teoricamente, se uma substância é *completamente* depurada do plasma, a taxa de depuração desta substância é igual ao fluxo plasmático renal total. Em outras palavras, a quantidade da substância liberada para os rins no sangue (fluxo plasmático renal $\times P_s$) seria igual à quantidade excretada na urina ($U_s \times V$). Dessa forma, o fluxo plasmático renal (FPR) poderia ser calculado como:

$$\text{FPR} = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Uma vez que a TFG corresponde apenas a cerca de 20% do fluxo plasmático total, uma substância que seja completamente depurada do plasma deve ser excretada por secreção tubular e também por filtração glomerular (Fig. 27-20). Não existe substância conhecida que seja *completamente* depurada pelos rins. Uma substância, no entanto, o PAH, é cerca de 90% depurada do plasma. Portanto, a

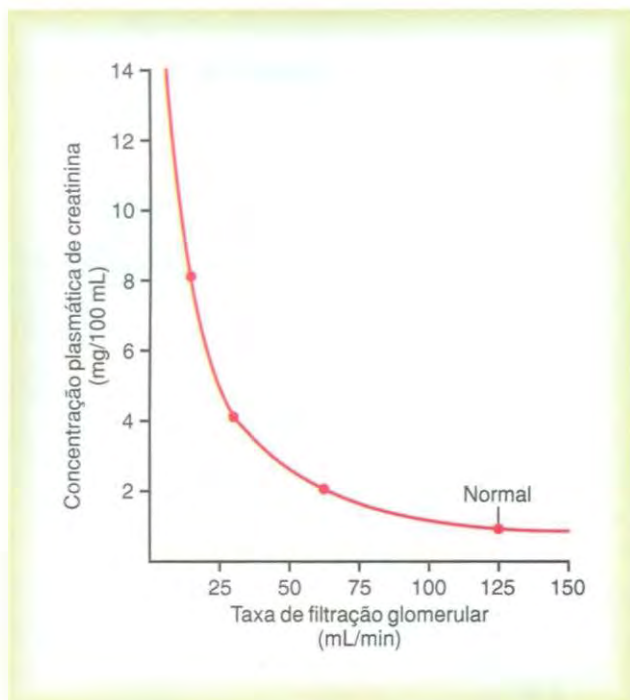


Figura 26

Relação aproximada entre a taxa de filtração glomerular (TFG) e a concentração plasmática de creatinina sob condições estáveis. A diminuição da TFG em 50% aumentará a creatinina plasmática para duas vezes o normal se a produção de creatinina pelo corpo permanecer constante.

depuração de PAH pode ser usada como uma aproximação do fluxo plasmático renal. Para ser mais preciso, pode-se corrigir a porcentagem do PAH que ainda está no sangue quando este chega aos rins. A porcentagem de PAH removida do sangue é conhecida como a *proporção de extração de PAH* e é, em média, cerca de 90% em rins normais. Em rins doentes, esta proporção de extração pode estar reduzida em função da inabilidade dos túbulos danificados em secretar PAH no líquido tubular.

O cálculo do FPR pode ser demonstrado pelo seguinte exemplo: supondo que a concentração plasmática de PAH seja 0,01 mg/mL, a concentração urinária seja 5,85 mg/mL, e a taxa de fluxo urinário seja 1 mL/min; a depuração de PAH pode ser calculada a partir da taxa de excreção urinária de PAH ($5,85 \text{ mg/mL} \times 1 \text{ mL/min}$) dividida pela concentração plasmática de PAH (0,01 mg/mL). Dessa forma, a depuração do PAH é calculada como sendo 585 mL/min.

Se a proporção de extração para PAH for de 90%, o verdadeiro fluxo plasmático renal pode ser calculado pela divisão de 585 mL/min por 0,9, gerando um valor de 650 mL/min. Dessa forma, o fluxo plasmático renal total pode ser calculado como:

$$\text{Fluxo plasmático renal total} = \frac{\text{Depuração de PAH}}{\text{Taxa de extração de PAH}}$$

A proporção de extração (E_{PAH}) é calculada como a diferença entre as concentrações arterial renal de PAH (P_{PAH}) e venosa renal de PAH (V_{PAH}), dividida pela concentração arterial renal de PAH:

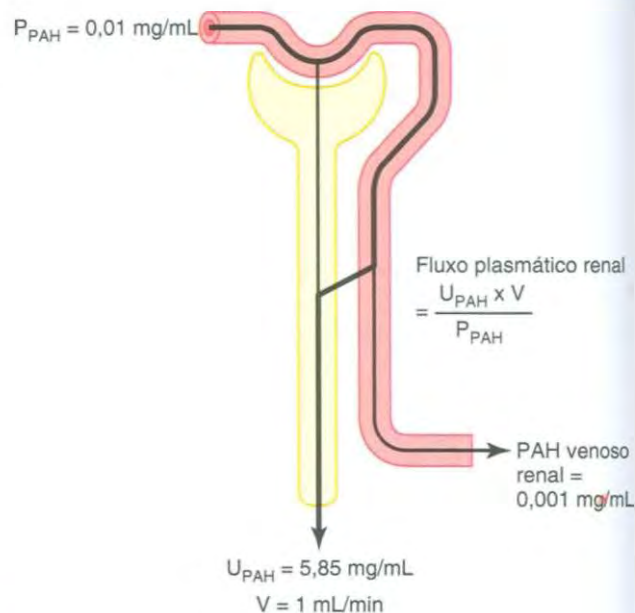


Figura 27–20

Medida do fluxo plasmático renal a partir da depuração renal de ácido paraminoipúrico (PAH). O PAH é livremente filtrado pelos capilares glomerulares, e também é secretado do sangue capilar peritubular para o lúmen tubular. A quantidade de PAH no plasma da artéria renal é aproximadamente igual à quantidade de PAH excretada na urina. Portanto, o fluxo plasmático renal pode ser calculado a partir da depuração de PAH (C_{PAH}). Para ser mais preciso, é possível ainda corrigir a porcentagem de PAH que ainda está no sangue quando ele deixa os rins. P_{PAH} , concentração plasmática arterial de PAH; U_{PAH} , concentração urinária de PAH; V , taxa de fluxo urinário.

$$E_{\text{PAH}} = \frac{P_{\text{PAH}} - V_{\text{PAH}}}{P_{\text{PAH}}}$$

Pode-se calcular o fluxo sanguíneo total através dos rins a partir do fluxo plasmático renal total e do hematócrito (a porcentagem de hemácias no sangue). Se o hematócrito for 0,45 e o fluxo plasmático renal total 650 mL/min, o fluxo sanguíneo total através de ambos os rins será de $650 / (1 - 0,45)$, ou 1.182 mL/min.

A Fração de Filtração é Calculada a partir da TFG Dividida pelo Fluxo Plasmático Renal

Para calcular a fração de filtração, que é a fração de plasma filtrada através da membrana glomerular, primeiro é preciso conhecer o fluxo plasmático renal (a depuração de PAH) e a TFG (a depuração de inulina). Se o fluxo plasmático renal for 650 mL/min e a TFG 125 mL/min, a fração de filtração (FF) é calculada como:

$$FF = \text{TFG} / \text{FPR} = 125 / 650 = 0,19$$

Cálculo da Reabsorção ou Secreção Tubular a partir de Depurações Renais

Se as taxas de filtração glomerular e de excreção renal de uma substância forem conhecidas, é possível calcular se há

uma reabsorção ou uma secreção líquida daquela substância pelos túbulos renais. Por exemplo, se a taxa de excreção da substância ($U_s \times V$) é menor do que a carga filtrada da substância ($TFG \times P_s$), então uma parte da substância deve ter sido reabsorvida dos túbulos renais. Inversamente, se a taxa de excreção da substância é maior do que sua carga filtrada, então a taxa na qual ela aparece na urina representa a soma da taxa de filtração glomerular mais a secreção tubular.

O exemplo seguinte demonstra o cálculo de reabsorção tubular. Supondo que foram obtidos os seguintes valores de laboratório para um paciente:

Taxa de fluxo urinário = 1 mL/min
 Concentração urinária de sódio (U_{Na}) = 70 mEq/L
 = 70 μ Eq/mL
 Concentração plasmática de sódio = 140 mEq/L
 = 140 μ Eq/mL
 TFG (depuração de inulina) = 100 mL/min

Neste exemplo, a carga filtrada de sódio é $TFG \times P_{Na}$, ou $100 \text{ mL/min} \times 140 \text{ } \mu\text{Eq/mL} = 14.000 \text{ } \mu\text{Eq/min}$. A excreção urinária de sódio ($U_{Na} \times \text{taxa de fluxo urinário}$) é de 70 μ Eq/min. Portanto, a reabsorção tubular de sódio é a diferença entre a carga filtrada e a excreção urinária, ou $14.000 \text{ } \mu\text{Eq/min} - 70 \text{ } \mu\text{Eq/min} = 13.930 \text{ } \mu\text{Eq/min}$.

Comparações entre a Depuração de Inulina e a Depuração de Solutos Diferentes. As generalizações seguintes podem ser feitas pela comparação da depuração de uma substância com a depuração de inulina, uma medida da TFG: (1) se a taxa de depuração da substância é igual à de inulina, a substância é apenas filtrada, e não reabsorvida ou secretada; (2) se a taxa de depuração de uma substância é menor do que a depuração de inulina, a substância deve ter sido reabsorvida pelos túbulos do néfron; e (3) se a taxa de depuração de uma substância é maior do que a de inulina, a substância deve ser secretada pelos túbulos do néfron. São listadas a seguir as taxas aproximadas de depuração para algumas das substâncias normalmente manipuladas pelos rins:

Substância	Taxa de Depuração (mL/min)
Glicose	0
Sódio	0,9
Cloreto	1,3
Potássio	12,0
Fosfato	25,0
Inulina	125,0
Creatinina	140,0

Referências

- Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. *Cell Biochem Biophys* 36:147, 2002.
- Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive Na^+ channels: insights and outlooks. *News Physiol Sci* 12:55, 1997.
- Férraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: Hormonal control. *Physiol Rev* 81:345, 2001.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 4:152, 2002.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 82:735, 2002.
- Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int* 57:1324, 2000.
- Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 17:309, 1999.
- Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 80:277, 2000.
- Rossier BC, Praderv S, Schild L, Hummler E: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors. *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.
- Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev* 80:211, 2000.
- Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.
- Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F871, 2003.
- Wright EM: Renal $Na(+)$ -glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.

Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular



Para que as células do corpo funcionem normalmente, elas devem estar banhadas num líquido extracelular com uma concentração relativamente constante de eletrólitos e outros solutos. A concentração total de solutos no líquido extracelular — e, portanto, a osmolaridade — são determinadas pela quantidade de soluto dividida pelo volume do líquido extracelular.

Assim, a concentração de sódio e a osmolaridade do líquido extracelular são largamente reguladas pela quantidade de água extracelular. A água corpórea, por sua vez, é controlada pela (1) ingestão de líquido, regulada por fatores determinantes da sede, e (2) excreção renal de água, controlada por múltiplos fatores que influenciam a filtração glomerular e a reabsorção tubular.

Neste capítulo, discutimos especificamente (1) os mecanismos renais de eliminação do excesso de água por meio da excreção de uma urina diluída; (2) os mecanismos renais que conservam água no corpo pela excreção de uma urina concentrada; (3) os mecanismos de *feedback* renais que controlam a concentração de sódio no líquido extracelular e a osmolaridade; e (4) os mecanismos da sede e do apetite pelo sal, determinantes do consumo de água e sal, o que também auxilia no controle do volume, da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

Os Rins Excretam o Excesso de Água pela Produção de uma Urina Diluída

O rim normal possui uma extraordinária capacidade de variar as proporções relativas de solutos e água na urina em resposta às adversidades. Quando há um excesso de água no corpo e uma queda na osmolaridade do líquido corpóreo, o rim pode excretar urina com uma osmolaridade de até 50 mOsm/L, uma concentração correspondente a cerca de um sexto da osmolaridade do líquido extracelular normal. Ao contrário, quando há um déficit de água e a osmolaridade do líquido extracelular se eleva, o rim pode excretar a urina com uma concentração de 1.200 a 1.400 mOsm/L. Igualmente importante, o rim pode excretar um grande volume de urina diluída ou um pequeno volume de urina concentrada, sem grandes alterações nas taxas de excreção de solutos, como o sódio e o potássio. Essa capacidade de regular a excreção de água independentemente da excreção de soluto é necessária para a sobrevivência, especialmente quando a ingestão de líquido é limitada.

O Hormônio Antidiurético Controla a Concentração Urinária

Existe um sistema de *feedback* muito eficaz para regular a osmolaridade e a concentração de sódio plasmáticas. Este mecanismo atua por meio da alteração na excreção renal de água, independentemente da taxa de excreção de solutos. Um importante efector desse *feedback* é o *hormônio antidiurético (ADH)*, também conhecido por *vasopressina*.

Quando a osmolaridade dos líquidos corpóreos se eleva para valores acima do normal (ou seja, os solutos nos líquidos corpóreos tornam-se muito concentrados), a glândula pituitária posterior secreta mais ADH, o que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, conforme discutido no Capítulo 27. Isso permite que grande quantidade de água seja reabsorvida, havendo diminuição do

volume urinário, porém sem alterações acentuadas na taxa de excreção renal dos solutos.

Quando há um excesso de água no corpo e portanto uma queda da osmolaridade no líquido extracelular, a secreção do ADH pela pituitária posterior diminui, reduzindo, conseqüentemente, a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água; isso, por sua vez, leva à excreção de uma grande quantidade de urina diluída. Assim, a taxa de secreção do ADH determina largamente a excreção renal de uma urina diluída ou concentrada.

Mecanismos Renais para a Excreção de uma Urina Diluída

Quando há um grande excesso de água no corpo, o rim é capaz de excretar o equivalente a 20 L/dia de urina diluída, com uma concentração de até 50 mOsm/L. O rim realiza essa função pela manutenção da reabsorção de solutos, ao mesmo tempo que deixa de reabsorver a maior parte da água do líquido tubular nas partes distais do néfron, incluindo o túbulo distal final e os ductos coletores.

A Figura 28-1 demonstra as respostas renais aproximadas em um humano após a ingestão de um litro de água. Observe que o volume urinário aumenta em aproximadamente seis vezes o normal dentro de 45 minutos após a ingestão da água. Contudo, a quantidade total de

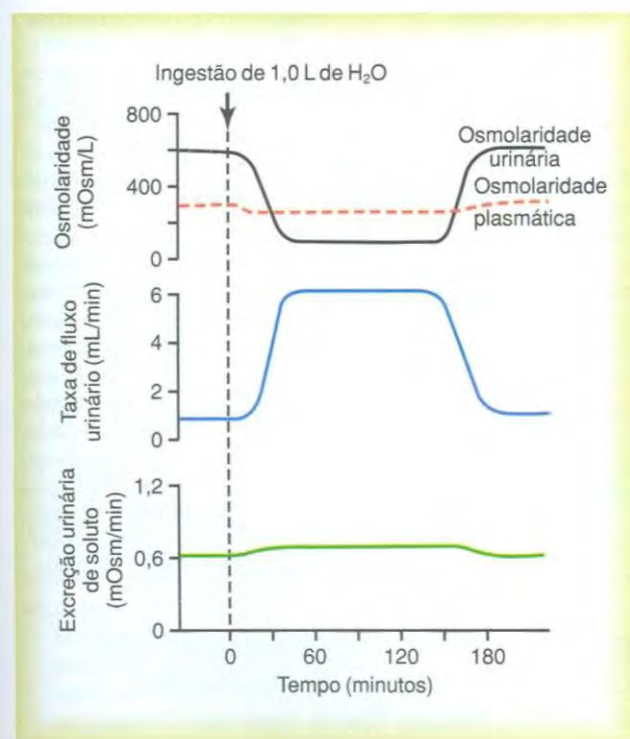


Figura 28-1

Diurese de água em um ser humano após a ingestão de um litro de água. Observe que, após a ingestão de água, o volume urinário aumenta e a osmolaridade urinária diminui, provocando a excreção de um grande volume de urina diluída; entretanto, a quantidade total de soluto excretado pelos rins permanece relativamente constante. Essas respostas dos rins evitam a diminuição acentuada da osmolaridade plasmática quando há ingestão excessiva de água.

soluto excretada permanece relativamente constante, já que a urina formada se torna bastante diluída e a diminuição da osmolaridade urinária diminui de 600 para cerca de 100 mOsm/L. Portanto, após a ingestão de água em excesso, o rim elimina do corpo esse excesso, porém sem aumentar a excreção de solutos.

O filtrado glomerular recém-formado tem uma osmolaridade semelhante à do plasma (300 mOsm/L). Para excretar o excedente de água, há necessidade de uma diluição do filtrado à medida que ele passa ao longo do túbulo. A diluição é obtida pela reabsorção de solutos em escala maior que a água, conforme é ilustrado na Figura 28-2; no entanto, isso ocorre apenas em certos segmentos do sistema tubular renal, como se segue.

O Líquido Tubular Permanece Isosmótico no Túbulo Proximal. A medida que o líquido flui através do túbulo proximal, os solutos e a água são reabsorvidos em proporções equivalentes, ocorrendo uma pequena alteração na osmolaridade; ou seja, o líquido do túbulo proximal permanece isosmótico ao plasma, com uma osmolaridade de aproximadamente 300 mOsm/L. Conforme o líquido ganha o ramo descendente da alça de Henle, água é reabsorvida por osmose e o líquido tubular atinge o equilíbrio com o líquido intersticial adjacente da medula renal, que é bastante hipertônico — cerca de duas a quatro vezes a osmolaridade do filtrado glomerular inicial. Portanto, o líquido tubular torna-se mais concentrado à medida que flui pela alça de Henle em direção à medula interna.

O Líquido Tubular é Diluído no Ramo Ascendente da Alça de Henle. No ramo ascendente da alça de Henle, especialmente no segmento espesso, ocorre uma reabsorção ávida de sódio, potássio e cloreto. Entretanto, essa porção do segmento tubular é impermeável à água, mesmo na pre-

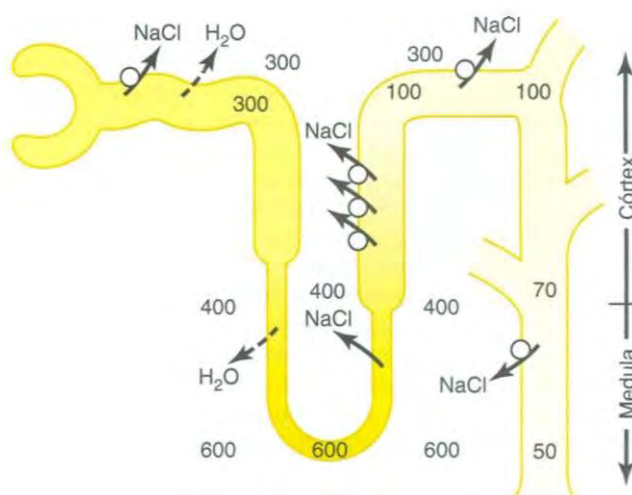


Figura 28-2

Formação de urina diluída quando os níveis do hormônio antidiurético (ADH) são muito baixos. Observe que o líquido tubular do ramo ascendente da alça de Henle se torna muito diluído. Nos túbulos distais e túbulos coletores, o líquido tubular é ainda mais diluído pela reabsorção do cloreto de sódio e pela reabsorção precária de água quando os níveis do ADH estão muito baixos. A não-reabsorção de água e a reabsorção contínua de solutos levam à produção de um volume grande de urina diluída. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro).

sença de uma grande quantidade do ADH. Portanto, o líquido tubular torna-se mais diluído à medida que flui pelo ramo ascendente da alça de Henle até o início do túbulo distal, ocasionando a redução progressiva da osmolaridade para cerca de 100 mOsm/L quando este entra no tubular distal. *Dessa forma, independente da presença ou da ausência do ADH, o líquido que deixa o segmento tubular distal inicial é hiposmótico, com uma osmolaridade de apenas um terço da osmolaridade do plasma.*

O Líquido Tubular é Ainda Mais Diluído nos Túbulos Distais e Coletores na Ausência do ADH. Quando o líquido diluído no túbulo distal inicial passa para o túbulo convoluto distal final, o ducto coletor cortical e o ducto coletor, há uma reabsorção adicional do cloreto de sódio. Na ausência do ADH, essa porção do túbulo também é impermeável à água, e a reabsorção extra de solutos faz com que o líquido tubular se torne ainda mais diluído, diminuindo sua osmolaridade para valores em torno de 50 mOsm/L. A falha na reabsorção de água e a manutenção da reabsorção de solutos levam à produção de um grande volume de urina diluída.

Em resumo, o mecanismo de formação de uma urina diluída consiste em uma reabsorção contínua de solutos a partir dos segmentos distais do sistema tubular, sem a reabsorção de água. Em rins saudáveis, o líquido que deixa a alça descendente de Henle e o túbulo distal inicial é sempre diluído, independentemente do nível de ADH. Na ausência desse hormônio, ocorre uma diluição maior de urina no túbulo distal final e nos ductos coletores, além da excreção de um grande volume de urina diluída.

Os Rins Conservam Água Excretando Urina Concentrada

A capacidade do rim em formar uma urina mais concentrada que o plasma é essencial para a sobrevivência dos mamíferos terrestres, inclusive dos seres humanos. A água é continuamente perdida do corpo por várias vias, incluindo os pulmões, por evaporação através do ar expirado, o trato gastrointestinal, pelas fezes, a pele, por evaporação e sudorese, e os rins, pela eliminação de urina. O consumo de líquido é necessário para compensar essa perda, mas a capacidade do rim em produzir um pequeno volume de urina concentrada minimiza a ingestão de líquido necessária para manter a homeostasia, uma função especialmente relevante quando há escassez de água.

Quando há um déficit hídrico no corpo, o rim gera uma urina concentrada por continuar a excretar solutos, ao mesmo tempo em que aumenta a reabsorção de água, diminuindo o volume de urina formado. O rim humano pode produzir urina com uma osmolaridade máxima de 1.200 a 1.400 mOsm/L, quatro a cinco vezes a osmolaridade do plasma. Alguns animais do deserto, como o camundongo saltitante australiano, conseguem eliminar urina com osmolaridade de até 10.000 mOsm/L. Isso permite que o camundongo sobreviva no deserto sem a ingestão de água; uma quantidade suficiente de água pode ser obtida por meio do alimento ingerido e pela água produzida no corpo através do metabolismo dos alimentos. Os animais adaptados aos ambientes aquáticos, como o

castor, apresentam uma capacidade mínima de concentração urinária; tais animais conseguem concentrar a urina em apenas 500 mOsm/L.

Volume Urinário Obrigatório

A capacidade máxima de concentração da urina pelos rins prediz o volume diário obrigatório de urina para eliminar do corpo produtos residuais do metabolismo e íons ingeridos. Um ser humano normal pesando 70 quilos deve excretar em torno de 600 miliosmóis de soluto por dia. Se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L, o volume *mínimo* de urina que deverá ser excretado, conhecido como o *volume urinário obrigatório*, poderá ser calculado conforme exposto a seguir:

$$(600 \text{ mOsm/dia}) / (1.200 \text{ mOsm/L}) = 0,5 \text{ L/dia}$$

Essa perda mínima de volume na urina contribui para a desidratação, juntamente com a perda hídrica pela pele e tratos respiratório e gastrointestinal, quando não há disponibilidade de água.

A capacidade restrita do rim humano em concentrar a urina a uma concentração máxima de 1.200 mOsm/L explica porque ocorre uma grave desidratação quando se ingere água do mar. A concentração do cloreto de sódio nos oceanos gira em torno de 3,0 a 3,5%, com uma osmolaridade variando entre 1.000 e 1.200 mOsm/L. O consumo de um litro de água do mar com uma concentração de 1.200 mOsm/L representaria uma ingestão total de cloreto de sódio de 1.200 miliosmóis. Se a capacidade máxima de concentração da urina for de 1.200 mOsm/L, a quantidade de volume urinário necessária para excretar esses 1.200 miliosmóis seria de um litro (ou seja, 1.200 miliosmóis divididos por 1.200 mOsm/L). Por que então a ingestão de água do mar causa desidratação? A resposta é que os rins devem também excretar outros solutos, especialmente a uréia, que sozinha contribui com cerca de 600 mOsm/L quando a urina é maximamente concentrada. Portanto, a concentração máxima do cloreto de sódio que pode ser excretada pelos rins é cerca de 600 mOsm/L. Assim, para cada litro de água do mar ingerido, seriam necessários mais de dois litros de volume urinário para livrar o corpo de 1.200 miliosmóis do cloreto de sódio ingerido, além de outros solutos como a uréia. Isso resultaria em uma perda real de um litro de líquido para cada litro de água do mar ingerido; tal fato explica a ocorrência de uma rápida desidratação em vítimas de naufrágio que ingerem a água do mar. Entretanto, um camundongo saltitante australiano vítima de naufrágio poderia beber impunemente toda a água do mar necessária ou desejada.

Requerimentos para a Excreção de uma Urina Concentrada — Níveis Elevados de ADH e Medula Renal Hiperosmótica

Os requerimentos básicos para a formação de uma urina concentrada incluem (1) um *nível alto de ADH*, que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, permitindo que esses segmentos tubulares reabsorvam água com avidéz, e (2) *uma alta osmolaridade do líquido intersticial medular renal*, que produz o gradiente osmótico necessário para a reabsorção de água na presença de altos níveis de ADH.

O interstício medular renal que circunda os ductos coletores normalmente é bastante hiperosmótico; dessa forma, quando os níveis do ADH estão elevados, a água desloca-se através da membrana tubular por osmose em direção ao interstício renal e então retorna à circulação sanguínea através dos *vasa recta*. Assim, a capacidade de concentração urinária é limitada pelo nível de ADH e pelo grau de hiperosmolaridade da medula renal. Mais adiante, discutiremos os fatores que controlam a secreção do ADH. No momento, relataremos o processo pelo qual o líquido intersticial da medula renal se torna hiperosmótico. Esse processo envolve a atuação do *mecanismo de contracorrente*.

O mecanismo de contracorrente depende da disposição anatômica peculiar das alças de Henle e dos *vasa recta*, capilares peritubulares especializados da medula renal. No ser humano, cerca de 25% dos néfrons correspondem a *néfrons justaglomerulares*, com alças de Henle e *vasa recta* que mergulham profundamente na medula renal antes de retornarem ao córtex. Algumas das alças de Henle ocupam todo o trajeto até as extremidades das papilas renais, que se projetam da medula até a pelve renal. Paralelamente às longas alças de Henle, encontram-se os *vasa recta*, que também descem em forma de alças rumo à medula, antes de retornarem ao córtex renal. E finalmente, os ductos coletores, que conduzem a urina através da medula renal hiperosmótica antes de sua excreção, desempenham um papel crítico no mecanismo de contracorrente.

O Mecanismo de Contracorrente Gera um Interstício Medular Renal Hiperosmótico

A osmolaridade do líquido intersticial em quase todas as partes do corpo é de cerca de 300 mOsm/L, o que representa um valor similar à osmolaridade do plasma. (Conforme discutido no Capítulo 25, a *atividade osmolar corrigida*, responsável pela atração e repulsão intermoleculares, está em torno de 282 mOsm/L.) A osmolaridade do líquido intersticial medular renal é muito mais alta, com aumento progressivo para 1.200 até 1.400 mOsm/L no limite pélvico da medula. Isso significa que o interstício medular renal tem acumulado solutos em um maior excesso de água. Assim, logo que uma alta concentração de solutos for atingida na medula, esta será mantida por um equilíbrio entre a entrada e a saída de solutos e água na medula.

Os principais fatores que contribuem para a o aumento da concentração de solutos na medula renal são os seguintes:

1. Transporte ativo de íons sódio e co-transporte de íons potássio, cloreto e outros íons do ramo ascendente espesso da alça de Henle em direção ao interstício medular
2. Transporte ativo de íons dos ductos coletores para o interstício medular
3. Difusão facilitada de uma grande quantidade de uréia dos ductos coletores medulares internos para o interstício medular
4. Difusão de apenas uma pequena quantidade de água dos túbulos medulares para o interstício medular, em proporção bastante inferior à reabsorção de solutos para o interstício medular

Tabela 28-1

Resumo de Características Tubulares – Concentração Urinária

	Transporte Ativo de NaCl	Permeabilidade		
		H ₂ O	NaCl	Uréia
Túbulo proximal	++	++	+	+
Ramo descendente delgado	0	++	+	+
Ramo ascendente delgado	0	0	+	+
Ramo ascendente espesso	++	0	0	0
Túbulo distal	+	+ADH	0	0
Túbulo coletor cortical	+	+ADH	0	0
Ducto coletor medular interno	+	+ADH	0	++ADH

0, nível mínimo de transporte ativo ou permeabilidade; +, nível moderado de transporte ativo ou permeabilidade; ++, nível elevado de transporte ativo ou permeabilidade; +ADH, aumento na permeabilidade à água ou uréia pelo ADH.

Características Especiais da Alça de Henle que Mantém Solutos na Medula Renal. Os transportes característicos que ocorrem nas alças de Henle estão resumidos na Tabela 28-1, juntamente com as particularidades dos túbulos proximais, túbulos distais, túbulos coletores corticais e ductos coletores medulares internos.

A causa mais importante da alta osmolaridade medular é o co-transporte 1 sódio – 2 potássio – 2 cloreto através do epitélio do ramo ascendente espesso da alça de Henle em direção ao interstício. Esse co-transporte utiliza a energia do gradiente eletroquímico do sódio para transportar potássio e cloreto para a célula epitelial. O potássio recircula através da membrana apical por canais de vazamento, e o cloreto, pela membrana basolateral. Essa recirculação de potássio e cloreto gera uma corrente virtual transepitelial deixando o lúmen tubular positivo, o que move sódio pela via paracelular para o interstício. O resultado é um transporte transepitelial de NaCl que pode gerar um gradiente osmótico de aproximadamente 200 miliosmóis por litro entre o lúmen tubular e o líquido intersticial. Como o ramo ascendente espesso é praticamente impermeável à água, os solutos transportados não são acompanhados pelo fluxo osmótico de água para o interstício. Portanto, o transporte ativo de sódio e outros íons para fora do ramo ascendente espesso adiciona solutos em excesso da água para o interstício medular renal. Há uma certa reabsorção de cloreto de sódio pelo ramo ascendente delgado da alça de Henle, o qual também é impermeável à água, o que também aumenta a concentração de solutos do interstício medular renal.

O ramo descendente da alça de Henle, em contraste ao ramo ascendente, é bastante permeável à água, e a osmolaridade do líquido tubular torna-se rapidamente igual à osmolaridade da medula renal. Portanto, a água difunde-se para fora do ramo descendente da alça de Henle em direção ao interstício, e a osmolaridade do líquido tubular gradativamente eleva-se à medida que ele flui pelo ramo descendente da alça de Henle.

Passos Envolvidos na Geração de um Interstício Medular Renal Hiperosmótico. Considerando essas características da alça de Henle, discutiremos agora o modo pelo qual a medula renal se torna hiperosmótica. Primeiro, assume-se que a alça de Henle seja preenchida por um líquido com

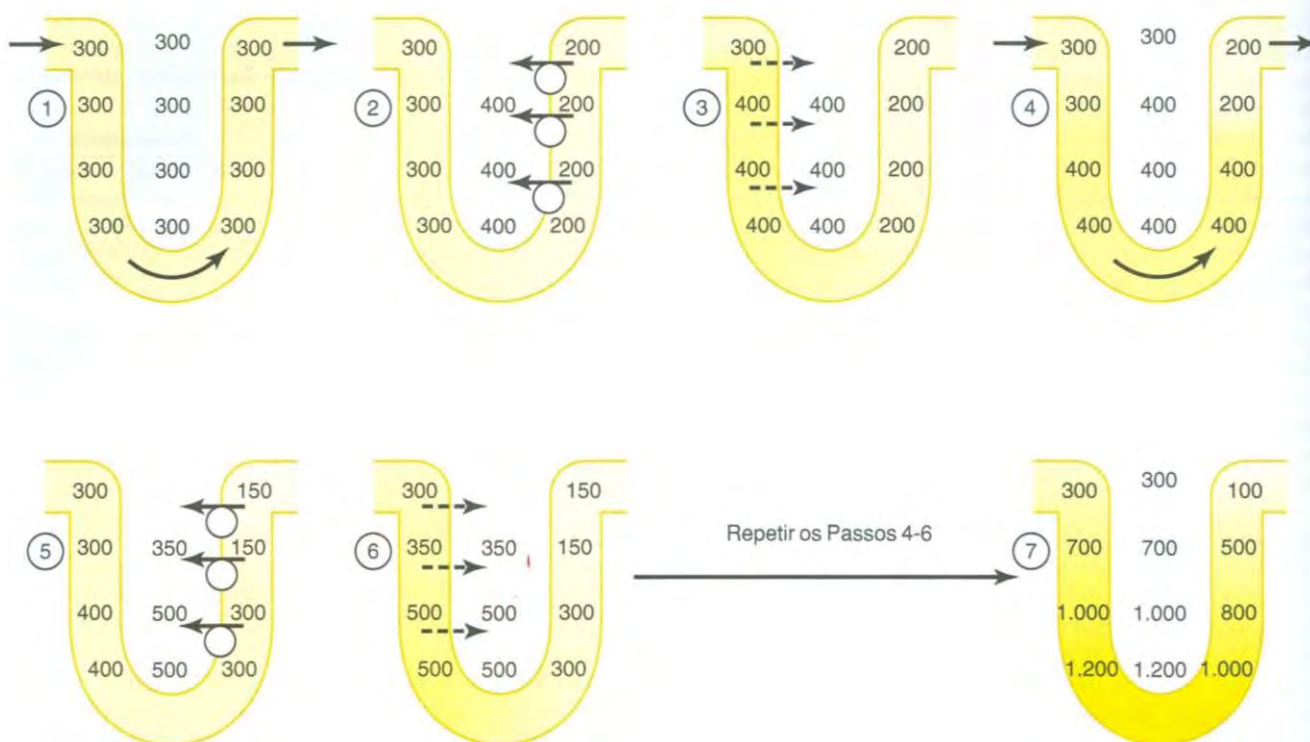


Figura 28-3

Sistema multiplicador de contracorrente na alça de Henle para a produção de uma medula renal hiperosmótica. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

uma concentração de 300 mOsm/L, a mesma daquela que deixa o túbulo proximal (Fig. 28-3, passo 1). Em seguida, a bomba ativa do *ramo ascendente espesso* na alça de Henle é acionada, reduzindo a concentração tubular e elevando a concentração do interstício; essa bomba estabelece um gradiente de concentração de 200 mOsm/L entre o líquido tubular e o líquido intersticial (passo 2). O limite desse gradiente gira em torno de 200 mOsm/L, pois a difusão paracelular de íons de volta ao túbulo contrabalança o transporte de íons para fora do lúmen quando o gradiente de concentração atinge esse valor.

O passo 3 corresponde ao rápido equilíbrio osmótico atingido entre o líquido tubular no *ramo descendente da alça de Henle* e o líquido intersticial, devido ao movimento de água por osmose para fora do ramo descendente. A osmolaridade intersticial é mantida a 400 mOsm/L pelo transporte contínuo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle. Dessa forma, por ele mesmo, o transporte ativo do cloreto de sódio para fora do ramo ascendente espesso é capaz de estabelecer um gradiente de concentração de apenas 200 mOsm/L, muito menos do que aquela atingida pelo sistema contracorrente.

O passo 4 refere-se ao fluxo adicional de líquido do túbulo proximal para a alça de Henle, fazendo com que o líquido hiperosmótico formado no ramo descendente flua para o ramo ascendente. Com essa osmolaridade no ramo ascendente, mais íons serão bombeados para o interstício até que se estabeleça um gradiente osmótico de 200 mOsm/L novamente, elevando a osmolaridade do líquido intersticial para 500 mOsm/L já que essa parte da alça é impermeável à água (passo 5). Então, mais uma vez, o líquido no ramo des-

cedente atinge o equilíbrio com o líquido intersticial medular hiperosmótico (passo 6), e à medida que o líquido tubular hiperosmótico do ramo descendente da alça de Henle flui para o ramo ascendente, ainda mais soluto é bombeado dos túbulos para o interstício medular.

Esses passos ocorrem repetidas vezes, apresentando um efeito líquido de adição crescente de solutos à medula muito mais do que de água; com um período de tempo suficiente, *esse processo gradativamente retém solutos na medula e multiplica o gradiente de concentração estabelecido pelo bombeamento ativo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle, elevando, por fim, a osmolaridade do líquido intersticial para 1.200 a 1.400 mOsm/L, conforme exposto no passo 7.*

Assim, a reabsorção repetida de cloreto de sódio pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle e o influxo contínuo de novo cloreto de sódio do túbulo proximal para a alça de Henle recebem o nome de *multiplicador de contracorrente*. Cada vez que o líquido do ramo ascendente espesso é substituído por outro mais concentrado, advindo do ramo descendente, mais NaCl é bombeado para o interstício até que se atinja novamente um gradiente de 200 mOsm/L entre o líquido do túbulo e o interstício.

Papel do Túbulo Distal e dos Ductos Coletores na Excreção de Urina Concentrada

Quando o líquido tubular deixa a alça de Henle e flui em direção ao túbulo convoluto distal no córtex renal, o líquido sofre um processo de diluição, com uma osmolaridade de apenas 100 mOsm/L (Fig. 28-4). A porção

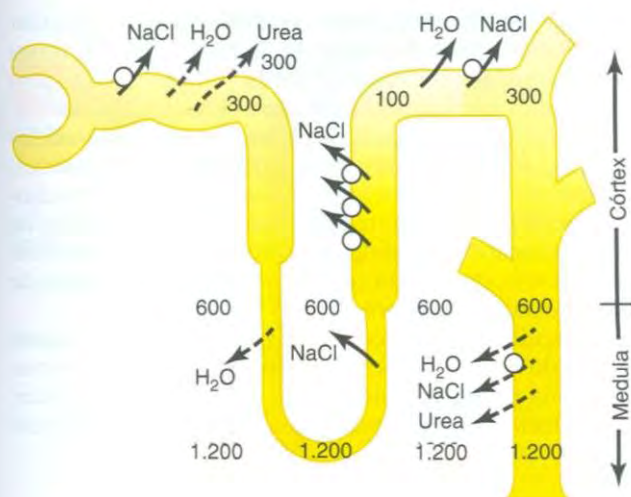


Figura 28-4

Formação de urina concentrada quando os níveis do hormônio anti-diurético (ADH) estão elevados. Observe que o líquido que sai da alça de Henle se encontra diluído, mas torna-se concentrado à medida que a água é absorvida nos túbulos distais e túbulos coletores. Com altos níveis do ADH, a osmolaridade da urina é quase a mesma daquela do líquido intersticial medular renal próximo às papilas, que é cerca de 1.200 mOsm/L. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

inicial do túbulo distal dilui ainda mais o líquido tubular, pois esse segmento, semelhante à alça ascendente de Henle, promove o transporte ativo do cloreto de sódio para fora do túbulo, mas é relativamente impermeável à água.

A quantidade de água reabsorvida no túbulo coletor cortical é criticamente dependente da concentração plasmática do ADH. Na ausência desse hormônio, esse segmento fica quase impermeável à água e não pode reabsorvê-la, mas continua a reabsorver solutos, diluindo ainda mais a urina. Quando há uma alta concentração do ADH, o túbulo coletor cortical se torna altamente permeável à água; desse modo, uma grande quantidade de água passa a ser reabsorvida do túbulo para o interstício cortical, local onde ela é removida pelos capilares peritubulares de fluxo rápido. *O fato de essa grande quantidade de água ser absorvida no córtex, e não na medula renal, auxilia na conservação da alta osmolaridade do líquido intersticial medular.*

À medida que o líquido tubular flui ao longo dos ductos coletores medulares, há uma reabsorção hídrica adicional do líquido tubular para o interstício, mas a quantidade total de água é relativamente pequena, em comparação àquela adicionada ao interstício cortical. A água reabsorvida é rapidamente conduzida pelos *vasa recta* ao sangue venoso. Na presença de altos níveis do ADH, os ductos coletores tornam-se permeáveis à água, de modo que o líquido no final desses ductos tenha basicamente a mesma osmolaridade do líquido intersticial da medula renal — aproximadamente 1.200 mOsm/L (Fig. 28-3). Assim, por meio da reabsorção da maior quantidade possível de água, os rins formam uma urina altamente concentrada, excretando quantidades normais de solutos, na urina, enquanto movem a água de volta ao líquido extracelular e compensam os déficits hídricos do corpo.

A Uréia Contribui para um Interstício Medular Renal Hiperosmótico e para a Formação de Urina Concentrada

Até aqui, nós consideramos apenas a contribuição do cloreto de sódio para a hiperosmolaridade do interstício medular renal. Contudo, a uréia contribui com cerca de 40 a 50% da osmolaridade (500-600 mOsm/L) do interstício da medula renal quando o rim está formando uma urina maximamente concentrada. Ao contrário do cloreto de sódio, a uréia é reabsorvida passivamente pelo túbulo. Quando há um déficit de água e altas concentrações plasmáticas de ADH, uma grande quantidade de uréia é passivamente reabsorvida dos ductos coletores medulares internos para o interstício.

O mecanismo de reabsorção da uréia para o interstício medular renal é o seguinte: quando o líquido tubular se dirige para os túbulos distais e coletores corticais, uma pequena quantidade de uréia é reabsorvida, pois esses segmentos são impermeáveis à uréia (Tabela 28-1). Na presença de altas concentrações do ADH, água é rapidamente reabsorvida pelo túbulo coletor cortical e a concentração de uréia aumenta rapidamente, já que essa parte do túbulo não é muito permeante à uréia. Em seguida, à medida que o líquido tubular flui para os ductos coletores medulares internos, ocorre uma reabsorção ainda maior de água, aumentando ainda mais a concentração de uréia no líquido tubular. Essa concentração elevada da uréia no líquido tubular do ducto coletor medular interno faz com que esse metabólito se difunda para fora do túbulo em direção ao interstício renal. Essa difusão é bastante facilitada por *transportadores de uréia* específicos. Um desses transportadores de uréia, o UT-AI, é ativado pelo ADH, aumentando o transporte de uréia para fora do ducto coletor medular interno mesmo quando os níveis de ADH se encontram elevados. O movimento simultâneo de água e uréia para fora dos ductos coletores medulares internos mantém uma alta concentração de uréia no líquido tubular e, finalmente, na urina, ainda que esse metabólito esteja sendo reabsorvido.

O papel fundamental da uréia em contribuir para concentração da urina é evidenciado pelo fato de que indivíduos com dieta rica em proteína, com subsequente produção de uma grande quantidade de uréia como “resíduo” nitrogenado, se mostram capazes de concentrar sua urina de forma muito mais satisfatória em comparação a indivíduos com dieta pobre em proteína e, portanto, com baixa produção de uréia. A desnutrição está associada a uma baixa concentração da uréia no interstício medular e a uma considerável diminuição da capacidade de concentração urinária.

A Recirculação da Uréia do Ducto Coletor para a Alça de Henle Contribui para a Hiperosmolaridade da Medula Renal.

Um indivíduo costuma excretar cerca de 20 a 50% da carga de uréia filtrada. Em geral, a taxa de excreção da uréia é determinada principalmente por dois fatores: (1) a concentração desse metabólito no plasma e (2) a taxa de filtração glomerular (TFG). Em pacientes com doença renal e amplas reduções da TFG, a concentração plasmática de uréia aumenta acentuadamente, fazendo retornar a carga filtrada e a taxa de excreção desse metabólito aos níveis normais (igual à sua taxa de produção), apesar da TFG reduzida.

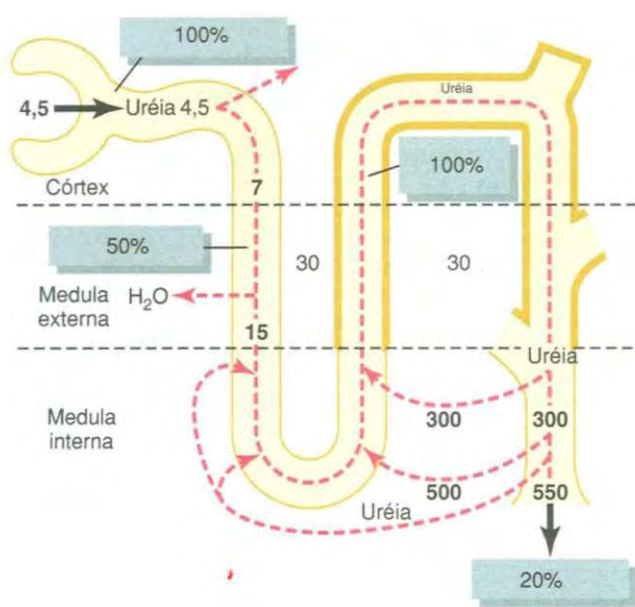


Figura 28-5

Recirculação da uréia absorvida pelo ducto coletor medular para o líquido intersticial. A uréia difunde-se para a parte delgada da alça de Henle, passa pelos túbulos distais e finalmente retorna ao ducto coletor. A recirculação da uréia auxilia na retenção de uréia no interstício medular e contribui para a hiperosmolaridade da medula renal. As linhas contínuas escuras, desde o ramo ascendente espesso da alça até os ductos coletores medulares, indicam que esses segmentos não são muito permeáveis à uréia. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro de uréia durante a antidiurese, quando há uma grande quantidade de hormônio antidiurético. As porcentagens da carga filtrada da uréia que permanece nos túbulos são indicadas nos retângulos.)

No túbulo proximal, 40 a 50% da uréia filtrada é reabsorvida; mesmo assim, a concentração da uréia no líquido tubular aumenta, já que este metabólito não é tão permeável quanto à água. A concentração da uréia continua a subir à medida que o líquido tubular flui para os segmentos delgados da alça de Henle, parcialmente em virtude da reabsorção de água, mas também devido a uma certa secreção de uréia no mesmo delgado da alça de Henle do interstício medular (Fig. 28-5).

O ramo espesso da alça de Henle, o túbulo distal e o túbulo coletor cortical são relativamente impermeáveis à uréia, ocorrendo uma reabsorção muito pequena desse metabólito nesses segmentos tubulares. Quando os rins estão formando urina concentrada e há a presença de altos níveis de ADH, a reabsorção de água a partir do túbulo distal e do túbulo coletor cortical aumenta ainda mais a concentração de uréia no líquido tubular. Quando esse líquido flui em direção ao ducto coletor medular interno, a alta concentração de uréia no túbulo e a presença de transportadores específicos de uréia promovem a difusão de uréia para o interstício medular. Uma fração moderada da uréia que se desloca para o interstício medular acaba se difundindo para as porções delgadas da alça de Henle; a uréia que se difunde para a alça de Henle retorna ao ramo ascendente espesso da alça de Henle, túbulo distal, túbulo coletor cortical e novamente ao

ducto coletor medular. Nesse caso, a uréia pode recircular por essas porções terminais do sistema tubular diversas vezes antes de ser excretada. Cada volta no circuito contribui para uma concentração mais elevada de uréia.

Essa recirculação da uréia provê um mecanismo adicional para a formação de uma medula renal hiperosmótica. Como a uréia é um dos produtos residuais mais abundantes que devem ser excretados pelos rins, esse mecanismo de concentração do metabólito no interstício renal é essencial à economia do líquido corpóreo quando há escassez de água no ambiente externo.

Quando há um excesso de água no corpo e baixos níveis do ADH, os ductos coletores medulares internos têm uma permeabilidade muito baixa à água e à uréia; dessa forma, ocorre uma maior excreção de uréia pela urina.

A Troca por Contracorrente nos Vasa Recta Mantém a Hiperosmolaridade da Medula Renal

Um fluxo sanguíneo deve ser fornecido à medula renal para suprir as necessidades metabólicas das células nessa parte do rim. Sem um sistema de fluxo sanguíneo medular especial, os solutos bombeados na medula renal pelo sistema multiplicador de contracorrente seriam rapidamente dissipados.

Há duas características peculiares do fluxo sanguíneo medular renal que contribuem para a conservação das altas concentrações de soluto:

1. *O fluxo sanguíneo medular é baixo*, demandando menos que 5% do fluxo sanguíneo renal total. Esse fluxo sanguíneo lento é suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos e auxilia na minimização da perda de soluto do interstício medular.
2. *Os vasa recta servem como trocadores por contracorrente*, minimizando a exaustão de solutos do interstício medular.

O mecanismo de troca por contracorrente atua da seguinte forma (Fig. 28-6): o sangue entra e sai da medula por meio dos *vasa recta* situados no limite entre o córtex e a medula renal. Os *vasa recta*, semelhantes a outros capilares, são altamente permeáveis a solutos do sangue, exceto às proteínas plasmáticas. A medida que o sangue desce na medula em direção às papilas, ele se torna progressivamente mais concentrado, em parte pelo ganho de solutos a partir do interstício, em parte pela perda de água para o interstício. Quando o sangue chega às porções mais internas da medula, ele apresenta uma concentração de aproximadamente 1.200 mOsm/L, semelhante àquela do interstício medular. Quando o sangue ascende, retornando ao córtex, torna-se progressivamente menos concentrado, já que os solutos se difundem de volta ao interstício medular, e a água, de volta aos *vasa recta*.

Assim, embora ocorra a troca de uma grande quantidade de líquido e solutos através dos *vasa recta*, verifica-se uma pequena diluição da concentração do líquido intersticial em cada nível da medula renal, em virtude do formato em U dos capilares dos *vasa recta*, que atuam como um meio para o intercâmbio contracorrente. Dessa

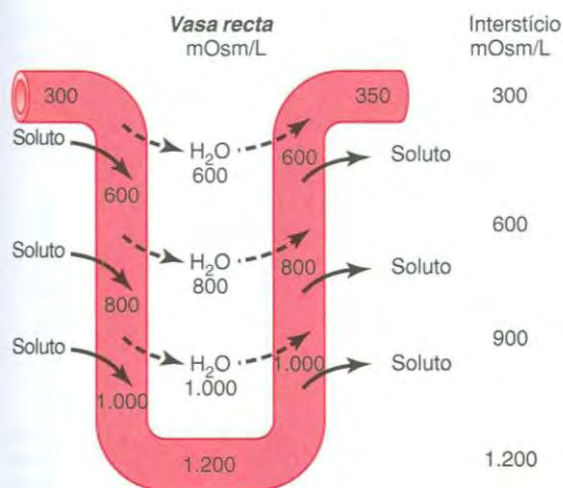


Figura 28-6

Troca por contracorrente nos *vasa recta*. O plasma que flui no ramo descendente dos *vasa recta* torna-se mais hiperosmótico, em decorrência da difusão de água para fora do sangue e da difusão de solutos do líquido intersticial renal para o sangue. No ramo ascendente dos *vasa recta*, os solutos difundem-se de volta ao líquido intersticial e a água retorna aos *vasa recta* também por difusão. Sem o formato em U dos capilares dos *vasa recta*, haveria uma grande perda de solutos a partir da medula renal. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

forma, os *vasa recta* não geram a hiperosmolaridade medular, mas eles evitam sua dissipação.

O formato em U dos vasos minimiza a perda de soluto do interstício, mas não impede a ultrafiltração (*buck flow*) de líquido e solutos para o sangue através das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas usuais que favorecem a reabsorção nesses capilares. Nesse caso, sob condições estáveis, os *vasa recta* retiram do interstício apenas a quantidade de soluto e água absorvida dos túbulos medulares, e a alta concentração de solutos estabelecida pelo mecanismo de contracorrente é mantida.

O Aumento do Fluxo Sangüíneo Medular Pode Reduzir a Capacidade de Concentração da Urina. Certos vasodilatadores são capazes de aumentar acentuadamente o fluxo sangüíneo medular renal, “removendo” alguns dos solutos da medula renal e reduzindo a capacidade máxima de concentração da urina. Grandes elevações na pressão arterial também podem aumentar o fluxo sangüíneo da medula renal em uma maior escala do que em outras regiões do rim, e tendem a “lavar” o interstício hiperosmótico, diminuindo a capacidade de concentração urinária. Conforme discutido anteriormente, a capacidade máxima de concentração do rim é determinada não somente pelos níveis de ADH, mas também pela osmolaridade do líquido intersticial da medula renal. Mesmo diante de níveis mais elevados de ADH, a capacidade de concentração urinária é reduzida quando o fluxo sangüíneo para medula renal aumenta o suficiente a ponto de diminuir a hiperosmolaridade nessa região do rim.

Resumo do Mecanismo de Concentração Urinária e Alterações na Osmolaridade em Diferentes Segmentos dos Túbulos

As modificações na osmolaridade e no volume do líquido tubular nas diferentes porções do néfron são mostradas na Figura 28-7.

Túbulo Proximal. Cerca de 65% dos eletrólitos filtrados são reabsorvidos no túbulo proximal. Contudo, as membranas tubulares são altamente permeáveis à água; dessa forma, sempre que os solutos são reabsorvidos, a água também se difunde através da membrana tubular por osmose. Portanto, a osmolaridade do líquido remanescente permanece quase a mesma daquela do filtrado glomerular, 300 mOsm/L.

Ramo Descendente da Alça de Henle. À medida que o líquido flui pelo ramo descendente da alça de Henle, a água é absorvida para o interstício da medula renal. O ramo descendente é altamente permeável à água, porém muito menos permeável ao cloreto de sódio e à uréia. Portanto, a osmolaridade do líquido que flui através da alça descendente aumenta de forma gradativa até se tornar igual àquela do líquido intersticial adjacente, que gira em torno de 1.200 mOsm/L quando a concentração plasmática de ADH é elevada. Quando uma urina diluída estiver sendo formada devido às baixas concentrações do ADH, a osmolaridade do interstício medular será inferior a 1.200 mOsm/L; conseqüentemente, a osmolaridade do líquido tubular no ramo descendente da alça de Henle também se torna menos concentrada. Isso se deve, em parte à menor reabsorção de uréia no interstício medular pelos ductos coletores, quando há baixos níveis do ADH, e à formação renal de um amplo volume de urina diluída.

Ramo Ascendente Delgado da Alça de Henle. O ramo ascendente delgado da alça de Henle é basicamente impermeável à água, mas reabsorve uma certa quantidade de cloreto de sódio. Em virtude da alta concentração deste último composto no líquido tubular, devido à perda de água por osmose no ramo descendente da alça, ocorre uma certa difusão passiva do cloreto de sódio da luz do ramo ascendente delgado para o interstício medular. Dessa forma, o líquido tubular se torna mais diluído, já que o cloreto de sódio se difunde para fora do túbulo e a água permanece no meio tubular. Parte da uréia reabsorvida pelo interstício medular a partir dos ductos coletores também se difunde pelo ramo ascendente delgado, retornando uréia para o sistema tubular e auxiliando na manutenção da medula hiperosmótica por impedir que o interstício medular seja diluído.

Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle. A parte espessa do ramo ascendente da alça de Henle também é virtualmente impermeável à água, mas uma grande quantidade de sódio, cloreto, potássio e outros íons é ativamente transportada do túbulo para o interstício medular. Por essa razão, o líquido no ramo ascendente espesso da alça de Henle torna-se bastante diluído, caindo a osmolaridade para valores em torno de 100 mOsm/L.

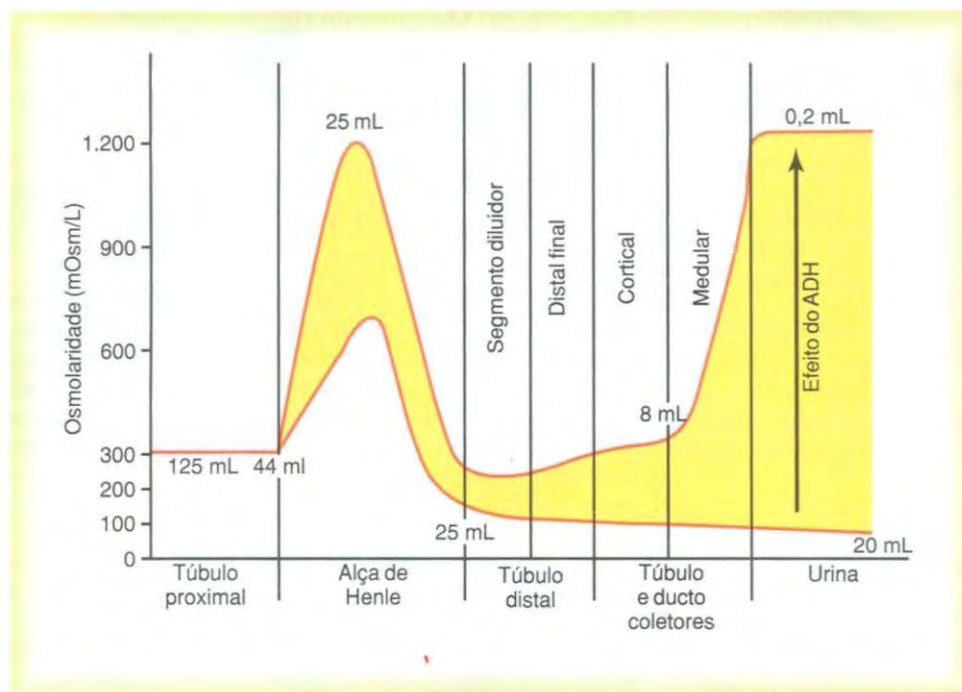


Figura 28-7

Alterações na osmolaridade do líquido tubular à medida que este passa pelos diferentes segmentos tubulares, na presença de altos níveis do hormônio antidiurético (ADH) e na ausência desse hormônio. (Os valores numéricos indicam os volumes aproximados em mililitros por minuto ou em osmolaridades em miliosmóis por litro de líquido que flui ao longo dos diferentes segmentos tubulares.)

Porção Inicial do Túbulo Distal. A porção inicial do túbulo distal tem propriedades similares àquelas do ramo ascendente espesso da alça de Henle; desse modo, o líquido tubular se torna ainda mais diluído à medida que mais solutos são reabsorvidos, enquanto a água permanece no túbulo.

Porção Final do Túbulo Distal e Túbulos Coletores Corticais. Na porção final do túbulo distal e nos túbulos coletores corticais, a osmolaridade do líquido depende do nível do ADH. Com altos níveis desse hormônio, esses túbulos ficam altamente permeáveis à água, ocorrendo uma reabsorção significativa de água. A uréia, no entanto, não é muito permeante nessa parte do néfron, resultando em um aumento de sua concentração à medida que água é reabsorvida. Isso faz com que a maior parte da uréia que chega ao túbulo distal e túbulo coletor passe para os ductos coletores medulares internos e, a partir dessa região, acabe sendo reabsorvida ou excretada na urina. Na ausência do ADH, uma pequena quantidade de água é reabsorvida na porção final do túbulo distal e túbulo coletor cortical; por essa razão, a osmolaridade diminui ainda mais, em virtude da reabsorção contínua de íons nesses segmentos.

Ductos Coletores Medulares Internos. A concentração de líquido nos ductos coletores medulares internos também depende (1) do ADH e (2) da osmolaridade do interstício medular estabelecida pelo mecanismo contracorrente. Na presença de uma grande quantidade de ADH, esses ductos tornam-se altamente permeáveis à água; dessa forma, ocorre uma difusão de água do túbulo ao interstício, até que se atinja um equilíbrio osmótico e o líquido tubular chegue a uma concentração semelhante àquela do interstício medular renal (1.200 a 1.400 mOsm/L). Assim, quando os níveis do ADH se encontram elevados, temos a produção de uma urina bastante concentrada,

porém em baixo volume. Como a reabsorção da água aumenta a concentração da uréia no líquido tubular e devido à presença de transportadores específicos nos ductos coletores, uma grande quantidade de uréia altamente concentrada nos ductos difunde-se para o interstício medular. Essa absorção da uréia para a medula renal contribui com a alta osmolaridade do interstício medular e a elevada capacidade de concentração de urina pelo rim.

Há diversos pontos importantes a serem considerados, que podem não estar evidentes nessa discussão. Em primeiro lugar, embora o cloreto de sódio seja um dos principais solutos que contribuem com a hiperosmolaridade do interstício medular, *o rim pode, quando necessário, excretar uma urina altamente concentrada com pouca quantidade deste sal*. Nessas circunstâncias, a hiperosmolaridade da urina deve-se às altas concentrações de outros solutos, especialmente de produtos residuais, como a uréia e a creatinina. Uma condição em que isso ocorre é a desidratação acompanhada por uma baixa ingestão de sódio. Conforme discutido no Capítulo 29, o baixo consumo de sódio estimula a formação dos hormônios angiotensina II e aldosterona que, juntos, levam à reabsorção ávida de sódio pelos túbulos, ao mesmo tempo em que não interferem na uréia e outros solutos para manter a urina altamente concentrada.

Em segundo lugar, *grandes quantidades de urina diluída podem ser excretadas sem aumentar a excreção de sódio*. Isso é possível pela diminuição na secreção do ADH, que reduz a reabsorção da água nos segmentos tubulares mais distais, sem alterar significativamente a reabsorção de sódio.

E, por fim, devemos considerar a existência de um *volume urinário obrigatório*, ditado pela capacidade máxima de concentração de urina pelo rim e pela quantidade de soluto que deve ser excretada. Conseqüentemente, se a excreção de grandes quantidades de soluto for necessária, elas deverão ser acompanhadas por uma quantidade

mínima de água necessária para excretá-lo. Por exemplo, caso haja a necessidade de uma excreção diária de 1.200 miliosmóis de soluto, isso exigirá, *no mínimo*, um litro de urina se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L.

Quantificação da Concentração e Diluição de Urina pelos Rins: “Água Livre” e Depurações Osmolares

O processo de concentração ou diluição da urina requer a excreção renal de água e solutos de uma forma independente. Quando a urina é diluída, há uma maior excreção de água, em comparação aos solutos. De modo inverso, quando a urina está concentrada, a excreção de solutos é maior que a de água.

A depuração total de solutos do sangue pode ser expressa como a *depuração osmolar* (C_{osm}); isto é, o volume de plasma depurado a cada minuto. O cálculo para a depuração de uma única substância é o seguinte:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

onde U_{osm} é a osmolaridade da urina, V é a taxa de fluxo urinário e P_{osm} é a osmolaridade plasmática. Por exemplo, se a osmolaridade do plasma for de 300 mOsm/L, a osmolaridade da urina de 600 mOsm/L e a taxa de fluxo urinário de 1 mL/min (0,001 L/min), a taxa de excreção osmolar será de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/L $\times$ 0,001 L/min), e a depuração osmolar corresponderá a 0,6 mOsm/min dividido por 300 mOsm/L, ou seja, 0,002 L/min (2,0 mL/min). Isso significa que 2 mililitros de plasma são depurados por minuto.

As Taxas Relativas nas Quais Solutos e Água Podem Ser Excretados São Estimadas Usando-se o Conceito de “Depuração de Água Livre.” A *depuração da água livre* (C_{H_2O}) é calculada como a diferença entre a excreção de água (taxa de fluxo urinário) e a depuração osmolar:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{(P_{osm})}$$

Assim, a taxa de depuração da água livre representa a taxa na qual a água livre de solutos é excretada pelos rins. Quando a depuração de água livre é positiva, há uma excreção excessiva de água pelos rins; por outro lado, quando essa depuração é negativa, ocorre a remoção do excesso de solutos do sangue pelos rins, além da conservação da água.

Utilizando o exemplo discutido anteriormente, se a taxa de fluxo urinário fosse de 1 mL/min e a depuração osmolar de 2 mL/min, a depuração de água livre seria de -1 mL/min. Isso significa que, em vez de os rins excretarem mais água que solutos, os rins na verdade promovem o retorno da água à circulação sistêmica, como ocorre durante os déficits hídricos. *Dessa forma, sempre que a osmolaridade urinária for maior que a osmolaridade plasmática, a depuração de água livre será negativa, indicando a conservação hídrica.*

Quando os rins estiverem formando urina diluída (ou seja, osmolaridade urinária inferior à osmolaridade plasmática), a depuração de água livre terá um valor positivo, denotando que a água está sendo removida do plasma pelos rins com excesso de solutos. Nesse caso, temos a perda corpórea da água livre de solutos, concentrando o plasma, quando o valor da depuração de água livre é positivo.

Distúrbios da Capacidade de Concentração Urinária

Uma incapacidade dos rins em concentrar ou diluir a urina de forma apropriada pode ocorrer em uma ou mais das anormalidades expostas a seguir:

1. *Secreção inadequada do ADH.* Tanto uma secreção aumentada quanto diminuída resulta em anormalidade de controle de líquidos pelos rins.
2. *Mecanismo contracorrente inadequado.* Para a capacidade máxima de concentração urinária, há necessidade de um interstício medular hiperosmótico. Independente da quantidade de ADH presente, a concentração máxima da urina é limitada pelo grau de hiperosmolaridade do interstício medular.
3. *Incapacidade do túbulo distal, do túbulo coletor e dos ductos coletores em responder ao ADH.*

Produção Insuficiente de ADH: Diabetes Insípido “Central”.

Uma incapacidade na produção ou liberação do ADH a partir da hipófise posterior pode ser causada por lesões ou infecções da cabeça, ou então ter uma base congênita. Como os segmentos tubulares distais não reabsorvem água na ausência do ADH, esta condição, denominada *diabetes insípido “central”*, resulta na formação de um grande volume de urina diluída, com volumes urinários que podem exceder 15 L/dia. Os mecanismos da sede, discutidos mais adiante neste capítulo, são ativados quando há uma perda excessiva de água do corpo; por esse motivo, não ocorrerão grandes quedas nos níveis de água dos líquidos corpóreos, já que o indivíduo bebe quantidade suficiente de água. A principal anormalidade observada clinicamente em seres humanos com essa condição é o volume abundante de urina diluída. Contudo, no caso de uma restrição do consumo de água, assim como ocorre em um ambiente hospitalar, quando a ingestão de líquidos é limitada ou o paciente se encontra inconsciente (p. ex., em virtude de traumatismo craniano), poderá rapidamente ocorrer desidratação.

O tratamento do diabetes insípido central consiste na administração de um análogo sintético do ADH, a *desmopressina*, que atua seletivamente sobre os receptores V_2 , de modo a aumentar a permeabilidade da parte final dos túbulos distais e dos túbulos coletores à água. A desmopressina pode ser aplicada de diversos modos: por meio de injeção, na forma de *spray* nasal, ou por via oral, normalizando rapidamente a eliminação de urina.

Insensibilidade dos Rins ao ADH: Diabetes Insípido “Nefrogênico”. Há casos em que temos a presença de níveis normais ou elevados do ADH, mas os segmentos tubulares renais não respondem a este hormônio de forma apropriada. Essa condição recebe o nome de *diabetes insípido “nefrogênico”*, já que a anormalidade reside nos rins. Tal alteração pode ser devida tanto à falha do mecanismo de contracorrente em formar um interstício medular renal hiperosmótico como à falha dos túbulos distais e coletores e dos ductos coletores em responder ao ADH. Em ambos os casos ocorrerá a formação de um grande volume de urina diluída com tendência à desidratação, a menos que haja um aumento na ingestão hídrica equivalente à elevação do volume urinário.

Muitos tipos de doenças renais podem prejudicar o mecanismo de concentração, particularmente aquelas que lesionam a medula renal. Além disso, a diminuição da função da alça de Henle, como ocorre quando se usam diuréticos que inibem a reabsorção de eletrólitos por esse segmento, pode comprometer a capacidade de concentração urinária. Ademais, certos fármacos, como o lítio (utilizado para tratar os distúrbios maníaco-depressivos) e as

tetraciclina (agentes empregados como antibióticos) podem diminuir a capacidade dos segmentos distais do néfron em responder ao ADH.

O diabetes insípido nefrogênico pode ser diferenciado do tipo central por meio da administração da desmopressina, o análogo sintético do ADH. A falta de uma diminuição imediata no volume urinário e um aumento na osmolaridade urinária dentro de duas horas após a injeção de desmopressina são altamente sugestivos de diabetes insípido nefrogênico. O tratamento para o diabetes insípido nefrogênico consiste na correção, se possível, do distúrbio renal subjacente. A hipernatremia também pode ser atenuada por uma dieta com baixo teor de sódio e pelo tratamento com diuréticos capazes de aumentar a excreção renal de sódio, como os tiazídicos.

Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

A regulação da osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular estão intimamente relacionadas, já que o sódio é o íon mais abundante no compartimento extracelular. A concentração plasmática de sódio é normalmente regulada dentro de limites estritos de 140 a 145 mEq/L, com uma concentração média em torno de 142 mEq/L. A osmolaridade média gira em torno de 300 mOsm/L (cerca de 282 mOsm/L quando corrigida pela atração iônica) e raramente se altera mais do que ± 2 a 3%. Conforme discutido no Capítulo 25, essas variáveis devem ser precisamente controladas, pois elas determinam a distribuição do líquido entre os compartimentos intracelular e extracelular.

Estimativa da Osmolaridade Plasmática a partir da Concentração de Sódio no Plasma

Na maioria dos laboratórios clínicos, a osmolaridade plasmática não é rotineiramente mensurada. No entanto, como o sódio e seus ânions associados respondem por aproximadamente 94% dos solutos do compartimento extracelular, a osmolaridade plasmática (P_{osm}) pode ser aproximada como:

$$P_{osm} = 2,1 \times \text{Concentração plasmática de sódio}$$

Por exemplo, com uma concentração plasmática de sódio de 142 mEq/L, a osmolaridade plasmática seria estimada, segundo a fórmula dada, em aproximadamente 298 mOsm/L. Para ser mais exato, especialmente em condições associadas a doença renal, a contribuição de outros dois solutos, glicose e uréia, deve ser incluída. Tais estimativas da osmolaridade plasmática costumam ser precisas, estando dentro do limite de alguns pontos percentuais daqueles valores mensurados diretamente.

Normalmente, os íons de sódio e os ânions associados (principalmente o bicarbonato e o cloreto) representam cerca de 94% dos osmóis extracelulares, com a glicose e a uréia contribuindo em 3 a 5% dos osmóis totais. Contudo, como a uréia se difunde facilmente através de grande parte das membranas celulares, ela exerce uma pressão osmótica pouco efetiva sob condições estáveis. Portanto, os íons sódio do líquido extracelular e os respectivos ânions associados são os principais determinantes do movimento

líquido através das membranas celulares. Como consequência, podemos discutir simultaneamente o controle da osmolaridade e o controle da concentração dos íons sódio.

Embora múltiplos mecanismos controlem a quantidade excretada de sódio e água pelos rins, dois sistemas primários estão particularmente envolvidos na regulação da concentração de sódio e da osmolaridade do líquido extracelular: (1) o sistema osmorreceptor-ADH e (2) o mecanismo da sede.

Sistema de Feedback Osmorreceptor-ADH

A Figura 28-8 mostra os componentes básicos do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH para o controle da osmolaridade e da concentração de sódio no líquido extracelular. Quando a osmolaridade (concentração plasmática de sódio) aumenta acima do normal em virtude do déficit de água, por exemplo, esse sistema de *feedback* opera da seguinte forma:

1. Um aumento na osmolaridade do líquido extracelular (que, em termos práticos, indica uma elevação na concentração plasmática de sódio) provoca o murchamento de neurônios específicos denominados *células osmorreceptoras*, que se localizam no *hipotálamo anterior* próximo aos núcleos supra-ópticos.

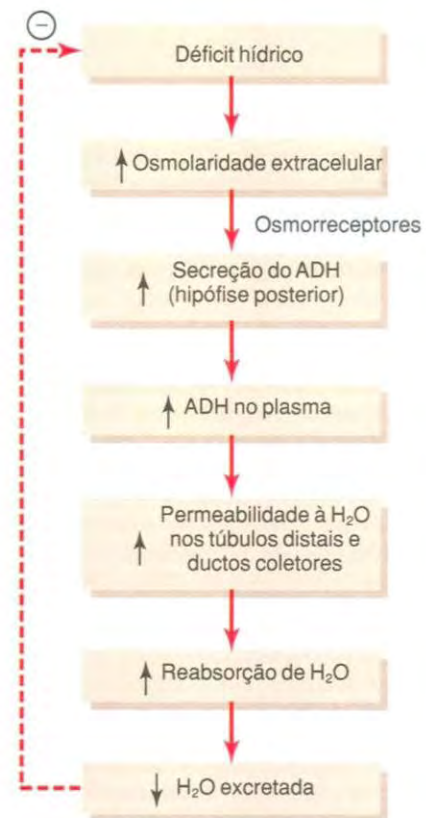


Figura 28-8

Mecanismo de *feedback* do hormônio antidiurético (ADH) osmorreceptor para regular a osmolaridade do líquido extracelular em resposta ao déficit hídrico.

2. O murchamento estimula as células osmorreceptoras fazendo-as enviar sinais a outros neurônios situados nos núcleos supra-ópticos; estes, por sua vez, retransmitem esses sinais pelo pedículo da glândula hipófise para a hipófise posterior.
3. Esses potenciais de ação conduzidos até a hipófise posterior estimulam a liberação de ADH, que se encontra armazenado em grânulos secretórios (ou vesículas secretórias) nas terminações nervosas.
4. O ADH entra na corrente sanguínea e é transportado aos rins, onde promove o aumento da permeabilidade da porção final dos túbulos distais, dos túbulos coletores corticais e dos ductos coletores medulares à água.
5. A permeabilidade elevada à água nos segmentos distais do néfron leva a um aumento na reabsorção hídrica e à excreção de um pequeno volume de urina concentrada.

Dessa forma, a água é conservada no corpo enquanto o sódio e outros solutos continuam a ser excretados na urina. Isso causa diluição dos solutos no líquido extracelular, corrigindo a concentração extracelular inicialmente alta.

A sequência oposta de eventos ocorre quando o líquido extracelular se torna muito diluído (hiposmótico). Por exemplo, em casos de ingestão excessiva de água e diminuição na osmolaridade do líquido extracelular, menos ADH é formado. Com níveis baixos de ADH, há uma queda na permeabilidade dos túbulos renais à água, uma reabsorção de menor quantidade de água e, finalmente, a produção de maior volume de urina diluída. Isso, por sua vez, promove a concentração dos líquidos do corpo e a normalização da osmolaridade plasmática.

Síntese de ADH pelos Núcleos Supra-ópticos e Paraventriculares do Hipotálamo e Liberação de ADH pela Glândula Hipófise Posterior

A Figura 28-9 ilustra a neuroanatomia do hipotálamo e da hipófise, onde o ADH é sintetizado e liberado. O hipotálamo contém dois tipos de *grandes neurônios que sintetizam ADH: células dos núcleos supra-ópticos e dos núcleos paraventriculares do hipotálamo*. As células dos núcleos supra-ópticos sintetizam cinco sextos do ADH total liberado pela hipófise, e os núcleos paraventriculares, um sexto. Ambos os núcleos possuem prolongamentos axonais em direção à hipófise posterior. Uma vez sintetizado, o ADH é transportado pelos axônios neuronais até suas extremidades, chegando até a glândula hipófise posterior. Quando os núcleos supra-ópticos e paraventriculares são estimulados pelo aumento na osmolaridade do líquido extracelular ou por outros fatores, os impulsos nervosos passam por essas terminações nervosas, alterando a permeabilidade da membrana e aumentando a entrada de cálcio. O ADH armazenado nos grânulos secretórios (que também recebem o nome de vesículas) das terminações nervosas é liberado em resposta ao incremento da entrada do cálcio. Em seguida, o ADH liberado é conduzido pela circulação capilar da hipófise posterior para a circulação sistêmica.

A secreção de ADH em resposta a um estímulo osmótico é rápida, de modo que os níveis plasmáticos deste hormônio podem aumentar várias vezes dentro de minutos, representando um meio rápido de alteração da excreção renal de água.

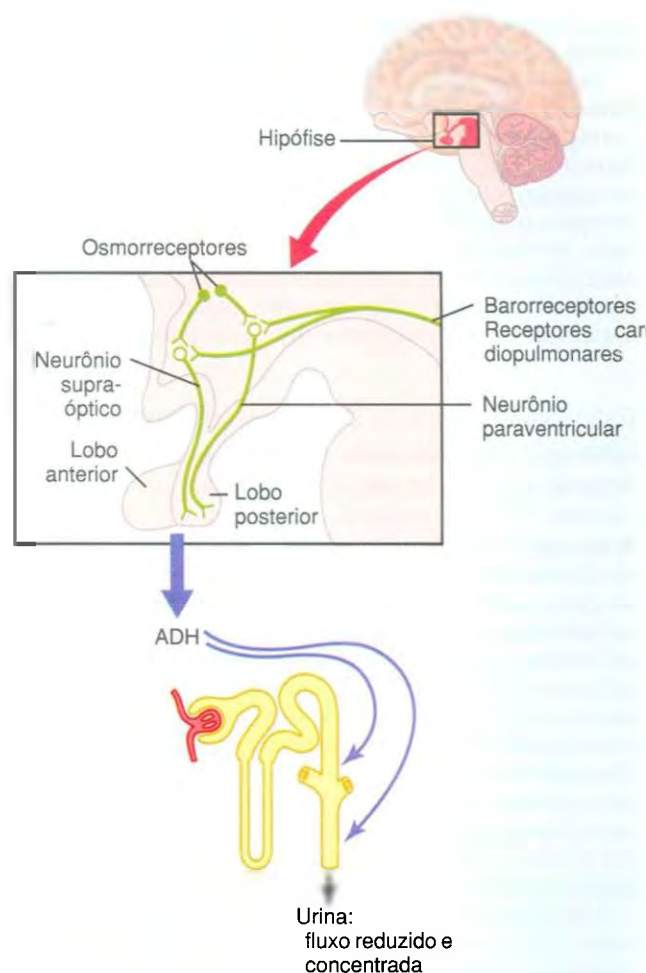


Figura 28-9

Neuroanatomia do hipotálamo, onde ocorre a síntese do hormônio antidiurético (ADH), e da glândula hipófise posterior, onde esse hormônio é liberado.

Uma segunda área neuronal importante no controle da osmolaridade e da secreção do ADH está situada ao longo da *região ântero-ventral do terceiro ventrículo*, conhecida como *região AV3V*. Na parte superior dessa região, há uma estrutura denominada *órgão subfornical*, e na parte inferior, há uma outra estrutura chamada *órgão vascular da lâmina terminal*. Localizado entre esses dois órgãos, temos o *núcleo pré-óptico mediano*, que apresenta múltiplas conexões nervosas com os dois órgãos, bem como com os núcleos supra-ópticos e os centros de controle da pressão sanguínea na medula cerebral. As lesões da região AV3V provocam múltiplos déficits no controle da secreção de ADH, da sede, do apetite pelo sal e da pressão sanguínea. A estimulação elétrica dessa região ou estimulação pela angiotensina II pode alterar a secreção do ADH, a sede e o apetite pelo sal.

Nas proximidades da região AV3V e dos núcleos supra-ópticos, há células neuronais que se excitam com pequenos aumentos na osmolaridade do líquido extracelular; por essa razão, o termo *osmorreceptor* é usado para descrever tais neurônios. Essas células enviam sinais nervosos aos núcleos supra-ópticos para controlar seus disparos e a secreção do ADH. É provável também que esses

sinais induzam à sede, em resposta a um aumento na osmolaridade do líquido extracelular.

Tanto o órgão subfornical como o órgão vascular da lâmina terminal apresentam aportes vasculares sem a barreira hematoencefálica típica, que impede a difusão da maior parte dos íons do sangue ao tecido cerebral. Isso torna possível a passagem de íons e outros solutos do sangue para o líquido intersticial dessa região. Como resultado, os osmorreceptores respondem rapidamente às alterações na osmolaridade do líquido extracelular, exercendo um controle poderoso sobre a secreção do ADH e a sensação de sede, conforme discutido mais adiante.

Estimulação Reflexa Cardiovascular da Liberação do ADH pela Queda na Pressão Arterial e/ou no Volume Sangüíneo

A liberação do ADH também é controlada por reflexos cardiovasculares, que respondem a quedas na pressão sangüínea e/ou no volume sangüíneo, e incluem (1) os *reflexos barorreceptores arteriais* e (2) os *reflexos cardiopulmonares*, ambos discutidos no Capítulo 18. Essas vias reflexas originam-se em regiões de alta pressão sangüínea, como o arco aórtico e o seio carotídeo, e de baixa pressão, especialmente nos átrios cardíacos. Os estímulos aferentes são conduzidos pelos nervos vago e glossofaríngeo, fazendo sinapses nos núcleos do trato solitário. As projeções a partir desses núcleos retransmitem os sinais aos núcleos hipotalâmicos, que controlam a síntese e a secreção do ADH.

Dessa forma, além da osmolaridade elevada, dois outros estímulos aumentam a secreção do ADH: (1) diminuição na pressão arterial e (2) redução no volume sangüíneo. Sempre que a pressão e o volume sangüíneos estiverem reduzidos, assim como ocorre durante uma hemorragia, o aumento na secreção do ADH provoca aumento da reabsorção de líquido pelos rins, ajudando a restaurar a normalidade desses valores.

Importância Quantitativa dos Reflexos Cardiovasculares e da Osmolaridade na Estimulação da Secreção do ADH

Conforme exposto na Figura 28-10, uma diminuição no volume sangüíneo efetivo ou um aumento na osmolaridade do líquido extracelular estimulam a secreção do ADH. Entretanto, esse hormônio é consideravelmente mais sensível a pequenas alterações na osmolaridade do que a modificações similares no volume sangüíneo. Por exemplo, uma mudança na osmolaridade plasmática de apenas 1% é suficiente para aumentar os níveis do ADH. Em contrapartida, os níveis plasmáticos desse hormônio não se alteram apreciavelmente após uma perda sangüínea, até que o volume sangüíneo seja reduzido em torno de 10%. Com diminuições adicionais no volume sangüíneo, os níveis do ADH elevam-se rapidamente. Assim, em casos de quedas intensas no volume circulante, os reflexos cardiovasculares desempenham um papel mais importante na estimulação da secreção do ADH. A regulação diária normal da secreção desse hormônio durante uma simples desidratação é efetuada principalmente por alterações na osmolaridade plasmática. O volume sangüíneo

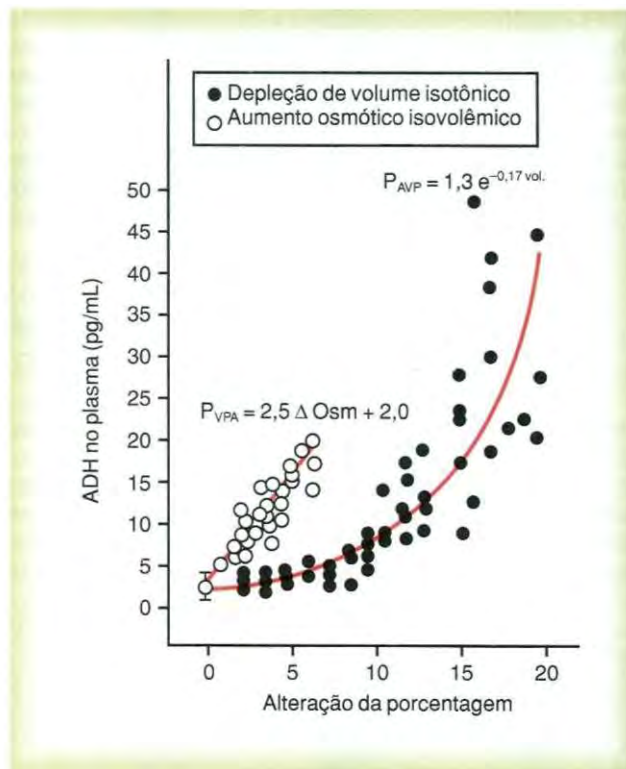


Figura 28-10

O efeito do aumento na osmolaridade plasmática ou da redução no volume sangüíneo sobre o nível do hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como vasopressina arginina (VPA), no plasma (P). (Reproduzida de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* 52(12):3212, 1973. Com permissão sob os direitos autorais da American Society of Clinical Investigation.)

Tabela 28-2

Regulação da Secreção de ADH

Aumento do ADH

↑ Osmolaridade plasmática
↓ Volume sangüíneo
↓ Pressão sangüínea

Náusea

Hipoxia

Drogas:

Morfina

Nicotina

Ciclofosfamida

Redução do ADH

↓ Osmolaridade plasmática
↑ Volume sangüíneo
↑ Pressão sangüínea

Drogas:

Álcool

Clonidina (fármaco anti-hipertensivo)

Haloperidol (bloqueador dopaminérgico)

reduzido, no entanto, aumenta muito a resposta do ADH à osmolaridade elevada.

Outros Estímulos para a Secreção de ADH

A secreção do ADH também pode ser aumentada ou diminuída por outros estímulos ao sistema nervoso central, bem como por diversas drogas e hormônios, con-

forme exibido na Tabela 28-2. Por exemplo, a náusea é um potente estímulo para a liberação do ADH, que pode aumentar em até 100 vezes o normal após o vômito. Além disso, os fármacos como a *nicotina* e a *morfina* estimulam a liberação do ADH, enquanto outros fármacos, como o *álcool*, inibem sua liberação. A ocorrência de uma diurese acentuada após a ingestão de álcool deve-se, em parte, à inibição da liberação de ADH.

O Papel da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Os rins minimizam a perda de líquidos durante os déficits hídricos por meio do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH. Uma ingestão adequada de líquidos é necessária para contrabalançar qualquer perda de líquido através da sudorese, da respiração e do trato gastrointestinal. O consumo de líquido é regulado pelo mecanismo da sede que, juntamente com o mecanismo osmorreceptor-ADH, mantém o controle preciso da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

Muitos dos fatores que estimulam a secreção de ADH também aumentam a sede, definida como o desejo consciente pela água.

Centros da Sede no Sistema Nervoso Central

Remetendo-se novamente à Figura 28-9, a mesma área ao longo da parede ântero-ventral do terceiro ventrículo que promove a liberação do ADH também estimula a sede. Situada ântero-lateralmente no núcleo pré-óptico, há uma outra área diminuta que, quando estimulada eletricamente, provoca sede imediata, que continua enquanto durar a estimulação. Todas essas áreas juntas recebem o nome de *centro da sede*.

Os neurônios do centro da sede respondem a injeções de soluções salinas hipertônicas por estimular o comportamento da ingestão de água. É quase certo que essas células atuam como osmorreceptores, ativando o mecanismo da sede, da mesma forma que osmorreceptores estimulam a liberação de ADH.

A osmolaridade elevada do líquido cefalorraquidiano no terceiro ventrículo apresenta basicamente o mesmo efeito de promover a sede. É provável que o *órgão vascular da lâmina terminal*, que fica situado logo abaixo da superfície ventricular na extremidade inferior da região AV3V, esteja intimamente envolvido na mediação dessa resposta.

Estímulos para a Sede

A Tabela 28-3 resume alguns dos estímulos conhecidos para a sede. Um dos mais importantes consiste na *osmolaridade elevada do líquido extracelular*, que *promove a desidratação intracelular nos centros da sede*, estimulando esse desejo de beber. O valor dessa resposta é evidente: ela ajuda a diluir os líquidos extracelulares e retorna a osmolaridade ao normal.

Tabela 28-3

Controle da Sede

Aumento da Sede	Diminuição da Sede
↑ Osmolaridade	↓ Osmolaridade
↓ Volume sanguíneo	↑ Volume sanguíneo
↓ Pressão sanguínea	↑ Pressão sanguínea
↑ Angiotensina	↓ Angiotensina II
Ressecamento da boca	Distensão gástrica

Quedas no volume do líquido extracelular e na pressão arterial também estimulam a sede por uma via independente daquela estimulada pelo aumento na osmolaridade plasmática. Assim, a perda de um volume sanguíneo por hemorragia estimula a sensação de sede, embora possa não haver qualquer alteração na osmolaridade plasmática. Isso provavelmente ocorre em virtude do impulso neutro proveniente dos barorreceptores arteriais sistêmicos e cardiopulmonares na circulação.

Um terceiro estímulo importante para a sede é a *angiotensina II*. Estudos em animais demonstraram que a angiotensina II atua sobre o órgão subfornical e sobre o órgão vascular da lâmina terminal. Essas regiões estão fora da barreira hematoencefálica, e os peptídeos como a angiotensina II difundem-se pelos tecidos. Como a angiotensina II também é estimulada por fatores associados à hipovolemia e baixa pressão sanguínea, seu efeito sobre a sede auxilia no restabelecimento da pressão e do volume sanguíneos, juntamente com as outras ações desse peptídeo sobre os rins para diminuir a excreção de líquido.

O *ressecamento da boca e das mucosas do esôfago* pode causar a sensação de sede. Como resultado, um indivíduo com sede pode aliviar esta sensação quase que imediatamente após a ingestão de líquido, ainda que a água não tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal e não tenha exercido um efeito sobre a osmolaridade do líquido extracelular.

Estímulos gastrointestinais e faríngeos influenciam a sede. Por exemplo, em animais experimentais com fistula esofágica que impeça a ingestão de água e, portanto, a absorção pelo trato gastrointestinal, ocorre o alívio parcial da sede após a ingestão de líquido, embora esse alívio seja apenas temporário. Além disso, a distensão gastrointestinal pode aliviar parcialmente a sede; nesse caso, uma simples insuflação de um balão no estômago pode aliviar essa sensação. Contudo, o alívio das sensações de sede por mecanismos gastrointestinais ou faríngeos é de curta duração, pois a vontade de beber vem a ser completamente satisfeita apenas quando a osmolaridade plasmática e/ou o volume sanguíneo retorna ao normal.

A capacidade dos animais e seres humanos de “mensurar” a ingestão de líquido é importante, já que isso evita a hiperidratação. Após a ingestão de água por um indivíduo, podem ser necessários 30 a 60 minutos para que a água seja reabsorvida e distribuída por todo o corpo. Se a sensação de sede não fosse temporariamente aliviada depois da ingestão de água, o indivíduo continuaria a beber cada vez mais, levando, por fim, à hiperidratação e diluição excessiva dos líquidos corpóreos. Estudos expe-

rimentais têm demonstrado repetidas vezes que os animais bebem quase exatamente a quantidade necessária para restabelecer a normalidade da osmolaridade e do volume plasmáticos.

Limiar para o Estímulo Osmolar da Ingestão de Água

Os rins devem continuar a excretar pelo menos uma certa quantidade de líquido, até mesmo em um indivíduo desidratado, para “livrar” o corpo do excesso de solutos ingeridos ou produzidos pelo metabolismo. Também há uma perda de água por evaporação pelos pulmões, pelo trato gastrointestinal e, ainda, por evaporação do suor na pele. Portanto, sempre há uma tendência para a desidratação, com um aumento resultante na osmolaridade e na concentração de sódio do líquido extracelular. Quando a concentração de sódio aumenta apenas em torno de 2 mEq/L acima do normal, o mecanismo da sede é ativado, causando o desejo de beber líquidos. A isso é dado o nome de *limiar para a ingestão de água*. Assim, até mesmo pequenos aumentos na osmolaridade plasmática costumam ser acompanhados pela ingestão de água, o que normaliza o volume e a osmolaridade do líquido extracelular. Nesse sentido, a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio são precisamente controladas.

Respostas Integradas dos Mecanismos Osmorreceptor-ADH e da Sede no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Em um indivíduo saudável, os mecanismos osmorreceptor-ADH e da sede atuam paralelamente, de modo a regular com precisão a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio, a despeito da constante de desidratação. Mesmo diante de outras adversidades, como a alta ingestão de sal, esses sistemas de *feedback* são capazes de manter a osmolaridade plasmática em um nível razoavelmente constante. A Figura 28-11 demonstra que um aumento no consumo de sódio em até seis vezes o normal resulta num pequeno efeito sobre a concentração plasmática deste íon, desde que os mecanismos do ADH e da sede estejam funcionando normalmente.

Quando um desses dois mecanismos falha, o outro que permaneceu funcionando normalmente ainda consegue controlar a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio com uma eficácia razoável, contanto que haja uma ingestão suficiente de líquido para equilibrar o volume urinário obrigatório diário e as perdas hídricas causadas pela respiração, sudorese ou perdas gastrointestinais. Entretanto, se ambos os mecanismos do ADH e da sede falharem simultaneamente, a osmolaridade e a concentração plasmática de sódio serão precariamente controladas; dessa forma, quando a ingestão de sódio estiver aumentada após o bloqueio total do sistema do ADH e da sede, ocorrerão alterações relativamente grandes na concentração plasmática deste íon. Na ausência dos mecanismos do ADH e da sede, não há outro mecanismo de *feedback* capaz de regular de maneira adequada a osmolaridade plasmática e a concentração plasmática de sódio.

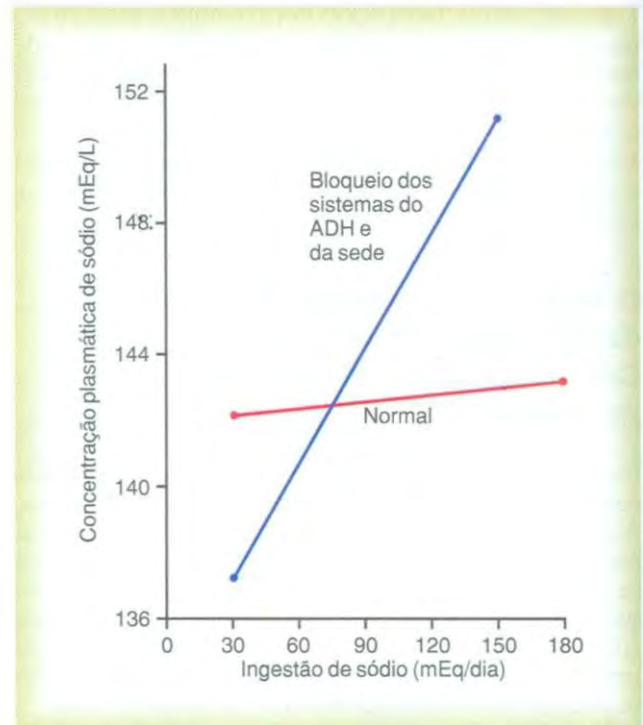


Figura 28-11

Efeito de grandes alterações na ingestão de sódio sobre a concentração deste íon no líquido extracelular em cães sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio dos sistemas de *feedback* do hormônio antidiurético (ADH) e da sede (*linha azul*). Observe que o controle da concentração de sódio do líquido extracelular é precário na ausência desses sistemas de *feedback*. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

O Papel da Angiotensina II e da Aldosterona no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Conforme discutido no Capítulo 27, tanto a angiotensina II como a aldosterona desempenham um papel importante na regulação da reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Quando a ingestão de sódio é baixa, o aumento nos níveis desses hormônios estimula a reabsorção desse íon pelos rins e, conseqüentemente, evita maiores perdas, embora essa ingestão possa ser reduzida em até 10% do normal. De modo inverso, em casos de uma alta ingestão de sódio, a diminuição na formação desses hormônios possibilita a excreção renal de grandes quantidades desse íon.

Em virtude da importância da angiotensina II e da aldosterona na regulação da excreção de sódio pelos rins, pode-se deduzir erroneamente que esses hormônios também exercem uma função na regulação da concentração de sódio no líquido extracelular. Apesar de aumentarem a *quantidade* de sódio no líquido extracelular, esses hormônios também elevam o volume desse líquido, por aumentar a reabsorção de água juntamente com o sódio. Portanto, a *angiotensina II* e a *aldosterona* exibem um pequeno efeito sobre a **concentração de sódio, exceto sob condições extremas**.

Essa relativa falta de importância da aldosterona na regulação da concentração de sódio do líquido extracelular está ilustrada pelo experimento da Figura 28-12. Essa figura revela o efeito de alterações para mais de seis vezes

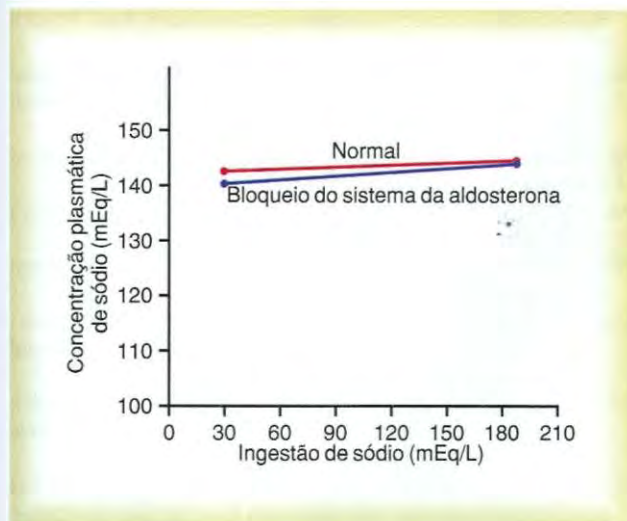


Figura 28-12

Efeito de grandes alterações na ingestão de sódio sobre a concentração deste íon no líquido extracelular em cães sob condições normais (linha vermelha) e após o bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona (linha azul). Observe que a concentração de sódio se mantém relativamente constante nessa ampla variação de consumo de sódio, com ou sem o controle pelo *feedback* da aldosterona. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

o normal na ingestão de sódio sobre a concentração plasmática deste íon sob duas condições: (1) em condições normais e (2) após o bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona pela remoção das glândulas adrenais e infusão desse peptídeo a uma velocidade constante, de modo que não haja oscilação de seus níveis plasmáticos. Observe que, quando a ingestão de sódio foi aumentada em seis vezes, a concentração plasmática sofreu uma alteração de apenas 1 a 2% em qualquer um dos dois casos. Isso indica que, mesmo sem um sistema funcional de *feedback* da aldosterona, a concentração plasmática de sódio pode ser satisfatoriamente regulada. O mesmo tipo de experimento foi conduzido após o bloqueio da formação da angiotensina II, obtendo-se um resultado similar.

Há dois motivos relevantes pelos quais as alterações na angiotensina II e na aldosterona não apresentam um efeito importante sobre a concentração plasmática de sódio. Em primeiro lugar e conforme discussão prévia, esses hormônios aumentam tanto a reabsorção de sódio como da água pelos túbulos renais, levando a aumentos no volume do líquido extracelular e na *quantidade* de sódio, mas a poucas mudanças nas *concentrações* desse íon. Em segundo lugar, contanto que o mecanismo do ADH e da sede esteja funcional, qualquer tendência a um aumento na concentração plasmática de sódio é compensada pela elevação no consumo de água ou pelo incremento na secreção plasmática do ADH, o que tende a diluir o líquido extracelular de volta ao normal. Sob condições normais, o sistema do ADH e da sede sobrepõe-se aos sistemas da angiotensina II e da aldosterona na regulação da concentração de sódio. Mesmo em pacientes com *aldosteronismo primário*, que também apresentam níveis extremamente altos da aldosterona, a concentração plasmática de sódio geralmente aumenta em cerca de 3 a 5 mEq/L acima do normal.

Sob condições extremas, causadas pela perda completa da secreção de aldosterona em virtude de uma adrenalectomia ou em pacientes com a doença de Addison (secreção intensamente prejudicada ou ausência total de aldosterona), há uma perda extraordinária de sódio pelos rins, o que pode levar a reduções na concentração plasmática deste íon. Uma das razões para isso está no fato de que grandes perdas de sódio geralmente provocam uma grave depleção de volume e uma diminuição na pressão sanguínea capazes de ativar o mecanismo da sede por meio dos reflexos cardiovasculares. Isso leva a uma maior diluição da concentração plasmática de sódio, embora o aumento no consumo hídrico minimize a queda nos volumes dos líquidos corpóreos sob essas condições.

Dessa forma, há situações extremas em que a concentração plasmática de sódio pode sofrer alterações significativas, mesmo com mecanismos funcionais como o do ADH e o da sede. Mesmo assim, esse mecanismo é sem dúvida o sistema de *feedback* mais potente no corpo para controlar a osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular.

Mecanismo de Apetite pelo Sal para o Controle do Volume e da Concentração de Sódio no Líquido Extracelular

A manutenção do volume e da concentração de sódio do líquido extracelular em níveis normais requer um equilíbrio entre a excreção e a ingestão deste íon. Nas civilizações modernas, o consumo de sal é quase sempre superior ao necessário para a homeostasia. De fato, a ingestão média de sódio de indivíduos em culturas industrializadas que consomem alimentos processados costuma variar entre 100 e 200 mEq/dia, embora os seres humanos consigam sobreviver e trabalhar normalmente com 10 a 20 mEq/dia. Assim, a maioria das pessoas ingere uma quantidade muito maior de sal do que o necessário para a homeostasia, e há indícios de que o consumo habitual elevado de sódio possa contribuir para distúrbios cardiovasculares, como a hipertensão.

O apetite pelo sal deve-se, em parte, à apreciação dos animais e dos seres humanos por esse alimento e ao seu consumo independente de um estado de deficiência. Existe um componente regulatório relacionado a esse apetite pelo sal, no qual se tem um controle comportamental para a obtenção desse alimento em casos de deficiência de sódio no corpo. Isso é particularmente importante em herbívoros que, naturalmente, apresentam uma dieta com um baixo teor de sódio; entretanto, a ânsia pelo sal também pode ser relevante em seres humanos com deficiência extrema de sódio, tal como a que ocorre na doença de Addison. Nesse caso, há uma deficiência da secreção de aldosterona que provoca uma perda excessiva de sódio pela urina e leva à diminuição na concentração de sódio no volume do líquido extracelular; tais alterações geram o desejo pelo consumo do sal.

Em geral, os dois estímulos primários que supostamente aumentam o apetite pelo sal referem-se à (1) redução na concentração de sódio no líquido extracelular e (2) queda na pressão e no volume sanguíneos associada à insuficiên-

cia circulatória. Esses fatores representam os mesmos estímulos indutores da sede.

O mecanismo neuronal de apetite pelo sal é análogo ao mecanismo da sede. Alguns dos centros neuronais similares na região AV3V do cérebro parecem estar envolvidos, já que as lesões nessa área freqüentemente acometem tanto o apetite pelo sal como a sede nos animais ao mesmo tempo. Além disso, os reflexos circulatórios gerados pela pressão sanguínea baixa ou pelo volume sanguíneo reduzido influenciam o apetite pelo sal e a sede simultaneamente.

Referências

- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla. *News Physiol Sci* 18:1, 2003.
- Edwards A, DeLong MJ, Pallone TL: Interstitial water and solute recovery by inner medullary vasa recta. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F257, 2000.
- Fitzsimons JT: Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev* 78:583, 1998.
- Knepper MA, Saidel GM, Hascall VC, Dwyer T: Concentration of solutes in the renal inner medulla: interstitial hyaluronan as a mechano-osmotic transducer. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F433, 2003.
- Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 109:1395, 2002.
- McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci* 19:1, 2004.
- Morello JP, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 63:607, 2001.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Pallone TL, Turner MR, Edwards A, Jamison RL: Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1153, 2003.
- Robertson GL: Vasopressin. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Sands JM, Layton HE: Urine concentrating mechanism and its regulation. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport. *J Membrane Biol* 191:149, 2003.
- Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals. *Physiol Behav* 77:731, 2002.
- Verbalis JG: Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord* 4:177, 2003.

Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fósforo e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular



Regulação da Excreção e Concentração de Potássio no Líquido Extracelular

A concentração de potássio no líquido extracelular costuma ser regulada precisamente em torno de 4,2 mEq/L, com raras elevações ou quedas por mais de $\pm 0,3$ mEq/L.

Essa exatidão do controle é necessária, já que muitas funções celulares se mostram bastante sensíveis às alterações da concentração extracelular do potássio. Por exemplo, um aumento da concentração plasmática de potássio de apenas 3 a 4 mEq/L pode causar arritmias cardíacas, enquanto concentrações mais elevadas podem levar à parada ou à fibrilação cardíaca.

Uma dificuldade peculiar na regulação da concentração extracelular de potássio deve-se ao fato de que mais de 98% do potássio total no corpo se encontra nas células, e apenas 2% no líquido extracelular (Fig. 29-1). Para um adulto pesando 70 kg, com cerca de 28 litros de líquido intracelular (40% do peso corporal) e 14 litros de líquido extracelular (20% do peso corporal), cerca de 3.920 miliequivalentes de potássio estão nas células, e apenas 59 miliequivalentes, no líquido extracelular. Além disso, o potássio contido em apenas uma refeição é muitas vezes correspondente a 50 miliequivalentes, e a ingestão diária varia entre 50 e 200 mEq/dia; assim, a falha na rápida remoção do potássio ingerido do líquido extracelular poderia causar *hipercalemia* (alta concentração plasmática de potássio) com risco de morte. Do mesmo modo, uma pequena perda de potássio do líquido extracelular poderia levar à grave *hipocalemia* (baixa concentração plasmática de potássio) na ausência de respostas compensatórias rápidas e apropriadas.

A manutenção do balanço do potássio depende, em grande parte, da excreção renal, pois a quantidade excretada nas fezes é de apenas 5% a 10% da ingestão. Desse modo, a manutenção do equilíbrio normal do potássio exige o ajuste renal rápido e preciso de sua excreção, relacionado às amplas variações da ingestão; isso também é válido para muitos outros eletrólitos.

O controle da distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular também tem papel importante na sua homeostasia. Como mais de 98% do potássio total do corpo está nas células, elas podem servir como local para o extravasamento do potássio em excesso para o líquido extracelular, durante hipercalemia, ou como fonte de potássio, durante a hipocalemia. Dessa forma, a redistribuição de potássio entre os compartimentos intra e extracelular representa a primeira linha de defesa contra as alterações da concentração de potássio no líquido extracelular.

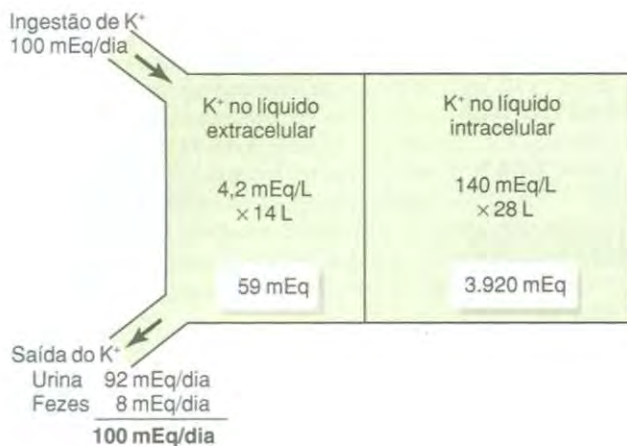


Figura 29-1

Ingestão normal de potássio, sua distribuição nos líquidos corpóreos e saída de potássio do corpo.

Tabela 29-1

Fatores que Podem Alterar a Distribuição de Potássio entre os Líquidos Intra e Extracelular

Fatores que Deslocam o K ⁺ para as Células (Reduzem o [K ⁺] Extracelular)	Fatores que Deslocam o K ⁺ para Fora das Células (Aumentam o [K ⁺] Extracelular)
• Insulina • Aldosterona • Estimulação β-adrenérgica • Alcalose	• Deficiência de insulina (diabetes melito) • Deficiência de aldosterona (doença de Addison) • Bloqueio β-adrenérgico • Acidose • Lise celular • Exercício extenuante • Aumento da osmolaridade do líquido extracelular

Regulação da Distribuição Interna de Potássio

Após ingestão de uma refeição regular, a concentração de potássio no líquido extracelular aumentaria até um nível letal se o potássio ingerido não fosse rapidamente deslocado para as células. Por exemplo, a absorção de 40 miliequivalentes de potássio (a quantidade contida em refeição rica em vegetais e frutas) para volume de líquido extracelular de 14 litros, elevaria sua concentração plasmática para cerca de 2,9 mEq/L se todo o potássio permanecesse no compartimento extracelular. Por sorte, a maior parte do potássio ingerido desloca-se rapidamente para as células até que os rins consigam eliminar o excesso. A Tabela 29-1 resume alguns dos fatores capazes de influenciar a distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular.

A Insulina Estimula a Captação Celular de Potássio. Este hormônio representa um dos fatores mais importantes responsáveis pelo aumento da captação celular do potássio após uma refeição. Em pessoas com deficiência de

insulina devida ao diabetes melito, a elevação da concentração plasmática do potássio após refeição é muito maior que a normal. As injeções de insulina podem ajudar a corrigir a hipercalemia.

A Aldosterona Aumenta a Captação Celular de Potássio. O aumento da ingestão de potássio também estimula a secreção de aldosterona, o que eleva sua captação celular. A secreção excessiva da aldosterona (síndrome de Conn) está quase invariavelmente associada à hipocalemia, devido, em parte, ao deslocamento do potássio extracelular para as células. De modo inverso, os pacientes com produção deficiente de aldosterona (doença de Addison) muitas vezes apresentam hipercalemia clinicamente significativa, devido ao acúmulo de potássio no espaço extracelular e à retenção renal deste elemento.

A Estimulação β-Adrenérgica Aumenta a Captação Celular de Potássio. A secreção elevada de catecolaminas, especialmente da epinefrina, pode provocar o deslocamento de potássio do líquido extracelular para o intracelular, principalmente pela ativação de receptores β₂-adrenérgicos. O tratamento da hipertensão com bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos, como o propranolol, faz com que o potássio se desloque para fora das células, gerando tendência à hipercalemia.

Anormalidades Ácido-Base Podem Causar Alterações na Distribuição do Potássio. A acidose metabólica aumenta a concentração extracelular do potássio, em parte, por provocar a perda de potássio pelas células, enquanto a alcalose metabólica diminui a concentração de potássio do líquido extracelular. Embora os mecanismos responsáveis pelo efeito da concentração de íons hidrogênio sobre a distribuição interna do potássio não estejam completamente esclarecidos, um efeito da concentração elevada do íon hidrogênio consiste na redução da atividade da bomba de adenosina trifosfatase (ATPase) de sódio-potássio. Isso, por sua vez, reduz a captação celular do potássio e eleva sua concentração extracelular.

A Lise Celular Causa Aumento da Concentração Extracelular do Potássio. A medida que as células são destruídas, a grande quantidade de potássio contida nas células é liberada para o compartimento extracelular. Isso pode provocar hipercalemia significativa, em casos de extensa destruição tecidual, como ocorre em graves lesões musculares ou em condições de hemólise.

Os Exercícios Extenuantes Podem Causar Hipercalemia pela Liberação de Potássio pela Musculatura Esquelética. Durante o exercício prolongado, o potássio é liberado pela musculatura esquelética para o líquido extracelular. A hipercalemia costuma ser branda, mas pode ser clinicamente significativa após atividade física intensa em pacientes tratados com bloqueadores β-adrenérgicos ou em indivíduos com deficiência de insulina. Em raros casos, a hipercalemia pós-exercício pode ser grave o suficiente a ponto de causar arritmias cardíacas e morte súbita.

O Aumento da Osmolaridade do Líquido Extracelular Causa Redistribuição do Potássio das Células para o Líquido Extracelular. A osmolaridade elevada do líquido extracelular provoca fluxo osmótico da água para fora das células. A desidratação celular aumenta a concentração intracelular do potássio, promovendo sua difusão para fora das células e o conseqüente aumento de sua concentração no líquido extracelular. A osmolaridade reduzida do líquido extracelular

lular tem o efeito oposto. No diabetes melito, grandes aumentos na glicose plasmática elevam a osmolaridade extracelular, provocando desidratação celular e deslocamento do potássio das células para o líquido extracelular.

Visão Geral da Excreção Renal de Potássio

A excreção do potássio é determinada pela soma de três processos renais: (1) a taxa de filtração do potássio (TFG multiplicada pela concentração plasmática de potássio), (2) a reabsorção do potássio pelos túbulos renais e (3) a taxa de secreção tubular de potássio. A taxa normal da filtração de potássio é em torno de 756 mEq/dia (TFG, 180 L/dia multiplicados pelo potássio plasmático, 4,2 mEq/L); essa taxa de filtração costuma ser relativamente constante, em virtude dos mecanismos auto-regulatórios da TFG discutidos antes e da precisa regulação da concentração plasmática de potássio. No entanto, as quedas acentuadas da TFG em certas doenças renais podem causar grave acúmulo de potássio e hipercalemia.

A Figura 29-2 resume o controle tubular do potássio em condições normais. Cerca de 65% do potássio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Os outros 25% a 30% do potássio filtrado são reabsorvidos na alça de Henle, especialmente na parte ascendente espessa onde o potássio é co-transportado, de modo ativo, junto com o sódio e o cloreto. Tanto no túbulo proximal como na alça de Henle uma fração relativamente constante da carga filtrada de potássio é reabsorvida. As alterações da reabsorção de potássio nesses segmentos renais podem influenciar sua excreção, mas grande parte da variação diária dessa excreção não se deve às variações da reabsorção no túbulo proximal ou na alça de Henle.

Grande Parte da Variação Diária da Excreção de Potássio É Causada por Alterações da Secreção do Potássio, nos Túbulos Distais e Coletores. Os locais mais importantes para regular a excreção de potássio são as células principais

dos túbulos coletores corticais e distais finais. Nesses segmentos tubulares, o potássio pode, algumas vezes, ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Com ingestão normal de potássio de 100 mEq/dia, os rins devem excretar cerca de 92 mEq/dia (os 8 miliequivalentes restantes são perdidos nas fezes). Cerca de um terço (31 mEq/dia) dessa quantidade de potássio é secretado pelos túbulos distais e coletores.

No caso de alto consumo de potássio, a excreção extra necessária de potássio é realizada, quase exclusivamente, pelo aumento de sua secreção pelos túbulos distais e coletores. Na verdade, com dietas extremamente ricas em potássio, a excreção de potássio pode ultrapassar sua quantidade no filtrado glomerular, sugerindo a existência de um potente mecanismo de secreção.

Quando a ingestão de potássio for abaixo da normal, a sua taxa de secreção pelos túbulos distais e coletores diminui, provocando redução de secreção urinária de potássio. Em caso de reduções extremas da ingestão de potássio, ocorre real reabsorção de potássio pelos segmentos distais do néfron, e sua excreção pode cair para 1% do potássio no filtrado glomerular (menos de 10 mEq/dia). Com ingestões de potássio abaixo desse nível, pode ocorrer grave hipocalemia.

Dessa forma, a maior parte da regulação diária da excreção de potássio ocorre nos túbulos coletores corticais distais e finais, onde o potássio pode ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Na seção seguinte, consideraremos os mecanismos básicos da secreção de potássio e os fatores reguladores desse processo.

Secreção de Potássio pelas Células Principais dos Túbulos Coletores Corticais Distais Finais

As células nos túbulos coletores corticais e distais finais que secretam potássio são referidas como *células principais*, constituindo cerca de 90% das células epiteliais nes-

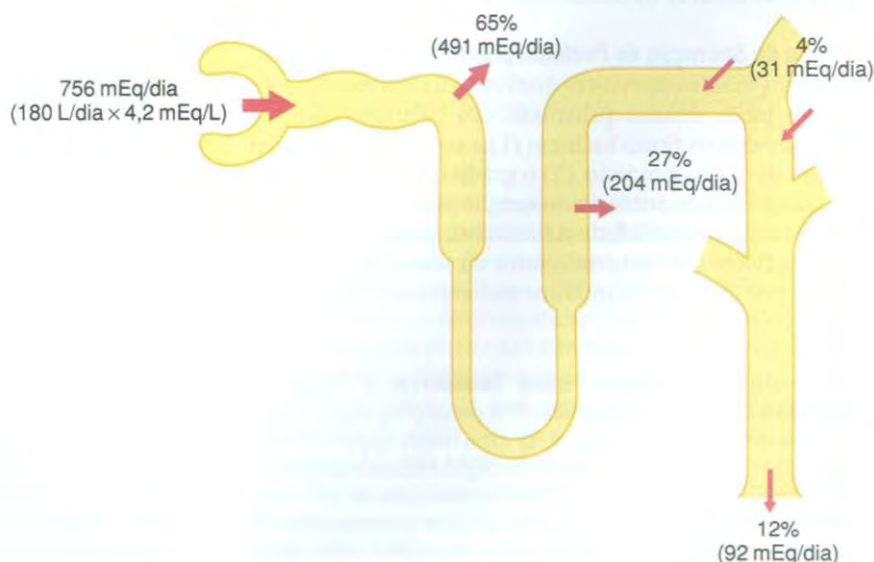


Figura 29-2

Locais nos túbulos renais onde ocorrem a reabsorção e a excreção de potássio. O potássio é reabsorvido no túbulo proximal e na alça ascendente de Henle, de tal modo que apenas 8% da carga filtrada é distribuída para o túbulo distal. A secreção de potássio para os túbulos distais finais e ductos coletores soma-se à quantidade distribuída, de modo que a excreção diária oscila em torno de 12% do potássio filtrado nos capilares glomerulares. As porcentagens indicam a quantidade reabsorvida ou secretada da carga filtrada nos diferentes segmentos tubulares.

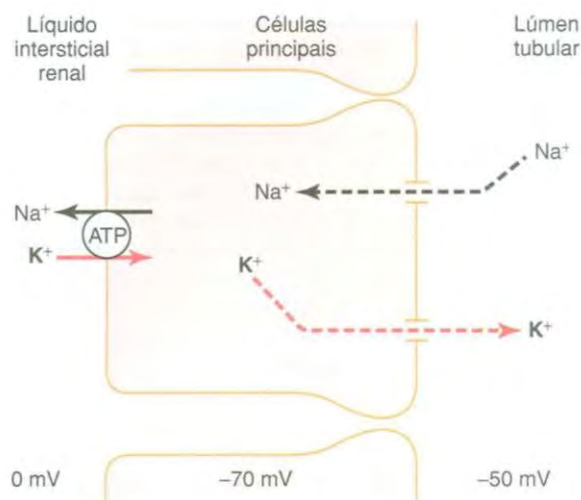


Figura 29-3

Mecanismos de secreção de potássio e de reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos distais e coletores finais.

nas regiões. A Figura 29-3 ilustra os mecanismos celulares básicos de secreção de potássio pelas células principais.

A secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular é um processo em duas etapas, iniciado pela captação de potássio do interstício para a célula pela bomba ATPase de sódio-potássio presente na membrana basolateral da célula; essa bomba transfere, ao mesmo tempo, o sódio da célula para o interstício, e o potássio para o interior da célula. A segunda etapa do processo é a difusão passiva do potássio, do interior da célula para o líquido tubular. A bomba ATPase de sódio-potássio gera uma concentração intracelular elevada do potássio, que fornece a força motriz para a difusão passiva de potássio da célula para o lúmen tubular. A membrana luminal das células principais é altamente permeável ao potássio. A razão para essa alta permeabilidade é a existência de canais especiais que são especificamente permeáveis aos íons potássio, permitindo sua difusão através da membrana.

Controle da Secreção de Potássio pelas Células Principais.

Os fatores mais importantes que controlam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais e distais finais incluem (1) a atividade da bomba ATPase de sódio-potássio, (2) o gradiente eletroquímico para a secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular, e (3) a permeabilidade da membrana luminal para o potássio. Esses três determinantes da secreção de potássio são, por sua vez, regulados pelos fatores discutidos adiante.

As Células Intercaladas Podem Reabsorver o Potássio durante a Depleção de Potássio.

Nas condições associadas à grave depleção de potássio, há uma interrupção de sua secreção e, na verdade, uma reabsorção efetiva nos túbulos coletores distais finais. Essa reabsorção se dá por meio de células intercaladas; embora esse processo reabsortivo não esteja completamente esclarecido, acredita-

se que um mecanismo contribuinte seja o transporte pela bomba ATPase de hidrogênio-potássio situada na membrana luminal. Essa bomba reabsorve o potássio, em troca dos íons de hidrogênio secretados para o lúmen tubular; o potássio, então, se difunde através da membrana basolateral da célula para o sangue. Esse transportador é necessário para permitir a reabsorção de potássio durante a depleção de potássio no líquido extracelular. Em condições normais, no entanto, esse transportador tem participação insignificante no controle da excreção do potássio.

Resumo dos Fatores que Regulam a Secreção de Potássio: Concentração Plasmática de Potássio, Aldosterona, Taxa de Fluxo Tubular e Concentração do Íon Hidrogênio

Como a regulação normal da excreção do potássio ocorre, basicamente, como resultado de variações da secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores e distais finais, vamos discutir os principais fatores que influenciam a secreção por essas células. Os fatores mais importantes que *estimulam* a secreção do potássio pelas células principais incluem: (1) a concentração elevada de potássio no líquido extracelular, (2) os altos níveis da aldosterona e (3) o aumento da taxa de fluxo tubular.

Um fator que *reduz* a secreção do potássio é o aumento da concentração do íon hidrogênio (acidose).

O Aumento na Concentração de Potássio no Líquido Extracelular Estimula a Secreção de Potássio. A taxa de secreção do potássio pelos túbulos coletores corticais e distais finais é estimulada diretamente por sua alta concentração extracelular, provocando aumento de sua excreção, como ilustrado na Figura 29-4. Esse efeito é especialmente acentuado quando a concentração de potássio no líquido extracelular sobe acima de 4,1 mEq/L, valor ligeiramente inferior à concentração normal. A concentração plasmática elevada de potássio, portanto, serve como um dos mecanismos mais importantes para aumentar sua secreção e regular a concentração do íon potássio no líquido extracelular.

Existem três mecanismos pelos quais o aumento da concentração de potássio no líquido extracelular eleva sua secreção: (1) a concentração de potássio elevada no líquido extracelular estimula a bomba ATPase de sódio-potássio, aumentando, assim, a captação de potássio através da membrana basolateral. Isso, por sua vez, eleva a concentração intracelular dos íons potássio, provocando sua difusão através da membrana luminal para o túbulo. (2) O aumento da concentração extracelular de potássio aumenta o gradiente de potássio do líquido intersticial renal para o interior da célula epitelial; isso reduz o extravasamento retrógrado de íons potássio das células através da membrana basolateral. (3) A concentração aumentada de potássio incita a secreção da aldosterona pelo córtex supra-renal, o que estimula ainda mais a secreção de potássio, como discutido a seguir.

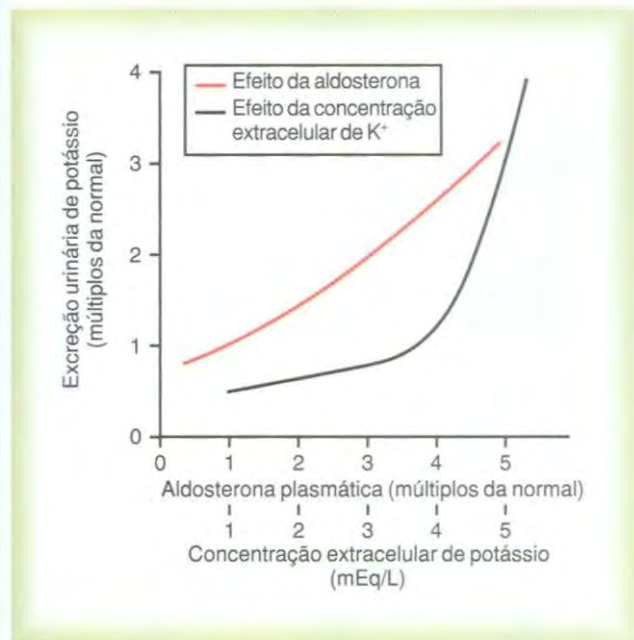


Figura 29-4

Efeitos da concentração plasmática de aldosterona (linha vermelha) e da concentração extracelular do íon potássio (linha preta) sobre a taxa de excreção urinária de potássio. Esses fatores estimulam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais. (Reproduzida pelos dados em Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983.)

A Aldosterona Estimula a Secreção de Potássio. No Capítulo 27, discutiu-se a estimulação da reabsorção ativa dos íons sódio pelas células principais dos túbulos distais e ductos coletores finais. Esse efeito é mediado pela bomba ATPase de sódio-potássio, que transporta sódio para fora da célula através da membrana celular basolateral para a corrente sangüínea, ao mesmo tempo em que bombeia potássio para dentro da célula. Assim, a aldosterona tem também um potente efeito para controlar a taxa de secreção de potássio pelas células principais.

Um segundo efeito da aldosterona consiste em aumentar a permeabilidade da membrana luminal para o potássio, aumentando ainda mais a eficácia da aldosterona na estimulação da secreção de potássio. Assim, a aldosterona exerce um efeito potente para aumentar a excreção de potássio, como mostrado na Figura 29-4.

O Aumento da Concentração Extracelular de Íons Potássio Estimula a Secreção de Aldosterona. Nos sistemas de controle por *feedback* negativo, o fator controlado usualmente exerce um efeito de *feedback* sobre o controlador. No caso do sistema de controle da aldosterona-potássio, a taxa de secreção desse hormônio pela glândula suprarrenal é fortemente controlada pela concentração de íon potássio no líquido extracelular. A Figura 29-5 mostra que um aumento da concentração plasmática de potássio de cerca de 3 mEq/L pode elevar a concentração plasmática da aldosterona do valor de aproximadamente 0 para 60 ng/100 mL, uma concentração quase 10 vezes a normal.

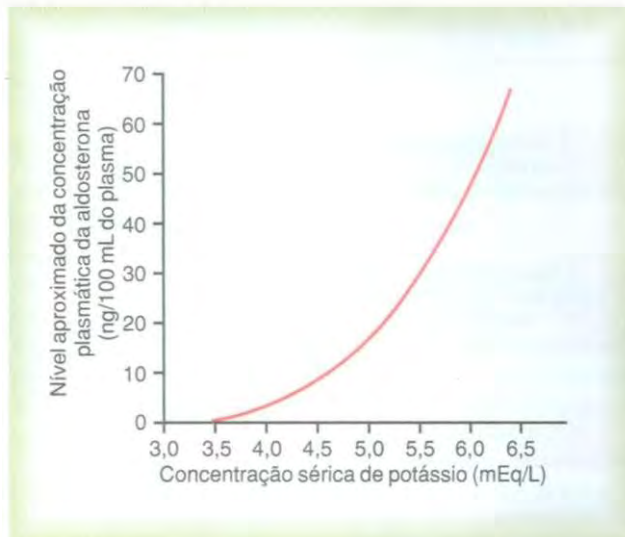


Figura 29-5

Efeito da concentração do íon potássio no líquido extracelular sobre a concentração plasmática de aldosterona. Note que pequenas alterações da concentração de potássio provocam grandes mudanças na concentração de aldosterona.

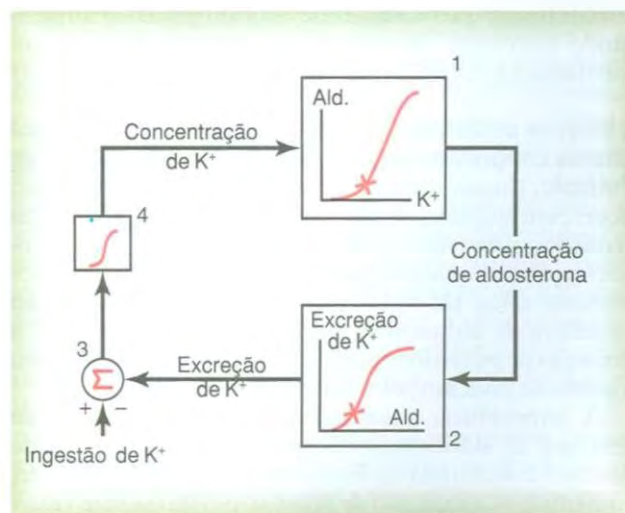


Figura 29-6

Mecanismo básico de *feedback* para o controle da concentração de potássio no líquido extracelular pela aldosterona (Ald.).

O efeito da concentração dos íons potássio na estimulação da secreção de aldosterona faz parte de potente sistema de *feedback* para regular a excreção de potássio, como mostrado na Figura 29-6. 'Nesse sistema de *feedback*, o aumento da concentração plasmática de potássio estimula a secreção da aldosterona e, conseqüentemente, eleva o nível sangüíneo desse hormônio (bloco 1). A elevação da aldosterona sangüínea, então, provoca aumento acentuado da excreção de potássio pelos rins (bloco 2). Em seguida, essa excreção renal aumentada de potássio reduz a concentração de potássio no líquido extracelular de volta ao normal (blocos 3 e 4). Assim, esse mecanismo de *feedback* atua de modo sinérgico ao efeito direto da



Figura 29-7

Mecanismos primários pelos quais a alta ingestão de potássio aumenta sua própria excreção. Note que a concentração plasmática elevada de potássio aumenta, de forma direta, sua secreção pelos túbulos coletores corticais, e, indiretamente, por elevar a concentração plasmática da aldosterona.

concentração extracelular elevada do potássio aumentando a excreção de potássio, em casos de ingestão aumentada (Fig. 29-7).

O Bloqueio do Sistema de *Feedback* da Aldosterona Provoca Intenso Comprometimento do Controle da Concentração de Potássio. Na ausência da secreção de aldosterona, como ocorre em pacientes com a doença de Addison, a secreção renal de potássio é prejudicada, fazendo com que sua concentração no líquido extracelular se eleve a níveis perigosamente altos. De modo inverso, em caso de secreção excessiva de aldosterona (aldosteronismo primário), a secreção de potássio torna-se muito elevada, provocando a perda de potássio pelos rins e levando à hipocalemia.

A importância quantitativa especial do sistema de *feedback* da aldosterona no controle da concentração de potássio é mostrada na Figura 29-8. Nesse experimento, aumentou-se a ingestão de potássio por quase sete vezes, em cães submetidos a duas situações: (1) sob condições normais e (2) após bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona pela remoção das glândulas supra-renais e colocando os animais sob um regime de taxa fixa de infusão da aldosterona, de modo que não ocorresse variação da concentração plasmática do hormônio.

Note que, nos animais normais, um aumento de sete vezes na ingestão de potássio só ocasionou leve aumento da concentração de potássio, de 4,2 a 4,3 mEq/L. Dessa forma, quando o sistema de *feedback* da aldosterona está atuando normalmente, existe um controle preciso da concentração de potássio, a despeito de grandes alterações de sua ingestão.

Quando o sistema de *feedback* da aldosterona estava bloqueado, aumentos semelhantes da ingestão de potássio provocaram uma elevação muito maior da concentração de potássio, de 3,8 para quase 4,7 mEq/L. Assim, o controle da concentração de potássio fica muito comprometido nos casos de bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona. Nos seres humanos com funcionamento

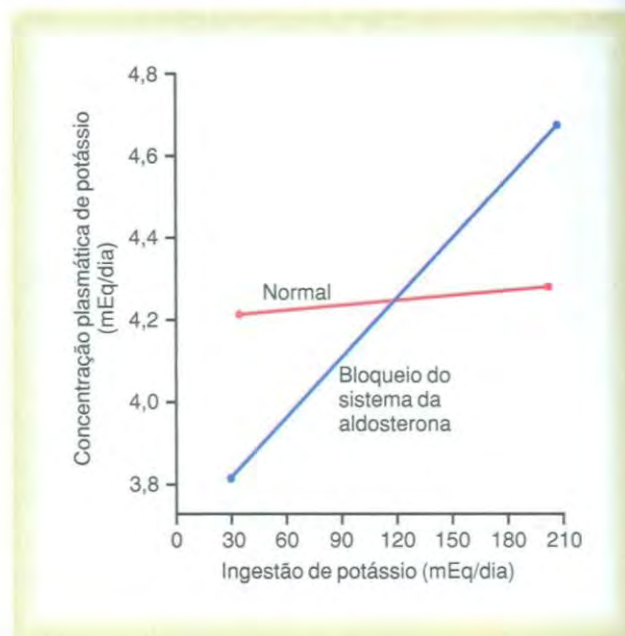


Figura 29-8

Efeito de grandes alterações da ingestão de potássio sobre a concentração de potássio no líquido extracelular, sob condições normais (linha vermelha) e após o bloqueio por *feedback* da aldosterona (linha azul). Note que, após o bloqueio do sistema da aldosterona, a regulação da concentração de potássio ficou muito prejudicada. (Cortesia do Dr. David B. Young.)

deficiente dos sistemas de *feedback* da aldosterona, como ocorre em pacientes com aldosteronismo primário (excesso do hormônio) ou na doença de Addison (deficiência do hormônio), ocorre deficiência semelhante da regulação de potássio.

O Aumento da Taxa de Fluxo Tubular Distal Estimula a Secreção de Potássio. A elevação da taxa de fluxo tubular distal, como ocorre nos casos de expansão de volume, de ingestão aumentada de sódio ou de terapia diurética, estimula a secreção de potássio. De modo inverso, uma redução da taxa de fluxo tubular distal, como a causada pela depleção de sódio, reduz a secreção de potássio.

O mecanismo de ação do fluxo de alto volume é exposto a seguir: quando secretado no líquido tubular, a concentração luminal de potássio aumenta, diminuindo a força motriz da difusão de potássio, através da membrana luminal. Em casos de aumento da taxa do fluxo tubular, o potássio secretado flui livre e continuamente pelo túbulo, minimizando o aumento de sua concentração tubular. Assim, a secreção efetiva de potássio é estimulada pelo aumento da taxa de fluxo tubular.

O efeito da taxa de fluxo tubular aumentada é especialmente importante para ajudar a manter a excreção normal de potássio durante as variações da ingestão de sódio. Em casos de alta ingestão de sódio, por exemplo, ocorre redução da secreção da aldosterona; essa secreção reduzida, por sua vez, tende a diminuir a taxa de secreção de potássio e, conseqüentemente, reduz sua excreção urinária. Contudo, a ocorrência de uma alta taxa de fluxo tubular distal, provocada pela elevada ingestão de sódio, tende a aumentar a secreção de potássio (Fig. 29-9), como

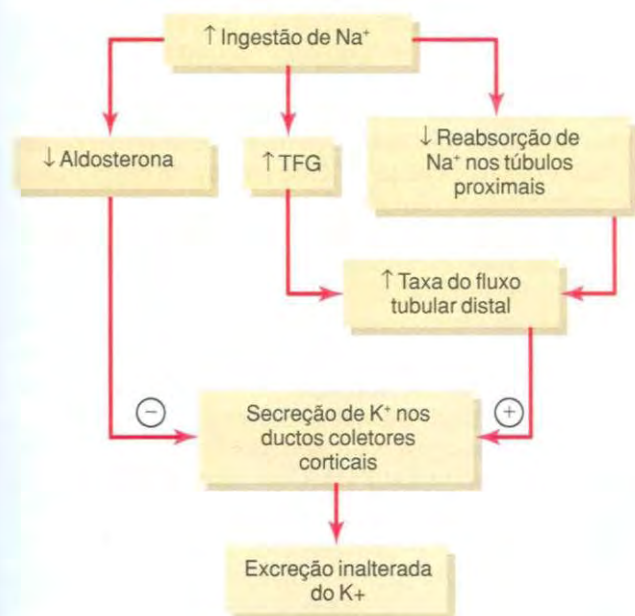


Figura 29-9

Efeito da alta ingestão de sódio sobre a excreção renal de potássio. Note a redução da concentração plasmática de aldosterona na dieta com alto teor de sódio, o que tende a diminuir a secreção de potássio pelos túbulos coletores corticais. Contudo, a dieta com altos níveis de sódio aumenta, simultaneamente, a distribuição de líquido para o ducto coletor cortical, o que tende a aumentar a secreção de potássio. Os efeitos opostos da dieta rica em sódio se contrabalançam mutuamente, só ocorrendo pequena alteração da excreção de potássio.

discutido no parágrafo precedente. Assim, os dois efeitos da alta ingestão de sódio – secreção reduzida de aldosterona e taxa elevada do fluxo tubular – se contrabalançam mutuamente, resultando em uma pequena modificação na excreção de potássio. Do mesmo modo, ocorre apenas uma alteração discreta da excreção de potássio com baixa ingestão do sódio, em decorrência dos efeitos compensatórios da secreção elevada da aldosterona e da taxa de fluxo tubular reduzida sobre a secreção de potássio.

A Acidose Aguda Reduz a Secreção de Potássio. O aumento agudo na concentração dos íons hidrogênio do líquido extracelular (acidose) diminui a secreção de potássio, enquanto a redução da concentração de íons hidrogênio (alcalose) têm o efeito oposto. O mecanismo primário pelo qual a concentração elevada dos íons hidrogênio inibe a secreção do potássio se dá por meio da diminuição da atividade da bomba ATPase de sódio-potássio. Isso, por sua vez, diminui a concentração intracelular de potássio e sua subsequente difusão passiva, através da membrana luminal, para o túbulo.

Em casos de acidose mais prolongada, com alguns dias de duração, ocorre aumento da excreção urinária de potássio. O mecanismo desse efeito se deve, em parte, ao efeito da acidose crônica de inibir a reabsorção da água e de cloreto de sódio nos túbulos proximais, o que aumenta o volume distal, estimulando, assim, a secreção de potássio. Esse efeito supera o efeito inibitório dos íons hidrogênio sobre a bomba ATPase de sódio-potássio. Dessa forma, a

acidose crônica causa perda de potássio, enquanto a acidose aguda produz redução da excreção de potássio.

Controle da Excreção Renal de Cálcio e da Concentração de Íon Cálcio Extracelular

Os mecanismos de regulação da concentração de íons cálcio são discutidos, em detalhes, no Capítulo 79, em conjunto com a endocrinologia dos hormônios reguladores do cálcio – o paratormônio (PTH) e a calcitonina. Por esse motivo, a discussão sobre a regulação dos íons cálcio neste capítulo é resumida.

A concentração de íons cálcio no líquido extracelular normalmente permanece estreitamente controlada, dentro de alguns pontos percentuais de seu nível normal de 2,4 mEq/L. Quando a concentração iônica de cálcio diminui (*hipocalcemia*), a excitabilidade das células nervosas e musculares aumenta de forma acentuada, podendo resultar, nos casos extremos, em *tetania hipocalcêmica*. Esta se caracteriza por contrações espásticas da musculatura esquelética. A *hipercalcemia* (concentração elevada do cálcio) deprime a excitabilidade neuromuscular e pode causar arritmias cardíacas.

Cerca de 50% do cálcio total presente no plasma (5 mEq/L) está na forma ionizada, que representa a forma biologicamente ativa nas membranas celulares. O restante está ligado às proteínas plasmáticas (em torno de 40%) ou complexadas na forma não-ionizada, com ânions como fosfato e citrato (em torno de 10%).

As alterações da concentração de íons hidrogênio no plasma podem influenciar o grau de ligação do cálcio com as proteínas plasmáticas. Em casos de acidose, ocorre união de menor quantidade de cálcio às proteínas plasmáticas. Na alcalose, no entanto, tem-se o efeito oposto, e uma grande quantidade de cálcio se liga às proteínas plasmáticas. Assim, os *pacientes com alcalose são mais suscetíveis à tetania hipocalcêmica*.

Como ocorre com outras substâncias, no corpo, a ingestão de cálcio deve ser equilibrada com a perda efetiva de cálcio a longo prazo. Ao contrário do que acontece com os íons sódio e cloreto, entretanto, grande parte da excreção de cálcio ocorre nas fezes. A taxa usual da ingestão dietética de cálcio oscila em torno de 1.000 mg/dia, com excreção de aproximadamente 900 mg/dia nas fezes. Sob certas condições, a excreção fecal do cálcio pode ser maior que sua ingestão, por ele também poder ser secretado para o lúmen intestinal. Assim, o trato gastrointestinal e os mecanismos reguladores que influenciam a absorção e a secreção de cálcio têm participação importante na homeostasia do cálcio, como discutido no Capítulo 79.

Quase todo o cálcio no corpo (99%) está armazenado no osso, com apenas 1% no líquido extracelular e 0,1% no líquido intracelular. Como resultado, o osso atua como um grande reservatório para o armazenamento de cálcio e como fonte de cálcio quando sua concentração no líquido extracelular tende a baixar.

Um dos reguladores mais importantes da captação e da liberação de cálcio pelo osso é o PTH. Quando a concentração de cálcio no líquido extracelular cai até níveis abaixo do normal, as glândulas paratireóides são direta-

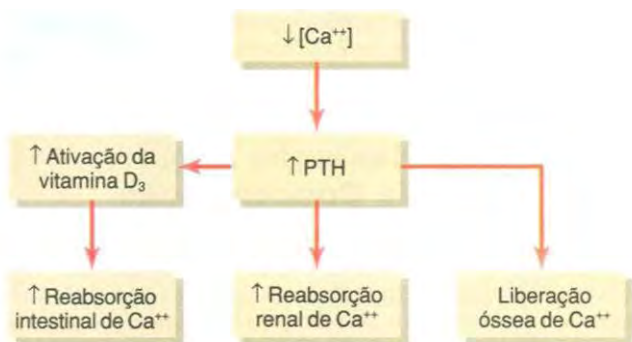


Figura 29-10

Respostas compensatórias à queda da concentração plasmática de cálcio ionizado mediadas pelo paratormônio (PTH) e pela vitamina D.

mente estimuladas pelos baixos níveis de cálcio para promover aumento da secreção do PTH. Esse hormônio, assim, atua de forma direta sobre os ossos, aumentando a reabsorção de sais ósseos (liberação de sais pelos ossos) e, como consequência, libera grande quantidade de cálcio no líquido extracelular, restabelecendo os níveis normais de cálcio. Quando a concentração de íons cálcio está elevada, a secreção do PTH diminui, ocorrendo reabsorção óssea quase nula; em vez disso, o excesso de cálcio é depositado nos ossos, pela neoformação óssea. Assim, a regulação diária da concentração de íons cálcio é mediada, em grande parte, pelos efeitos do PTH sobre a reabsorção óssea.

Todavia, os ossos contêm suprimento inesgotável de cálcio. Assim, em períodos longos, a ingestão de cálcio deve ser equilibrada com sua excreção pelo trato gastrointestinal e pelos rins. Nesses dois locais do corpo, o regulador mais importante da reabsorção de cálcio é também o PTH. *Desse modo, o PTH regula a concentração plasmática do cálcio por meio de três efeitos básicos: (1) por estimular a reabsorção óssea; (2) por promover a ativação da vitamina D, que aumenta a reabsorção intestinal de cálcio; e (3) por aumentar diretamente a reabsorção de cálcio nos túbulos renais* (Fig. 29-10). O controle da reabsorção gastrointestinal do cálcio e as trocas de cálcio com o osso são discutidos em outro local. O restante desta seção enfoca os mecanismos controladores da excreção renal de cálcio.

Controle da Excreção de Cálcio pelos Rins

Como o cálcio é filtrado e reabsorvido nos rins, mas não é secretado, a taxa de sua excreção renal é calculada da seguinte forma:

$$\text{Excreção renal de cálcio} = \text{Cálcio filtrado} - \text{Cálcio reabsorvido}$$

Apenas 50% do cálcio plasmático é ionizado, enquanto o restante fica ligado às proteínas plasmáticas ou complexado a ânions, como o fosfato. Assim, apenas 50% do

cálcio plasmático pode ser filtrado pelo glomérulo. Normalmente, cerca de 99% do cálcio filtrado é reabsorvido pelos túbulos, com excreção de apenas 1%. Aproximadamente 65% do cálcio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, 25% a 30% na alça de Henle, e 4% a 9% nos túbulos distais e coletores. Esse padrão de reabsorção é semelhante ao do sódio.

Do mesmo modo como ocorre com outros íons, a excreção do cálcio é ajustada em função das necessidades do corpo. Com aumento da ingestão do cálcio, ocorre também aumento de sua excreção renal, embora grande parte dessa ingestão elevada seja eliminada pelas fezes. Em casos de depleção do cálcio, sua excreção pelos rins diminui, como resultado de maior reabsorção tubular.

Um dos principais controladores da reabsorção tubular renal de cálcio é o PTH. Com níveis elevados desse hormônio, ocorre maior reabsorção de cálcio nas alças ascendentes espessas de Henle e nos túbulos distais, o que reduz sua excreção urinária. De modo inverso, a redução do PTH promove a excreção de cálcio por diminuir sua reabsorção nas alças de Henle e nos túbulos distais.

No túbulo proximal, a reabsorção de cálcio usualmente se equipara à reabsorção de sódio e de água. Assim, nos casos de expansão do volume extracelular ou de aumento da pressão arterial – ambos diminuem a reabsorção proximal de sódio e de água – ocorre também redução da reabsorção do cálcio e, conseqüentemente, elevação da excreção urinária de cálcio. De modo oposto, com a contração do volume extracelular ou queda da pressão sanguínea, a excreção de cálcio diminui primariamente em função do aumento da reabsorção tubular proximal.

Outro fator que influencia a reabsorção do cálcio é a concentração plasmática de fosfato. Um aumento do fosfato plasmático estimula o PTH, que aumenta a reabsorção do cálcio pelos túbulos renais e, deste modo, diminui a excreção de cálcio. No caso de redução da concentração plasmática do fosfato, ocorre o oposto.

A reabsorção de cálcio é também estimulada pela acidose metabólica e inibida pela alcalose metabólica. Grande parte dos efeitos da concentração de íons hidrogênio sobre a excreção de cálcio tem origem nas variações da reabsorção de cálcio no túbulo distal.

Um resumo dos fatores conhecidos por influenciarem a excreção do cálcio pelos túbulos renais é mostrado na Tabela 29-2.

Regulação da Excreção Renal de Fosfato

A excreção de fosfato pelos rins é controlada primariamente por um mecanismo de extravasamento, explicado a seguir: Os túbulos renais têm um transporte máximo normal para a reabsorção de fosfato de cerca de 0,1 mM/min. Quando existe uma quantidade de fosfato inferior a essa no filtrado glomerular, basicamente *todo* o fosfato filtrado é reabsorvido. Em presença de quantidade maior, o *excesso* é excretado. Por conseguinte, o fosfato normalmente começa a vazar para a urina quando sua concentração no líquido extracelular é maior que o limiar de cerca de 0,8 mM/L, o que resulta em carga tubular de

Tabela 29-2

Fatores que Alteram a Excreção Renal de Cálcio

↓ Excreção de Cálcio	↑ Excreção de Cálcio
↑ Paratormônio (PTH)	↓ PTH
↓ Volume de líquido extracelular	↑ Volume de líquido extracelular
↓ Pressão sanguínea	↑ Pressão sanguínea
↑ Fósforo plasmático	↓ Fósforo plasmático
Acidose metabólica	Alcalose metabólica
Vitamina D ₃	

fósforo de aproximadamente 0,1 mM/min, admitindo-se uma TFG de 125 mL/min. Como a maioria das pessoas ingere quantidades abundantes de fósforo por meio dos produtos derivados do leite e da carne, a concentração de fósforo em geral é mantida acima de 1 mM/L, um nível em que ocorre excreção contínua de fósforo pela urina.

As alterações na reabsorção tubular de fósforo também podem influenciar sua excreção. Por exemplo, uma dieta de baixo teor de fósforo pode, com o passar do tempo, aumentar o transporte reabsortivo máximo de fósforo, diminuindo, assim, sua tendência ao extravasamento na urina.

O PTH pode ter participação significativa na regulação da concentração de fósforo, mediante dois efeitos: (1) o PTH provoca a reabsorção óssea, lançando grandes quantidades de íons fósforo, provenientes dos sais ósseos, no líquido extracelular, e (2) o PTH diminui o transporte máximo de fósforo pelos túbulos renais, ocorrendo perda de maior proporção de fósforo na urina. *Assim, sempre que o PTH plasmático estiver aumentado, ocorrerão diminuição da reabsorção tubular de fósforo e maior excreção de fósforo.* Essas inter-relações entre o fósforo, o PTH e o cálcio são discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 79.

Controle da Excreção Renal de Magnésio e da Concentração do Íon Magnésio Extracelular

Mais da metade do magnésio no corpo está armazenada nos ossos. Praticamente, todo o restante fica nas células, existindo menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração plasmática total de magnésio oscile em torno de 1,8 mEq/L, mais da metade dessa quantidade está ligada às proteínas plasmáticas. Assim, a concentração ionizada livre de magnésio é de apenas cerca de 0,8 mEq/L.

A ingestão diária normal de magnésio é de aproximadamente 250 a 300 mg/dia, mas apenas cerca da metade dessa quantidade é absorvida pelo trato gastrointestinal. Para manter o equilíbrio do magnésio, os rins devem excretar essa quantidade absorvida, ou seja, 125 a 150 mg/dia. Normalmente, os rins excretam cerca de 10% a 15% do magnésio presente no filtrado glomerular.

A excreção renal de magnésio pode aumentar de modo acentuado durante o excesso de magnésio ou dimi-

nuir até quase zero durante sua depleção. Como o magnésio participa de muitos processos bioquímicos no corpo, incluindo ativação de numerosas enzimas, sua concentração deve ser estreitamente regulada.

A regulação da excreção de magnésio é realizada, em sua maior parte, pela variação de sua reabsorção tubular. O túbulo proximal, usualmente, só reabsorve 25% do magnésio filtrado. O principal local de reabsorção é a alça de Henle, onde ocorre a reabsorção de aproximadamente 65% da carga filtrada de magnésio. Apenas quantidade pequena (geralmente menos de 5%) do magnésio filtrado é reabsorvida pelos túbulos distais e coletores.

Os mecanismos reguladores da excreção de magnésio não são bem compreendidos, mas os distúrbios seguintes causam aumento de sua excreção: (1) concentração elevada de magnésio no líquido extracelular, (2) expansão do volume extracelular e (3) concentração aumentada de cálcio no líquido extracelular.

Integração dos Mecanismos Renais para o Controle do Líquido Extracelular

O volume do líquido extracelular é determinado principalmente, pelo equilíbrio entre a entrada e a saída de água e sal. Na maioria dos casos, a ingestão de água e sal é ditada por hábitos pessoais, e não por mecanismos de controle fisiológico. Dessa forma, a responsabilidade da regulação do volume extracelular é usualmente atribuída aos rins, que devem adaptar suas excreções de sal e água às suas ingestões, sob condições estáveis.

Ao discutir a regulação do volume do líquido extracelular, também levamos em conta os fatores reguladores da quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, já que as alterações do conteúdo extracelular do cloreto de sódio usualmente produzem modificações paralelas no volume do líquido extracelular, desde que os mecanismos do hormônio antidiurético (ADH) e da sede também estejam operantes. Quando esses mecanismos estão funcionando normalmente, uma variação da quantidade do cloreto de sódio no líquido extracelular será compensada por uma alteração semelhante do teor de água extracelular, mantendo a osmolalidade e a concentração do sódio relativamente constantes.

A Excreção de Sódio é Precisamente Equiparada à Ingestão sob Condições Estáveis

Uma consideração importante no controle geral da excreção de sódio — ou, na verdade, de qualquer outro eletrólito — está no fato de que, sob condições estáveis, a excreção renal é determinada pela ingestão. Para a manutenção da vida, a pessoa deve excretar (a longo prazo) quase exatamente a mesma quantidade de sódio que foi ingerida. Por conseguinte, mesmo com distúrbios causadores de importantes alterações da função renal, o equilí-

brio entre a entrada e a saída de sódio é restabelecido dentro de poucos dias.

Se os distúrbios da função renal não forem muito graves, o equilíbrio do sódio pode ser atingido principalmente por meio de ajustes intra-renais, com alterações mínimas do volume do líquido extracelular, ou por outros ajustes sistêmicos. Entretanto, quando os distúrbios renais são graves e as compensações intra-renais estão exauridas, devem ser ativados ajustes sistêmicos, tais como alterações da pressão sanguínea, dos hormônios circulantes e da atividade do sistema nervoso simpático. Esses ajustes são custosos, em termos da homeostasia global, por provocarem outras alterações no corpo, possivelmente danosas a longo prazo. Essas compensações, no entanto, são necessárias, já que o equilíbrio deficiente continuado entre a entrada e a saída de líquidos e de eletrólitos leva rapidamente ao acúmulo ou à perda desses elementos, resultando em colapso cardiovascular dentro de alguns dias. Dessa forma, a ocorrência de ajustes sistêmicos em resposta às anormalidades da função renal pode ser vista como mecanismo necessário, restaurador do equilíbrio entre a entrada e a saída de eletrólitos e de líquido.

Controle da Excreção do Sódio por Alteração nas Taxas de Filtração Glomerular ou Reabsorção Tubular de Sódio

As duas variáveis que influenciam a excreção de sódio e de água correspondem às taxas de filtração e de reabsorção:

$$\text{Excreção} = \text{Filtração glomerular} - \text{Reabsorção tubular}$$

Normalmente, a TFG oscila em torno de 180 L/dia, a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, e a excreção urinária, de 1,5 L/dia. Dessa forma, pequenas mudanças na TFG ou na reabsorção tubular podem, potencialmente, causar grandes alterações na excreção renal. Por exemplo, um aumento de 5% na TFG (para 189 L/dia) provocaria aumento de 9 L/dia no volume urinário, se não ocorressem as compensações tubulares; isso rapidamente levaria a alterações catastróficas dos volumes dos líquidos corpóreos. Do mesmo modo, pequenas alterações na reabsorção tubular, na ausência dos ajustes compensatórios da TFG, também levariam a modificações drásticas no volume urinário e na excreção de sódio. A reabsorção tubular e a TFG são reguladas com precisão, de modo que a excreção renal pode ser exatamente compensada pela ingestão de água e de eletrólitos.

Mesmo em casos de distúrbios que alterem a TFG ou a reabsorção tubular, as alterações na excreção urinária são minimizadas por diversos mecanismos de tamponamento. Por exemplo, se os rins ficarem bastante vasodilatados e a TFG aumentar (como pode ocorrer com certos fármacos ou na febre alta), isso promoverá a distribuição do cloreto de sódio para os túbulos, o que, por sua vez, levará pelo menos a duas compensações intra-renais: (1) aumento da reabsorção tubular de quantidade extra do cloreto de sódio filtrado, evento que recebe o nome de

equilíbrio glomerulotubular, e (2) *feedback da mácula densa*, em que a distribuição aumentada de cloreto de sódio para o túbulo distal provoca constrição arteriolar aferente e retorno da TFG a seu valor normal. Do mesmo modo, as anormalidades da reabsorção tubular no túbulo proximal ou na alça de Henle são parcialmente compensadas por esses mesmos *feedbacks* intra-renais.

Como nenhum desses dois mecanismos atua de forma perfeita para restaurar toda a normalidade na distribuição distal do cloreto de sódio, as alterações na TFG ou na reabsorção tubular podem levar a modificações significativas na excreção urinária de sódio e de água. Quando isso acontece, outros mecanismos de *feedback* entram em cena, tais como alterações da pressão sanguínea e de diversos hormônios; esses eventos, por fim, acabam equilibrando a entrada e a saída do sódio. Nas próximas seções, vamos rever o modo de atuação desses mecanismos no controle do equilíbrio do sódio e da água e, conseqüentemente, no controle do volume do líquido extracelular. Deve-se ter em mente, no entanto, que todos esses mecanismos de *feedback* controlam a excreção renal de sódio e de água por alterarem a TFG ou a reabsorção tubular.

A Importância da Natriurese por Pressão e da Diurese por Pressão na Manutenção do Equilíbrio de Sódio e Água no Corpo

Um dos mecanismos mais básicos e potentes para o controle dos volumes de sangue e de líquido extracelular, bem como para a manutenção do equilíbrio entre o sódio e a água, é o efeito da pressão sanguínea sobre a excreção de sódio e de água — mecanismos que recebem o nome de *natriurese por pressão* e *diurese por pressão*, respectivamente. Como discutido no Capítulo 19, esse *feedback* entre os rins e o sistema circulatório tem participação dominante na regulação da pressão sanguínea a longo prazo.

A diurese por pressão refere-se ao efeito de aumento da excreção do volume urinário pela elevação na pressão sanguínea, enquanto a natriurese por pressão se aplica ao aumento da excreção de sódio que ocorre pela elevação da pressão sanguínea. Como a diurese e a natriurese por pressão usualmente ocorrem juntas, na discussão a seguir referimos esses mecanismos simplesmente como “natriurese por pressão”.

A Figura 29-11 ilustra o efeito da pressão arterial sobre o débito urinário de sódio. Note que aumentos agudos da pressão sanguínea, de 30 a 50 mmHg, provocam aumento, por duas a três vezes, do débito urinário de sódio. Esse efeito é independente de alterações na atividade do sistema nervoso simpático ou de diversos hormônios, como a angiotensina II, o ADH ou a aldosterona, pois a natriurese por pressão pode ser demonstrada no rim isolado, removido da influência desses fatores. Em caso de elevações crônicas da pressão sanguínea, a eficácia da natriurese por pressão é bastante acentuada, pois a elevação da pressão sanguínea, após curto período de tempo, também impede a liberação da renina e, desse modo, diminui a for-

mação de angiotensina II e de aldosterona. Como discutido antes, os níveis reduzidos desses hormônios inibem a reabsorção do sódio pelos túbulos renais, aumentando os efeitos diretos da elevação da pressão sanguínea para aumentar a excreção de sódio e de água.

Natriurese e Diurese por Pressão como Componentes Essenciais do *Feedback* Rim-Líquidos Corpóreos para a Regulação do Volume dos Líquidos Corpóreos e da Pressão Arterial

O efeito da pressão sanguínea elevada sobre o aumento do débito urinário faz parte de um potente sistema de

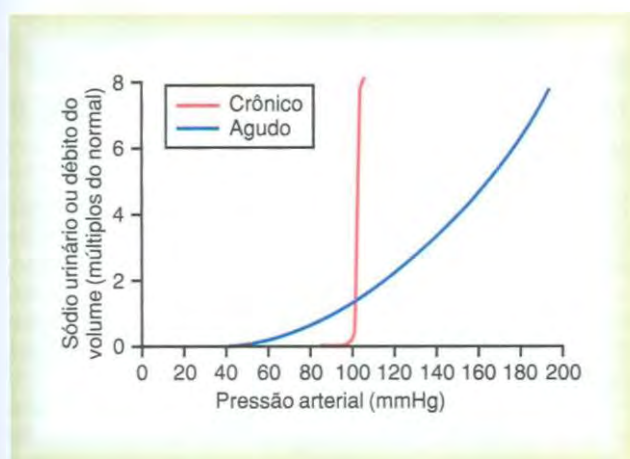


Figura 29-11

Efeitos agudos e crônicos da pressão arterial sobre o débito de sódio pelos rins (natriurese por pressão). Note que aumentos crônicos da pressão arterial provocam elevações muito maiores na saída de sódio, em comparação com os níveis medidos durante os aumentos agudos da pressão arterial.

feedback que atua para manter o equilíbrio entre a entrada e a saída de líquido, como mostrado na Figura 29-12. Esse efeito é o mesmo mecanismo discutido no Capítulo 19 para o controle da pressão arterial. O volume de líquido extracelular, o volume sanguíneo, o débito cardíaco, a pressão arterial e o débito urinário são controlados, ao mesmo tempo, como partes distintas desse mecanismo básico de *feedback*.

Durante as variações na ingestão de sódio e água, esse mecanismo de *feedback* ajuda a manter o equilíbrio dos líquidos e a minimizar as alterações do volume sanguíneo, do volume extracelular e da pressão arterial da seguinte forma:

1. Um aumento da ingestão de líquidos (admitindo-se que o sódio acompanhe essa ingestão) acima do nível do débito urinário provoca acúmulo temporário de líquido no corpo.
2. Se a ingestão de líquidos for maior que o débito urinário, esse líquido em excesso se acumulará no sangue e nos espaços intersticiais, ocasionando aumentos paralelos dos volumes de sangue e de líquido extracelular. Como discutido a seguir, os aumentos reais dessas variáveis são, usualmente, insignificantes, devido à eficiência desse *feedback*.
3. O aumento do volume sanguíneo eleva a pressão média de enchimento circulatório.
4. Uma elevação da pressão média de enchimento circulatório aumenta o gradiente de pressão para o retorno venoso.
5. Um gradiente de pressão elevado aumenta o débito cardíaco.
6. Um alto débito cardíaco, por sua vez, aumenta a pressão arterial.
7. Um aumento da pressão arterial aumenta o débito urinário, por meio da diurese por pressão. O grau de inclinação da relação normal da natriurese por pressão indica a necessidade de apenas um ligeiro aumento da pressão arterial para aumentar a excreção urinária por muitas vezes.

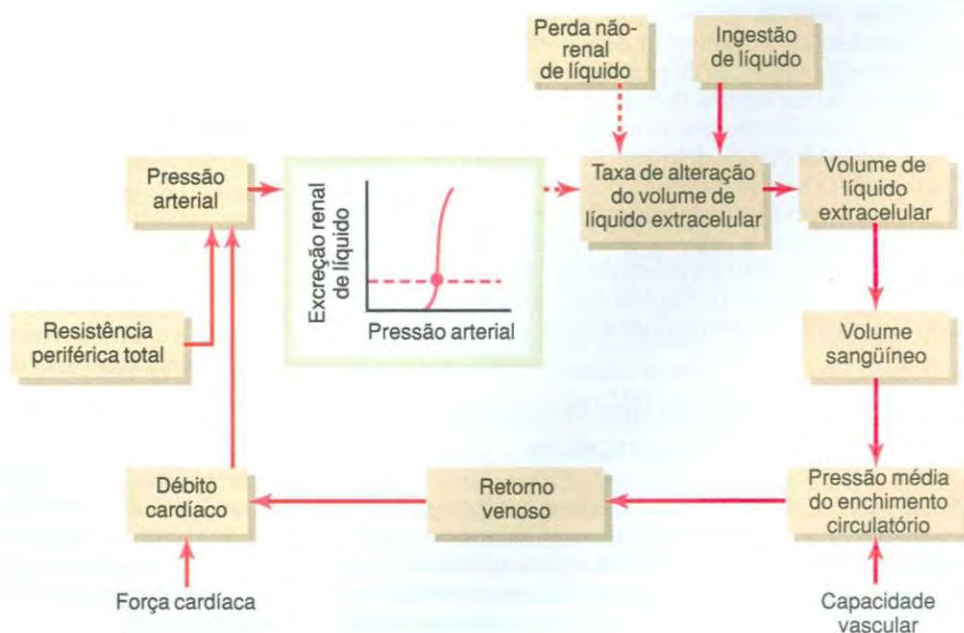


Figura 29-12

Mecanismo básico de *feedback* do rim-líquidos corpóreos para o controle do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. As linhas contínuas indicam os efeitos positivos, enquanto as linhas tracejadas apontam os efeitos negativos.

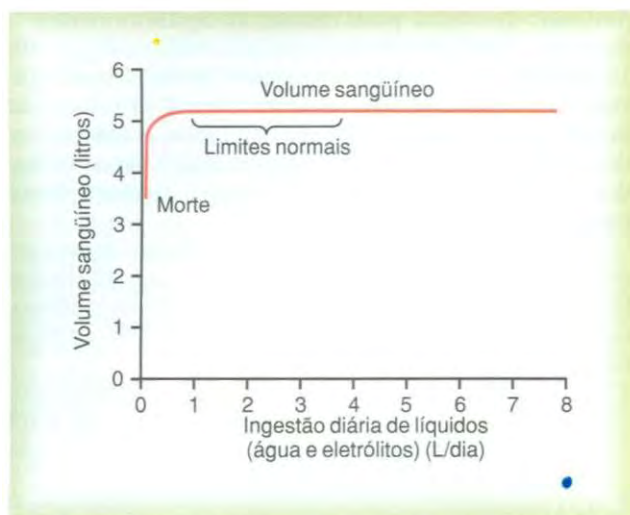


Figura 29-13

Efeito aproximado das alterações da ingestão diária de líquido sobre o volume sanguíneo. Observe que o volume sanguíneo permanece relativamente constante nos limites normais da ingestão diária de líquido.

8. A excreção aumentada de líquido contrabalança a maior ingestão, impedindo um maior acúmulo de líquido.

Assim, o mecanismo do *feedback* rim-líquidos corporais atua de modo a evitar o acúmulo contínuo de sal e água no corpo durante a alta ingestão de sal e de água. Enquanto a função renal permanecer normal e o mecanismo de diurese por pressão atuar de forma eficaz, grandes alterações na ingestão de sal e de água poderão ser acomodadas com apenas discretas variações do volume sanguíneo, do volume de líquido extracelular, do débito cardíaco e da pressão arterial.

Quando a ingestão de líquidos cai abaixo da normal, ocorre a sequência oposta de eventos. Nesse caso, existe uma tendência para queda dos volumes de sangue e de líquido extracelular, bem como para declínio da pressão arterial. Até mesmo uma pequena redução da pressão sanguínea provoca grande redução do débito urinário, possibilitando a manutenção do equilíbrio dos líquidos com mínimas variações da pressão sanguínea, do volume sanguíneo ou do volume de líquido extracelular. A eficácia desse mecanismo em evitar grandes alterações do volume sanguíneo está demonstrada na Figura 29-13; essa figura mostra que as modificações do volume sanguíneo são quase imperceptíveis, apesar das extensas variações na ingestão diária de água e de eletrólitos, exceto quando a ingestão for tão baixa a ponto de não ser suficiente para compensar as perdas de líquido ocasionadas pela evaporação ou por outras perdas inevitáveis.

Precisão da Regulação dos Volumes de Sangue e do Líquido Extracelular

Ao se estudar a Figura 29-12, pode-se ver porque o volume sanguíneo permanece quase exatamente constante, apesar das alterações extremas da ingestão diária de líquidos. A razão para isso é a seguinte: (1) uma variação pequena do volume sanguíneo provoca alteração acentuada

do débito cardíaco, (2) uma modificação discreta do débito cardíaco provoca grande alteração da pressão sanguínea, e (3) mudança insignificante da pressão sanguínea gera grande alteração no débito urinário. Esses fatores atuam em conjunto para permitir o controle eficaz do volume sanguíneo por *feedback*.

Os mesmos mecanismos de controle entram em ação sempre que ocorrer perda de sangue total por hemorragia. Nesse caso, líquido é conservado pelos rins, ocorrendo outros processos paralelos para reconstituir as hemácias e as proteínas plasmáticas do sangue. Se persistirem as anormalidades do volume eritrocitário, como ocorre na deficiência de eritropoetina ou de outros fatores necessários para estimular a produção de hemácias, o volume plasmático simplesmente compensará essa diferença, e o volume sanguíneo global, em termos básicos, retornará ao normal, apesar da baixa massa eritrocitária.

Distribuição do Líquido Extracelular entre os Espaços Intersticiais e o Sistema Vascular

Pela Figura 29-12 fica evidente que os volumes de sangue e de líquido extracelular são, usualmente, controlados de forma paralela e recíproca. O líquido ingerido, de início, vai para o sangue, mas, em tempo muito curto, vai ser distribuído entre os espaços intersticiais e o plasma. Desse modo, em geral ocorre o controle simultâneo dos volumes de sangue e de líquido extracelular.

Existem, no entanto, circunstâncias em que ocorrem grandes variações na distribuição do líquido extracelular entre os espaços intersticiais e o sangue. Como discutido no Capítulo 25, *os principais fatores capazes de provocar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais incluem (1) pressão hidrostática capilar elevada, (2) pressão coloidosmótica plasmática reduzida, (3) permeabilidade ampliada dos capilares e (4) obstrução dos vasos linfáticos*. Em todas essas condições uma alta proporção pouco comum do líquido extracelular vai ser distribuída para os espaços intersticiais.

A Figura 29-14 mostra a distribuição normal de líquido entre os espaços intersticiais e o sistema vascular, bem como a que ocorre nos estados de edema. Quando pequenas quantidades de líquido se acumulam no sangue, como resultado de excesso na ingestão de líquidos ou redução do débito renal de líquido, cerca de 20% a 30% permanecem no sangue e aumentam o volume sanguíneo. O restante é distribuído para os espaços intersticiais. Quando o volume do líquido extracelular se eleva por mais de 30% a 50% acima do normal, quase todo o líquido extra vai para os espaços intersticiais e só uma pequena quantidade permanece no sangue. Isso ocorre porque os espaços intersticiais teciduais ficam complacentes assim que a pressão do líquido intersticial sobe de seu valor normalmente negativo para um valor positivo; dessa forma, grande quantidade de líquido flui para os tecidos sem que ocorra elevação muito maior da pressão do líquido intersticial. Em outras palavras, ocorre perda do fator de segurança contra a formação do edema devido à pressão crescente do líquido intersticial que neutraliza o acúmulo de líquido nos tecidos, uma vez que os tecidos ficam muito complacentes.

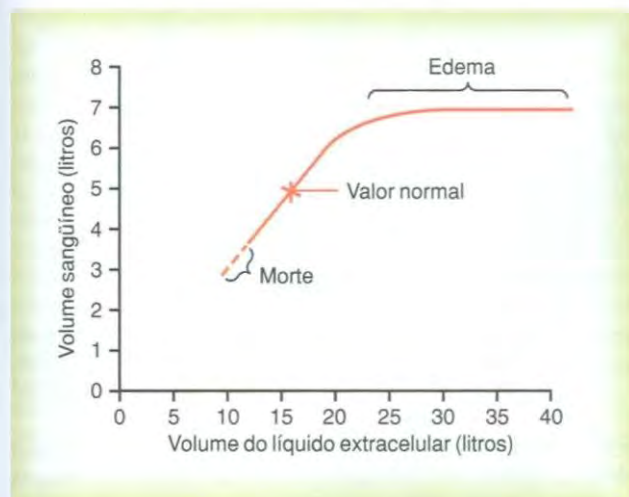


Figura 29-14

Relação aproximada entre o volume de líquido extracelular e o volume de sangue, mostrando relação quase linear na faixa normal, mas mostrando ainda a falha do volume sanguíneo em continuar subindo diante de volume extracelular excessivo. Quando isso ocorre, o volume adicional do líquido extracelular fica nos espaços intersticiais, culminando na formação de edema.

Dessa forma, sob condições normais, os espaços intersticiais atuam como reservatórios de “extravasamento” para o líquido em excesso, tendo, por vezes, um aumento de volume de 10 a 30 litros. Isso ocasiona a formação do edema, como explicado no Capítulo 25, mas também atua como importante válvula de escape para a circulação, protegendo o sistema cardiovascular contra sobrecarga perigosa, capaz de levar aos quadros de edema pulmonar e insuficiência cardíaca.

Em resumo, os volumes de líquido extracelular e de sangue são controlados simultaneamente, mas os valores quantitativos da distribuição do líquido entre o interstício e o sangue dependem das propriedades físicas da circulação e dos espaços intersticiais, bem como da dinâmica das trocas de líquido através das membranas dos capilares.

Fatores Nervosos e Hormonais Responsáveis pelo Aumento na Eficácia do Controle por Feedback do Rim-Líquidos Corpóreos

No Capítulo 27, discutimos os fatores nervosos e hormonais que influenciam a TFG e a reabsorção tubular e, conseqüentemente, a excreção renal de sal e de água. Esses mecanismos nervosos e hormonais usualmente atuam de acordo com os mecanismos da natriurese por pressão e da diurese por pressão, o que os faz mais eficazes na minimização das alterações do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que ocorrem em resposta aos desafios diários. No entanto, as anormalidades da função renal ou dos diversos fatores nervosos e hormonais que influenciam os rins podem levar a graves

alterações da pressão sanguínea e dos volumes dos líquidos corporais, como discutido adiante.

Controle da Excreção Renal pelo Sistema Nervoso Simpático: Reflexos dos Barorreceptores Arteriais e dos Receptores de Estiramento de Baixa Pressão

Devido aos rins receberem extensa inervação simpática, as alterações da atividade simpática podem modificar a excreção de sódio e água, bem como a regulação do volume do líquido extracelular sob determinadas condições. Por exemplo, quando o volume sanguíneo cai devido à hemorragia, as pressões nos vasos sanguíneos pulmonares e de outras regiões de baixa pressão do tórax diminuem, provocando ativação reflexa do sistema nervoso simpático. Isso, por sua vez, aumenta a atividade simpática renal, o que diminui a excreção de sódio e de água por meio de alguns efeitos: (1) constrição das arteríolas renais com conseqüente queda da TFG; (2) reabsorção tubular elevada de sal e de água; e (3) estimulação da liberação de renina e aumento da formação de angiotensina II e de aldosterona, que juntos aumentam a reabsorção tubular. Se a redução do volume sanguíneo for suficientemente grande a ponto de diminuir a pressão arterial sistêmica, ocorrerá ativação extra do sistema nervoso simpático em virtude da redução do estiramento dos barorreceptores arteriais do seio carotídeo e do arco aórtico. Todos esses reflexos, em conjunto, têm participação importante na rápida restauração do volume sanguíneo perdido em condições agudas, como nas hemorragias. Além disso, a inibição reflexa da atividade simpática renal pode contribuir na eliminação rápida do excesso de líquido da circulação que ocorre após refeição com alto teor de sal e de água.

O Papel da Angiotensina II no Controle da Excreção Renal

A angiotensina II é um dos mais potentes controladores da excreção de sódio. As variações da ingestão de sódio e de água estão associadas a modificações recíprocas na formação da angiotensina II, e isso, por sua vez, contribui muito para a manutenção do equilíbrio de sódio e de água no corpo. Ou seja, quando o consumo de sódio se eleva acima do normal, a secreção da renina diminui, resultando em redução da formação de angiotensina II. Como a angiotensina II exerce diversos efeitos significativos no aumento da reabsorção tubular de sódio, como explicado no Capítulo 27, um nível reduzido desse hormônio diminui a reabsorção tubular de sódio e de água, aumentando a excreção renal de sódio e de água. O resultado efetivo consiste em minimizar o aumento do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que, caso contrário, ocorreria com aumento da ingestão de sódio.

De modo inverso, quando a ingestão de sódio cai abaixo da normal, o aumento dos níveis da angiotensina II resulta em retenção de sódio e de água, opondo-se às possíveis reduções da pressão arterial. Assim, as variações da atividade do sistema renina-angiotensina atuam como um potente amplificador do mecanismo de natriurese por pressão, para manter a estabilidade das pressões sanguíneas e dos volumes dos líquidos corporais.

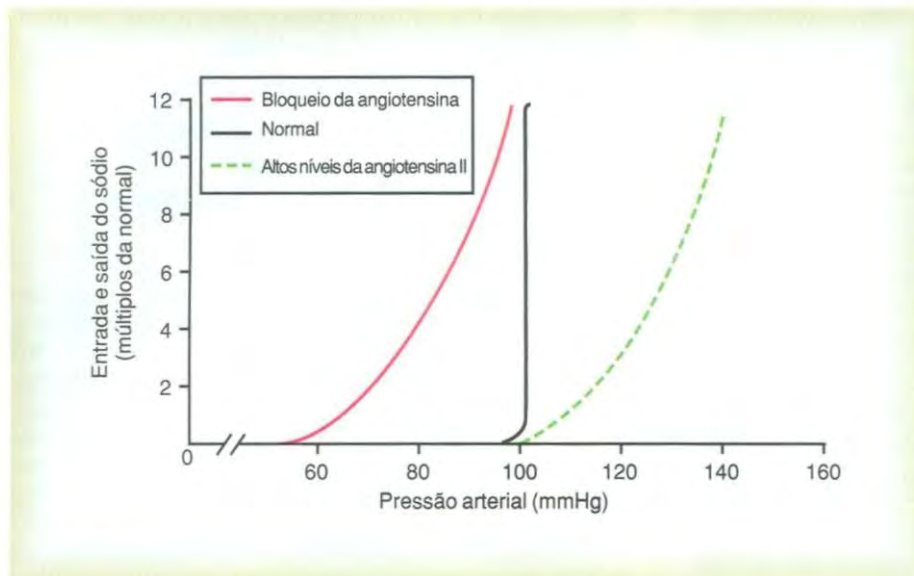


Figura 29-15

Efeitos da formação excessiva da angiotensina II e do bloqueio da formação de angiotensina II sobre a curva rim-natriurese por pressão. Note que altos níveis de formação de angiotensina II diminuem a inclinação da natriurese por pressão, tornando a pressão sanguínea muito sensível às alterações da ingestão de sódio. O bloqueio da formação da angiotensina II desloca a natriurese por pressão para pressões sanguíneas mais baixas.

A Importância da Angiotensina II para o Aumento da Eficácia da Natriurese por Pressão. A importância da angiotensina II, ao tornar o mecanismo de natriurese por pressão mais eficaz, é mostrada na Figura 29-15. Note que quando o controle da natriurese pela angiotensina está completamente funcional, a curva da natriurese por pressão é muito íngreme (curva normal), indicando a necessidade de apenas pequenas alterações da pressão sanguínea para aumentar a excreção de sódio quando a ingestão de sódio estiver aumentada.

Em contraste, diante da impossibilidade de redução nos níveis da aldosterona em resposta à ingestão elevada de sódio (curva de altos níveis da angiotensina II), como ocorre em alguns pacientes hipertensos com capacidade reduzida de baixar a secreção da renina, a curva da natriurese por pressão não é tão íngreme. Portanto, ao se elevar a ingestão de sódio, serão necessários aumentos muito maiores da pressão arterial para aumentar a excreção e para manter o equilíbrio de sódio. Por exemplo, na maioria das pessoas, um aumento de 10 vezes na ingestão do sódio produz aumento de apenas alguns milímetros de mercúrio na pressão arterial; todavia, em pessoas incapazes de suprimir de forma adequada a formação da angiotensina II em resposta ao excesso de sódio, o mesmo aumento da ingestão de sódio faz com que a pressão se eleve por até 50 mmHg. Desse modo, a incapacidade de suprimir a formação da angiotensina II na presença de quantidade excessiva de sódio diminui a inclinação da curva da natriurese por pressão, fazendo com que a pressão arterial fique muito sensível ao sódio, como discutido no Capítulo 19.

O uso de fármacos para bloquear os efeitos da angiotensina II mostrou-se clinicamente importante para melhorar a capacidade do rim de excretar sódio e água. Quando a formação da angiotensina II é bloqueada por um inibidor da enzima conversora de angiotensina (Figura 29-15) ou por um antagonista de seu receptor, a curva rim-natriurese por pressão se desvia para pressões mais baixas; isso indica maior capacidade dos rins para excretar sódio, já que existe a possibilidade de manutenção de níveis normais da excreção de sódio, sob menores pressões arteriais.

Esse desvio da natriurese por pressão é a base da ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas de seus receptores na redução crônica da pressão arterial em pacientes hipertensos.

A Angiotensina II em Excesso Não Causa Grandes Aumentos no Volume do Líquido Extracelular porque o Aumento da Pressão Arterial Contrabalança a Retenção de Sódio Mediada pela Angiotensina. Embora a angiotensina II seja um dos hormônios mais potentes para a retenção de sódio e de água no corpo, tanto a redução como o aumento da angiotensina II circulante não exercem grande efeito sobre os volumes do líquido extracelular ou do sangue. A razão para isso está no fato de que os níveis elevados da angiotensina II, como os que ocorrem nos tumores renais secretores de renina, provocam, de início, retenção de sódio e de água pelos rins e pequeno aumento do volume do líquido extracelular. Isso também resulta em elevação da pressão arterial que rapidamente intensifica o débito renal de sódio e de água, superando os efeitos da angiotensina II de retenção de sódio e de água e restabelecendo o equilíbrio entre a entrada e a saída de sódio sob pressão arterial mais alta. De modo inverso, após o bloqueio da formação da angiotensina II, como ocorre pela administração dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, há perda inicial de sódio e de água, mas a queda da pressão arterial compensa este efeito, restabelecendo, mais uma vez, a excreção de sódio ao normal.

O Papel da Aldosterona no Controle da Excreção Renal

A aldosterona aumenta a reabsorção do sódio, especialmente nos túbulos coletores corticais. A maior reabsorção de sódio está também associada ao aumento da reabsorção de água e da excreção de potássio. Dessa forma, o efeito real da aldosterona é fazer com que os rins retenham o sódio e a água, mas aumentem a excreção de potássio na urina.

A função da aldosterona na regulação do equilíbrio de sódio está intimamente relacionada à descrita para a angiotensina II. Ou seja, com a redução da ingestão de sódio, a ocorrência de aumento dos níveis de angiotensina II estimula a secreção da aldosterona, o que, por sua vez, contribui para a diminuição da excreção urinária de sódio e, conseqüentemente, para a manutenção do equilíbrio de sódio. De modo oposto, em caso de alta ingestão de sódio, a supressão da formação da aldosterona diminui sua reabsorção tubular, fazendo com que os rins excretem quantidades maiores de sódio. Assim, as variações na formação de aldosterona também ajudam o mecanismo de natriurese por pressão a manter o equilíbrio de sódio durante as variações na ingestão de sal.

Durante a Secreção Excessiva de Aldosterona, os Rins “Escapam” da Retenção de Sódio à Medida que a Pressão Arterial se Eleva. Embora a aldosterona exerça efeitos potentes sobre a reabsorção de sódio, nos casos em que é feita infusão excessiva ou há formação excessiva desse hormônio, como ocorre em pacientes com tumores da glândula supra-renal (síndrome de Conn), o aumento da reabsorção e a diminuição da excreção de sódio pelos rins são transitórios. Após um a três dias de retenção de sódio e de água, o volume de líquido extracelular se eleva por cerca de 10% a 15%, ocorrendo aumento simultâneo da pressão arterial. Quando a pressão arterial sobe o suficiente, os rins “escapam” da retenção de sódio e de água, passando a excretar quantidades equivalentes à ingestão diária desse sal, apesar da presença contínua de altos níveis de aldosterona. A razão principal desse escape é a ocorrência de natriurese e diurese por pressão, pela elevação da pressão arterial.

Nos pacientes com insuficiência supra-renal que não secretam quantidade suficiente da aldosterona (doença de Addison), verifica-se excreção elevada de sódio e de água, redução do volume de líquido extracelular e tendência à baixa pressão arterial. Na ausência completa de aldosterona, a depleção de volume pode ser grave, a menos que a pessoa consuma muito sal e beba bastante água, para contrabalançar o débito urinário muito aumentado de sal e de água.

O Papel do ADH no Controle da Excreção Renal de Água

Como discutido no Capítulo 28, o ADH tem participação importante na formação de pequeno volume de urina concentrada e na excreção de quantidades normais de sal pelos rins. Esse efeito é particularmente relevante durante a privação de água, já que essa condição eleva, de forma acentuada, os níveis plasmáticos de ADH; essa elevação, por sua vez, minimiza as reduções do volume de líquido extracelular e da pressão arterial, que ocorreriam sob outras condições. Normalmente, a privação de água durante 24 a 48 horas, provoca apenas pequena redução do volume de líquido extracelular e da pressão arterial. Contudo, se os efeitos do ADH sobre a reabsorção de água nos túbulos distais e coletores forem bloqueados por um fármaco antagonista desse hormônio, o mesmo período de privação da água ocasionará queda substancial do volume do líquido extracelular e da pressão arte-

rial. De modo inverso, quando há um volume extracelular excessivo, os níveis *reduzidos* de ADH diminuem a reabsorção de água pelos rins, ajudando o corpo a se livrar desse volume excessivo.

A Secreção Excessiva de ADH Causa apenas Pequenos Aumentos no Volume Extracelular mas Grandes Reduções na Concentração de Sódio. Embora o ADH seja importante para a regulação do volume de líquido extracelular, os níveis excessivos desse hormônio só raramente causam grandes aumentos na pressão arterial ou no volume extracelular. A infusão de grande quantidade de ADH em animais provoca inicialmente a retenção renal de água e um aumento de 10% a 15% do volume de líquido extracelular. A medida que a pressão arterial se eleva em resposta a esse aumento de volume, grande parte do volume em excesso é excretada pelo mecanismo de diurese por pressão. Após alguns dias de infusão do ADH, os volumes de sangue e de líquido extracelular não se elevam por mais de 5% a 10%, e a pressão arterial também aumenta pelo menos em 10 mmHg. O mesmo é válido para os pacientes com a *síndrome de secreção inapropriada de ADH*, em que os níveis deste hormônio podem apresentar grandes elevações.

Assim, os altos níveis do ADH não produzem aumentos importantes dos volumes de líquidos corporais ou da pressão arterial, embora *altos níveis de ADH possam causar reduções acentuadas na concentração extracelular dos íons sódio*. Isso se deve ao fato de que o aumento da reabsorção de água pelos rins dilui o sódio extracelular; ao mesmo tempo, a ocorrência real de um pequeno aumento da pressão arterial provoca perda de sódio pelo líquido extracelular na urina por meio da natriurese por pressão.

Nos pacientes que perderam sua capacidade de secretar ADH devido à destruição dos núcleos supra-ópticos, o volume urinário pode aumentar por 5 a 10 vezes o normal. Esse quadro é quase sempre compensado pelo consumo de uma quantidade suficiente de água para manter o equilíbrio dos líquidos. Caso seja impedido o livre acesso à água, a falta de secreção do ADH pode levar a reduções acentuadas no volume sanguíneo e na pressão arterial.

O Papel do Peptídeo Natriurético Atrial no Controle da Excreção Renal

Até este ponto, discutiu-se principalmente o papel dos hormônios que retém sódio e água no controle do volume de líquido extracelular. Todavia, numerosos e distintos hormônios natriuréticos podem também contribuir para a regulação desse volume. Um dos hormônios natriuréticos mais importantes é o peptídeo referido como *peptídeo natriurético atrial (PNA)*, liberado pelas fibras do miocárdio atrial. O estímulo para a liberação desse peptídeo parece ser o estiramento dos átrios resultante possivelmente de um volume sanguíneo excessivo. Uma vez liberado pelos átrios cardíacos, o PNA entra na circulação e age sobre os rins, provocando pequenos aumentos da TFG e reduções da reabsorção de sódio pelos ductos coletores. Essas ações combinadas do PNA causam aumento da excreção de sal e água, o que ajuda a compensar o excesso do volume sanguíneo.

As variações dos níveis de PNA provavelmente ajudam a minimizar as alterações do volume sanguíneo

durante diversos distúrbios, como nos aumentos da ingestão de sal e de água. Entretanto, a produção excessiva do PNA ou mesmo a ausência total desse peptídeo não causa grandes mudanças no volume sanguíneo, pois esses efeitos podem ser facilmente superados por pequenas alterações na pressão sanguínea que atuam por meio da natriurese por pressão. Por exemplo, as infusões de grandes quantidades de PNA inicialmente aumentam o débito urinário de sal e de água, provocando reduções discretas no volume sanguíneo. Em menos de 24 horas, esse efeito é superado por leve queda da pressão sanguínea que restabelece a normalidade do débito urinário, apesar do excesso continuado de PNA.

Respostas Integradas às Alterações na Ingestão de Sódio

A integração dos diferentes sistemas de controle que regulam a excreção de sódio e de água, sob condições normais, pode ser resumida pela avaliação das respostas homeostáticas aos aumentos progressivos de ingestão dietética de sal. Como discutido anteriormente, os rins têm uma capacidade surpreendente de ajustar sua excreção de sal e de água à ingestão, que pode variar desde um décimo até 10 vezes a normal.

A Alta Ingestão de Sódio Anula os Sistemas Antinatriuréticos e Ativa os Sistemas Natriuréticos. À medida que a ingestão de sódio aumenta, sua saída fica ligeiramente retardada em relação à sua entrada. Esse retardo resulta em pequeno aumento do equilíbrio cumulativo de sódio, o que provoca aumento discreto do volume de líquido extracelular. Esse pequeno aumento do volume extracelular é, em grande parte, o principal deflagrador de diversos mecanismos corporais para aumentar a excreção de sódio. Esses mecanismos incluem os seguintes:

1. *Ativação dos reflexos dos receptores de baixa pressão*, originados pelos receptores de estiramento do átrio direito e dos vasos sanguíneos pulmonares. Os sinais gerados por esses receptores de estiramento vão para o tronco cerebral e inibem a atividade nervosa simpática para os rins, diminuindo a reabsorção tubular de sódio. Esse mecanismo é mais importante nas primeiras horas — ou, talvez, no primeiro dia — após grande aumento da ingestão de sal e de água.
2. *Pequenos aumentos da pressão arterial*, causados pela expansão do volume, aumentam a excreção de sódio pela natriurese por pressão.
3. *A supressão da formação da angiotensina II*, causada pela elevação da pressão arterial e pela expansão do volume extracelular, diminui a reabsorção tubular de sódio por anular o efeito normal da angiotensina II de aumentar a reabsorção de sódio. Além disso, os níveis reduzidos de angiotensina II provocam redução da secreção de aldosterona, diminuindo ainda mais a reabsorção tubular de sódio.
4. *A estimulação dos sistemas natriuréticos*, especialmente do PNA, contribui para o aumento maior da excreção de sódio.

Assim, a combinação da ativação dos sistemas natriuréticos e da supressão dos sistemas de retenção de sódio e água causa aumento da excreção de sódio quando sua

ingestão está aumentada. Quando a ingestão estiver abaixo do normal, ocorrerão as alterações opostas.

Condições que Causam Grandes Aumentos dos Volumes de Sangue e de Líquido Extracelular

Apesar da existência de potentes mecanismos reguladores, responsáveis pela manutenção dos volumes de sangue e de líquido extracelular a níveis razoavelmente constantes, existem distúrbios capazes de provocar grandes aumentos nessas duas variáveis. Quase todas essas condições se originam de anormalidades circulatórias.

Aumento dos Volumes de Sangue e de Líquido Extracelular Causado por Cardiopatias

Na insuficiência cardíaca congestiva, o volume sanguíneo pode aumentar 15% a 20%, enquanto o volume extracelular se eleva às vezes por cerca de 200% ou mais. A razão para isso pode ser deduzida pela reavaliação da Figura 29-12. Inicialmente, a insuficiência cardíaca reduz o débito cardíaco, diminuindo, assim, a pressão arterial. Isso, por sua vez, ativa os múltiplos sistemas de retenção de sódio, em especial o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Além disso, a baixa pressão arterial, por si só, faz com que os rins retenham sal e água. Como resultado, os rins conservam o volume na tentativa de restabelecer a pressão arterial e o débito cardíaco a seus valores normais. Na verdade, se a insuficiência cardíaca não for muito grave, a elevação do volume sanguíneo pode, muitas vezes, restaurar o débito cardíaco e a pressão arterial praticamente ao normal; por fim, a excreção de sódio acaba aumentando de volta ao normal, embora ocorra persistência dos volumes excessivos de líquido extracelular e de sangue para manter de forma adequada o bombeamento cardíaco enfraquecido. Todavia se o coração estiver muito enfraquecido, a pressão arterial não será capaz de aumentar o suficiente a ponto de restaurar o débito urinário normal. Quando isso ocorre, os rins continuam a conservar o volume até que o indivíduo desenvolva congestão circulatória grave e, por fim, ocorra o óbito por edema pulmonar.

Na insuficiência miocárdica, nas valvulopatias cardíacas e nas anormalidades congênitas do coração, uma compensação circulatória importante é o aumento do volume sanguíneo, o que ajuda a restabelecer a normalidade do débito cardíaco e da pressão arterial. Isso faz com que até mesmo um coração enfraquecido consiga manter seu débito cardíaco em nível compatível com a vida.

Aumento do Volume Sanguíneo Causado por uma Capacidade de Circulação Elevada

Qualquer condição que aumente a capacidade vascular provocará também o aumento do volume sanguíneo, para ocupar essa capacidade adicional. Inicialmente, o aumento da capacidade vascular reduz a pressão média de enchimento circulatório (Figura 29-12), o que leva à redução do débito cardíaco e da pressão arterial. Essa redução da pressão causa retenção de sal e água pelos rins até que o volume

sangüíneo se eleve o suficiente para suprir essa capacidade adicional. Por exemplo, na gravidez, a capacidade vascular aumentada do útero, da placenta e de outros órgãos, cujos volumes ficam muito aumentados no corpo feminino, aumenta regularmente o volume sangüíneo em 15% a 25%. Do mesmo modo, em pacientes com grandes varizes nas pernas que, em raras circunstâncias, podem conter um litro a mais de sangue, o volume sangüíneo simplesmente aumenta para ocupar a capacidade vascular adicional. Nesses casos, ocorre retenção de sal e de água pelos rins, até que todo o leito vascular esteja ocupado em grau suficiente para elevar a pressão sangüínea ao nível necessário para contrabalançar o débito renal de líquido com sua ingestão diária.

Condições que Causam Grandes Aumentos do Volume de Líquido Extracelular mas com Volume Sangüíneo Normal

Existem diversas condições em que o volume do líquido extracelular fica acentuadamente elevado, enquanto o volume sangüíneo permanece normal ou até mesmo um pouco reduzido. Essas condições usualmente são desencadeadas pelo extravasamento de líquido e de proteína para o interstício, o que tende a diminuir o volume sangüíneo. A resposta renal a essas condições é semelhante à resposta observada após ocorrência de hemorragia. Ou seja, os rins conservam o sal e a água, na tentativa de restabelecer a normalidade do volume sangüíneo. Grande parte do líquido extra, no entanto, extravasa para o interstício, provocando edema ainda maior.

Síndrome Nefrótica — Perda das Proteínas Plasmáticas na Urina e Retenção de Sódio pelos Rins

Os mecanismos gerais que promovem a formação de edema extracelular são revistos no Capítulo 25. Uma das causas clínicas mais comuns do edema é a chamada *síndrome nefrótica*. Nessa síndrome, os capilares glomerulares extravasam grande quantidade de proteína para o filtrado e para a urina, em decorrência da maior permeabilidade do glomérulo. Diariamente, pode ocorrer perda de 30 a 50 gramas de proteína plasmática, resultando em redução da concentração protéica do plasma para até menos de um terço da normal. Como consequência da baixa da concentração plasmática de proteína, os níveis da pressão coloidosmótica do plasma diminuem. Isso faz com que os capilares existentes em todo o corpo filtrem uma enorme quantidade de líquido para os diversos tecidos, o que, por sua vez, gera edema e diminui o volume plasmático.

A retenção renal de sódio na síndrome nefrótica decorre de múltiplos mecanismos ativados pelo extravasamento de proteína e de líquido do plasma para o líquido intersticial, incluindo a ativação dos diversos sistemas de retenção de sódio, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, possivelmente, o sistema nervoso simpático. Os rins continuam a conservar sódio e água, até que o volume plasmático seja restaurado quase ao normal. Entretanto, devido à grande intensidade da retenção de sódio e água, a concentração das proteínas plasmáticas fica ainda mais diluída, provocando mais extravasamento

de líquido para os tecidos corpóreos. O resultado final é a retenção maciça de líquidos pelos rins, até a ocorrência de um imenso edema extracelular, a menos que seja instituído tratamento para repor as proteínas plasmáticas.

Cirrose Hepática — Síntese Diminuída de Proteínas Plasmáticas pelo Fígado e Retenção de Sódio pelos Rins

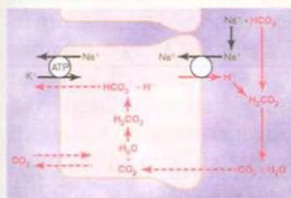
Na cirrose hepática, ocorre uma seqüência de eventos semelhante à da síndrome nefrótica, exceto que, na cirrose hepática, a redução da concentração das proteínas plasmáticas provém da destruição das células hepáticas, o que diminui a capacidade do fígado de sintetizar uma quantidade suficiente dessas proteínas. A cirrose está também associada ao alto teor de tecido fibroso na estrutura hepática, o que dificulta, de forma significativa, o fluxo de sangue portal pelo fígado. Isso, por sua vez, aumenta a pressão capilar por todo o leito vascular portal, o que também contribui para o extravasamento de líquido e de proteína para a cavidade peritoneal, uma condição conhecida como *ascite*. Uma vez que ocorra perda de líquido e de proteína da circulação, as respostas renais são semelhantes às observadas em outras condições associadas à redução do volume plasmático. Ou seja, os rins continuam a conservar o sal e a água até que o volume plasmático e a pressão arterial sejam restabelecidos ao normal. Em alguns casos, o volume plasmático pode, na verdade, aumentar acima do normal, em decorrência da capacidade vascular ampliada na cirrose; as pressões elevadas na circulação portal são capazes de promover grande distensão venosa e, conseqüentemente, aumentar a capacidade vascular.

Referências

- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Fitzsimmons JT: Physiology and pathophysiology of thirst and salt appetite. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1153-1174.
- Giebisch GH: A trail of research on potassium. *Kidney Int* 62:1498, 2002.
- Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport. *Pflügers Arch* 446:289, 2003.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep* 4:15, 2002.
- Guise TA, Mundy GR: Disorders of calcium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1811-1840.
- Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813, 1991.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney — Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.

- Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J: Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 65:531, 2003.
- Rosa R, Epstein FH: Extrarenal potassium metabolism. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1551-1574.
- Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner BM (ed): *The Kidney*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 520-574.
- Warnock DG: Renal genetic disorders related to K⁺ and Mg²⁺. *Annu Rev Physiol* 64:845, 2002.
- Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
- Young DB: Analysis of long-term potassium regulation. *Endocr Rev* 6:24, 1985.

Regulação do Equilíbrio Ácido-Base



A regulação do balanço do íon hidrogênio (H^+) é de certa forma semelhante à regulação de outros íons no corpo. Por exemplo, para haver homeostase, é preciso que haja um equilíbrio entre ingestão ou produção de H^+ e a remoção líquida de H^+ do corpo. E, assim como é verdadeiro para outros íons, os rins têm um papel importante na regulação da remoção de H^+ . Entretanto, o controle preciso da concentração de H^+ no

líquido extracelular envolve muito mais do que a simples eliminação de H^+ pelos rins. Existem também diversos mecanismos de tamponamento ácido-base envolvendo o sangue, as células e os pulmões que são essenciais para manter concentrações normais de H^+ tanto no líquido extracelular quanto no intracelular.

Neste capítulo, são discutidos os diversos mecanismos que contribuem para a regulação da concentração de H^+ , com ênfase especial no controle da secreção renal de H^+ e reabsorção, produção e excreção renais de íons bicarbonato (HCO_3^-), um dos componentes-chave dos sistemas de controle ácido-base nos líquidos corporais.

A Concentração do Íon Hidrogênio é Precisamente Regulada

A regulação precisa de H^+ é essencial, pois as atividades de quase todos os sistemas de enzimas no corpo são influenciadas pela concentração de H^+ . Portanto, mudanças na concentração de hidrogênio alteram praticamente todas as funções celulares e corporais.

Comparados a outros íons, a concentração de H^+ nos líquidos corporais mantém-se normalmente em um nível baixo. Por exemplo, a concentração de sódio no líquido extracelular (142 mEq/L) é cerca de 3,5 milhões de vezes maior que a concentração normal de H^+ , o que representa, em média, apenas 0,00004 mEq/L. Igualmente importante, a variação normal na concentração de H^+ no líquido extracelular é apenas cerca de um milionésimo maior que a variação normal na concentração do íon sódio (Na^+). Assim, a precisão com que o H^+ é regulado enfatiza a sua importância para as diversas funções celulares.

Ácidos e Bases — Definições e Significados

Um íon hidrogênio é um próton único livre liberado do átomo de hidrogênio. Moléculas contendo átomos de hidrogênio que podem liberar íons hidrogênio são conhecidas como ácidos. Um exemplo é o ácido clorídrico (HCl), que se ioniza na água formando íons hidrogênio (H^+) e íons cloreto (Cl^-). Da mesma maneira, o ácido carbônico (H_2CO_3) ioniza-se na água formando íons H^+ e íons bicarbonato (HCO_3^-).

Uma base é um íon ou uma molécula capaz de receber um H^+ . Por exemplo, HCO_3^- é uma base porque pode combinar-se com H^+ para formar H_2CO_3 . Da mesma maneira, HPO_4^{2-} é uma base porque pode receber um H^+ para formar $H_2PO_4^-$. As proteínas no corpo também funcionam como bases, pois alguns dos aminoácidos que formam as proteínas têm cargas líquidas negativas que aceitam prontamente íons H^+ . A proteína hemoglobina nas hemácias e proteínas de outras células do corpo estão entre as bases mais importantes do corpo.

Os termos *base* e *álcali* são, com frequência, usados como sinônimos. Um *álcali* é uma molécula formada pela combinação de um ou mais dos metais alcalinos — sódio, potássio, lítio etc. — com um íon altamente básico como um íon hidroxila (OH^-). A porção base dessas moléculas reage rapidamente com H^+ para removê-lo da solução; elas são, portanto, bases típicas. Por razões semelhantes, o termo *alcalose* refere-se à remo-

ção excessiva de H^+ dos líquidos corporais, em contraste com a adição excessiva de H^+ , conhecida como *acidose*.

Ácidos e Bases Fortes e Fracos. Um ácido forte é aquele que se dissocia rapidamente e libera grandes quantidades de H^+ na solução. Um exemplo é o HCl. Ácidos fracos têm menos tendência a dissociar seus íons e, portanto, liberam H^+ com menos vigor. Um exemplo é o H_2CO_3 . Uma base forte é a que reage rapidamente com H^+ e, portanto, remove-o prontamente de uma solução. Um exemplo típico é o OH^- , que reage com H^+ formando água (H_2O). Uma base fraca típica é o HCO_3^- , porque liga-se com H^+ com muito menos força do que o faz o OH^- . A maioria dos ácidos e das bases no líquido extracelular envolvidos na regulação ácido-base normal são ácidos e bases fracos. Os mais importantes que discutiremos em detalhes são o H_2CO_3 e o bicarbonato.

Concentração Normal de Íons Hidrogênio e pH dos Líquidos Corporais e Mudanças que Ocorrem na Acidose e na Alcalose. Como discutido anteriormente, a concentração plasmática de H^+ normalmente mantém-se dentro de limites estreitos em torno de um valor normal de aproximadamente 0,00004 mEq/L (40 nEq/L). Variações normais ficam entre 3 e 5 nEq/L, mas sob condições extremas, a concentração de H^+ pode variar de 10 nEq/L até 160 nEq/L sem causar morte.

Como a concentração de H^+ normalmente é baixa, e já que esses números pequenos são difíceis de lidar, é costume expressar a concentração de H^+ em uma escala logarítmica, usando unidades de pH. O pH está relacionado com a concentração real de H^+ pela seguinte fórmula (concentração de H^+ $[H^+]$ expressa em *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

Por exemplo, a $[H^+]$ normal é de 40 nEq/L (0,00000004 Eq/L). Portanto, o pH normal é

$$pH = -\log [0,00000004] \\ pH = 7,4$$

A partir dessa fórmula, é possível concluir que o pH é inversamente relacionado à concentração de H^+ ; portanto, um pH baixo corresponde a uma concentração de H^+ elevada, e um pH alto corresponde a uma concentração de H^+ baixa.

O pH normal do sangue arterial é 7,4, enquanto o pH do sangue venoso e dos líquidos intersticiais é de cerca de 7,35, devido às quantidades extras de dióxido de carbono (CO_2) liberadas pelos tecidos para formar H_2CO_3 nesses líquidos (-Tabela 30-1). Sendo o pH normal do sangue arterial de 7,4, considera-se que uma pessoa apresenta *acidose* quando o pH cai abaixo deste valor, e que a pessoa apresenta *alcalose* quando o pH está acima de 7,4. O limite mínimo de pH no qual uma pessoa pode viver por poucas horas está em torno de 6,8, e o limite superior em torno de 8,0.

O pH intracelular geralmente é um pouco mais baixo do que o pH do plasma porque o metabolismo das células produz ácido, principalmente H_2CO_3 . Dependendo do tipo de células, estima-se que o pH dos líquidos intracelulares fique entre 6,0 e 7,4. A hipoxia dos tecidos e o fluxo sanguíneo deficiente nesses tecidos podem causar acúmulo de ácido e diminuir o pH intracelular.

Tabela 30-1

pH e Concentração de H^+ nos Líquidos Corporais

	Concentração de H^+ (mEq/L)	pH
Líquido extracelular		
Sangue arterial	$4,0 \times 10^{-5}$	7,40
Sangue venoso	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido intersticial	$4,0 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido Intracelular	1×10^{-3} a 4×10^{-5}	6,0 a 7,4
Urina	3×10^{-2} a 1×10^{-5}	4,5 a 8,0
HCl gástrico	160	0,8

O pH da urina varia de 4,5 a 8,0, dependendo do estado ácido-base do líquido extracelular. Conforme discutiremos posteriormente, os rins têm um papel essencial na correção de desvios da concentração de H^+ no líquido extracelular ao excretar ácidos ou bases em taxas variáveis.

Um exemplo extremo de um líquido corporal ácido é o HCl secretado no estômago pelas células oxínticas (parietais) da mucosa estomacal, conforme discutido no Capítulo 64. A concentração de H^+ nessas células é cerca de quatro milhões de vezes maior do que a concentração de hidrogênio no sangue, com um pH de 0,8.

No restante deste capítulo, discutiremos a regulação da concentração de H^+ do líquido extracelular.

Defesas contra Mudanças na Concentração do Íon Hidrogênio: Tampões, Pulmões e Rins

Existem três sistemas primários que regulam a concentração de H^+ nos líquidos corporais para evitar acidose ou alcalose: (1) os *sistemas-tampão químicos ácido-base dos líquidos corporais*, que se combinam imediatamente com ácido ou base para evitar alterações excessivas na concentração de H^+ ; (2) o *centro respiratório*, que regula a remoção de CO_2 (e, portanto, de H_2CO_3) do líquido extracelular; e (3) os *rins*, que podem excretar tanto urina ácida como alcalina, reajustando a concentração de H^+ no líquido extracelular para níveis normais durante a acidose ou a alcalose.

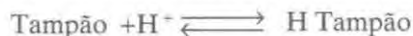
Quando ocorre uma alteração na concentração de H^+ , os *sistemas-tampão* dos líquidos corporais respondem em uma fração de segundo para minimizar essas alterações. Os sistemas-tampão não eliminam ou acrescentam íons H^+ ao corpo, mas apenas os mantêm controlados até que o equilíbrio possa ser reestabelecido.

A segunda linha de defesa, o *sistema respiratório*, age em questão de minutos eliminando CO_2 e, portanto, H_2CO_3 do corpo.

As duas primeiras linhas de defesa evitam que a concentração de H^+ se altere muito até que a resposta mais lenta da terceira linha de defesa, os *rins*, consiga eliminar o excesso de ácido ou base do corpo. Embora a resposta dos rins seja relativamente mais lenta se comparada com as outras defesas, durante um período de horas a vários dias, eles são sem dúvida os sistemas reguladores de ácido-base mais potentes.

Tamponamento de Íons Hidrogênio nos Líquidos Corporais

Um tampão é qualquer substância capaz de se ligar reversivelmente a H^+ . A forma geral da reação de tamponamento é:



Neste exemplo, um H^+ livre combina-se com o tampão formando um ácido fraco (H tampão) que pode permanecer como uma molécula associada ou se dissociar de volta para tampão e H^+ . Quando a concentração de H^+ aumenta, a reação é forçada para a direita, e mais H^+ liga-se ao tampão, desde que haja tampão disponível. Por outro lado, quando a concentração de H^+ diminui, a reação tende para a esquerda, e H^+ é dissociado do tampão. Desta forma, as alterações na concentração de H^+ são minimizadas.

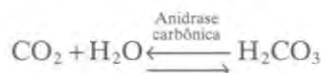
A importância dos tampões dos líquidos corporais pode ser constatada se considerarmos a baixa concentração de H^+ nos líquidos corporais e as quantidades relativamente grandes de ácidos produzidos pelo corpo todos os dias. Por exemplo, cerca de 80 miliequivalentes de hidrogênio são ingeridos ou produzidos a cada dia pelo metabolismo, enquanto a concentração de H^+ nos líquidos corporais normalmente fica em torno de 0,00004 mEq/L. Sem o tamponamento, a produção e a ingestão diária de ácidos causariam grandes mudanças na concentração de H^+ nos líquidos corporais.

A ação dos tampões ácido-base talvez possa ser mais bem explicada considerando-se o sistema-tampão que é qualitativamente o mais importante no líquido extracelular — o sistema-tampão do bicarbonato.

Sistema-Tampão do Bicarbonato

O sistema-tampão do bicarbonato consiste em uma solução aquosa contendo dois ingredientes: (1) um ácido fraco, H_2CO_3 , e (2) um sal bicarbonato, como o $NaHCO_3$.

O H_2CO_3 é formado no corpo pela reação de CO_2 com H_2O .



Esta reação é lenta, e quantidades muito pequenas de H_2CO_3 são formadas se a enzima *anidrase carbônica* não estiver presente. Esta enzima é especialmente abundante nas paredes dos alvéolos pulmonares, onde CO_2 é liberado; a anidrase carbônica está presente ainda nas células epiteliais dos túbulos renais, onde CO_2 reage com H_2O formando H_2CO_3 .

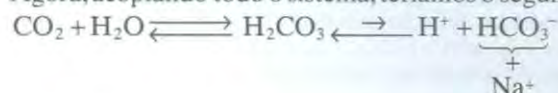
O H_2CO_3 ioniza-se fracamente formando pequenas quantidades de H^+ e HCO_3^- .



O segundo componente do sistema, o sal bicarbonato, ocorre predominantemente como bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) no líquido extracelular. O $NaHCO_3$ ioniza-se quase completamente formando HCO_3^- e Na^+ , como se segue:



Agora, acoplando todo o sistema, teríamos o seguinte:



Devido à fraca dissociação de H_2CO_3 , a concentração de H^+ é extremamente pequena.

Quando se acrescenta um ácido forte como o HCl à solução-tampão de bicarbonato, o H^+ em excesso liberado pelo ácido ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$) é tamponado por HCO_3^- .

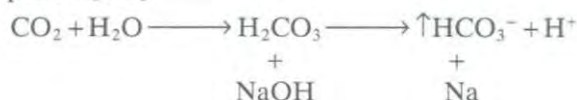


Como resultado, mais H_2CO_3 é formado, causando aumento na produção de CO_2 e H_2O . A partir dessas reações, pode-se perceber que o H^+ do ácido forte HCl reage com HCO_3^- formando o ácido muito fraco H_2CO_3 , que, por sua vez, forma CO_2 e H_2O . O CO_2 em excesso estimula a respiração, eliminando CO_2 do líquido extracelular.

As reações opostas ocorrem quando é acrescentada à solução-tampão de bicarbonato uma base forte como o hidróxido de sódio ($NaOH$).



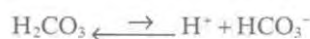
Neste caso, o OH^- do $NaOH$ combina-se com H_2CO_3 formando mais HCO_3^- . Assim, a base fraca $NaHCO_3$ substitui a base forte $NaOH$. Ao mesmo tempo, a concentração de H_2CO_3 diminui (porque reage com $NaOH$), fazendo com que mais CO_2 se combine com H_2O para repor o H_2CO_3 .



O resultado líquido, portanto, é uma tendência de os níveis de CO_2 no sangue diminuírem, mas a diminuição de CO_2 no sangue inibe a respiração e diminui a taxa de expiração de CO_2 . O aumento de HCO_3^- que ocorre no sangue é compensado pelo aumento da excreção renal de HCO_3^- .

Dinâmica Quantitativa do Sistema-Tampão de Bicarbonato

Todos os ácidos, incluindo o H_2CO_3 , são ionizados até certo ponto. A partir de considerações do equilíbrio das massas, as concentrações de H^+ e HCO_3^- são proporcionais à concentração de H_2CO_3 .



Para qualquer ácido, a concentração do ácido em relação à dos seus íons dissociados é definida pela *constante de dissociação K'* .

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad (1)$$

Esta equação indica que, em uma solução de H_2CO_3 , a quantidade de H^+ livre é igual a:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \quad (2)$$

A concentração de H_2CO_3 não dissociado não pode ser medida na solução, pois dissocia-se rapidamente em CO_2 e H_2O ou em H^+ e HCO_3^- . Entretanto, o CO_2 dissolvido no sangue é diretamente proporcional à quantidade de H_2CO_3 não dissociado. Portanto, a equação 2 pode ser reescrita como:

$$\text{H}^+ = K \times \frac{\text{CO}_2}{\text{HCO}_3^-} \quad (3)$$

A constante de dissociação (K) da equação 3 é cerca de somente 1/400 da constante de dissociação (K') da equação 2, porque a razão de proporcionalidade entre H_2CO_3 e CO_2 é de 1:400.

A equação 3 está escrita em termos da quantidade total de CO_2 dissolvida na solução. Entretanto, a maioria dos laboratórios clínicos mede a tensão de CO_2 no sangue (PCO_2), em vez da quantidade real de CO_2 . Felizmente, a quantidade de CO_2 no sangue é uma função linear de PCO_2 vezes o coeficiente de solubilidade de CO_2 ; sob condições fisiológicas, o coeficiente de solubilidade de CO_2 é de 0,03 mmol/mmHg à temperatura corporal. Isto significa que 0,03 milimole de H_2CO_3 está presente no sangue para cada milímetro de mercúrio de PCO_2 medido. Portanto, a equação 3 pode ser reescrita como

$$\text{H}^+ = K \times \frac{(0,03 \times \text{PCO}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (4)$$

Equação de Henderson-Hasselbalch. Conforme discutido anteriormente, é costume expressar a concentração de H^+ em unidades de pH em vez de concentrações reais. Lembre-se de que pH é definido como $\text{pH} = -\log \text{H}^+$.

A constante de dissociação pode ser expressa de maneira semelhante.

$$\text{pK} = -\log K$$

Portanto, podemos expressar a concentração de H^+ na equação 4 em unidades de pH tomando-se o logaritmo negativo daquela equação, o que gera:

$$-\log \text{H}^+ = -\log \text{pK} - \log \frac{(0,03 \times \text{PCO}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (5)$$

Assim,

$$\text{pH} = \text{pK} - \log \frac{(0,03 \times \text{PCO}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (6)$$

Em vez de trabalhar com um logaritmo negativo, podemos mudar o sinal do logaritmo e inverter o numerador e o denominador no último termo, usando a lei dos logaritmos para gerar:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{(0,03 \times \text{PCO}_2)} \quad (7)$$

Para o sistema-tampão do bicarbonato, o pK é 6,1, e a equação 7 pode ser reescrita como:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{PCO}_2} \quad (8)$$

A equação 8 é a equação de Henderson-Hasselbalch, e com ela pode-se calcular o pH de uma solução se forem conhecidas as concentrações molares de HCO_3^- e o PCO_2 .

A partir da equação de Henderson-Hasselbalch, fica claro que um aumento na concentração de HCO_3^- faz com que o pH aumente, deslocando o equilíbrio ácido-base no sentido da alcalose. Um aumento na PCO_2 faz com que o

pH diminua, deslocando o equilíbrio ácido-base no sentido da acidose.

A equação de Henderson-Hasselbalch, além de definir os determinantes da regulação do pH normal e do equilíbrio ácido-base no líquido extracelular, explica o controle fisiológico da composição de ácido e base do líquido extracelular. Conforme discutiremos posteriormente, a concentração de bicarbonato é regulada basicamente pelos rins, enquanto a PCO_2 no líquido extracelular é controlada pela taxa respiratória. Ao aumentar a taxa respiratória, os pulmões removem CO_2 do plasma, e ao diminuir, elevam a PCO_2 . A homeostase acidobase fisiológica normal resulta dos esforços coordenados de ambos esses órgãos, pulmões e rins, e distúrbios acidobásicos ocorrem quando um ou ambos os mecanismos estão comprometidos, alterando, assim, a concentração de bicarbonato ou a PCO_2 no líquido extracelular.

Quando distúrbios do equilíbrio ácido-base resultam de uma alteração primária na concentração de bicarbonato do líquido extracelular, são denominados distúrbios acidobásicos *metabólicos*. Portanto, a acidose causada por uma diminuição primária na concentração de bicarbonato é denominada *acidose metabólica*, enquanto a alcalose causada por um aumento primário na concentração de bicarbonato é denominada *alcalose metabólica*. A acidose causada por um aumento na PCO_2 é denominada *acidose respiratória*, enquanto a alcalose causada por uma diminuição na PCO_2 é denominada *alcalose respiratória*.

Curva de Titulação do Sistema-Tampão do Bicarbonato.

A Figura 30-1 mostra as mudanças no pH do líquido extracelular quando a razão de HCO_3^- para CO_2 é alterada no líquido extracelular. Quando as concentrações desses dois componentes são iguais, o último termo da equação 8 torna-se o log de 1, que é igual a 0. Portanto, quando os dois componentes do sistema-tampão são equivalentes, o pH da solução é o mesmo que o pK (6,1) do sistema-tampão do bicarbonato. Ao se acrescentar base ao sistema, parte do CO_2 dissolvido é convertida em HCO_3^- , causando um aumento na razão de HCO_3^- para CO_2 e aumentando o pH, como é demonstrado na equação de Henderson-Hasselbalch. Ao se acrescentar ácido, este é tamponado por

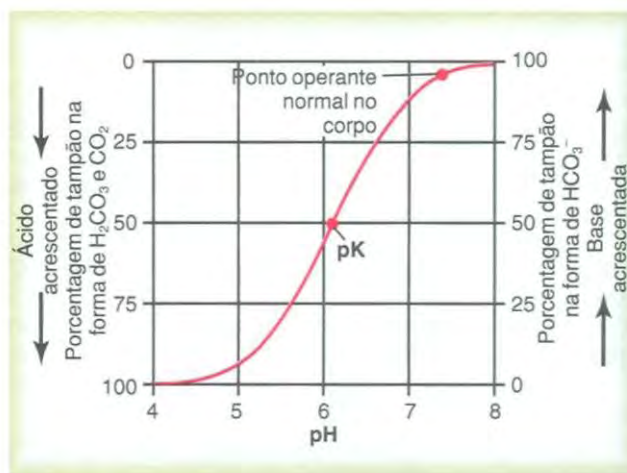


Figura 30-1

Curva de titulação do sistema-tampão do bicarbonato mostrando o pH do líquido extracelular quando as porcentagens do tampão na forma de HCO_3^- e CO_2 (ou H_2CO_3) estão alteradas.

HCO_3^- , que é então convertido em CO_2 dissolvido, diminuindo a razão de HCO_3^- para CO_2 e diminuindo o pH do líquido extracelular.

“A Potência do Tamponamento” É Determinada pela Quantidade e pelas Concentrações Relativas dos Componentes do Tampão. A partir da curva de titulação na Figura 30-1, vários pontos ficam evidentes. Primeiro, o pH do sistema é o mesmo que o pK quando cada um dos componentes (HCO_3^- e CO_2) constitui 50% da concentração total do sistema-tampão. Em segundo lugar, o sistema-tampão é mais efetivo na parte central da curva, onde o pH está próximo do pK do sistema. Isto significa que a mudança no pH de qualquer quantidade de ácido ou base acrescentada ao sistema é mínima quando o pH está próximo ao pK do sistema. O sistema-tampão é ainda razoavelmente efetivo por 1,0 unidade de pH a mais ou a menos do valor de pK, que, no caso do sistema-tampão do bicarbonato, vai de um pH de cerca de 5,1 até 7,1 unidades. Ultrapassando esses limites, o poder de tamponamento cai rapidamente. Ainda, quando todo o CO_2 tiver sido convertido em HCO_3^- ou quando todo o HCO_3^- tiver sido convertido em CO_2 , o sistema não terá mais poder de tamponamento.

A concentração absoluta dos tampões é também um fator importante para determinar o poder de tamponamento de um sistema. Quando há concentrações reduzidas dos tampões, apenas uma pequena quantidade de ácido ou base acrescentada à solução pode alterar o pH consideravelmente.

O Sistema-Tampão do Bicarbonato é o Tampão Extracelular Mais Importante. Observando a curva de titulação exibida na Figura 30-1, não podemos esperar que o sistema-tampão do bicarbonato seja satisfatório, por duas razões: primeiro, o pH do líquido extracelular é de aproximadamente 7,4, enquanto o pK do sistema-tampão do bicarbonato é de 6,1. Isto significa que, no sistema-tampão do bicarbonato, há cerca de 20 vezes mais tampão na forma de HCO_3^- do que na forma de CO_2 dissolvido. Por esta razão, esse sistema opera na porção da curva de tamponamento onde a inclinação é baixa e o poder de tamponamento é deficiente. Em segundo lugar, as concentrações dos dois elementos do sistema do bicarbonato, CO_2 e HCO_3^- , não são altas.

A despeito dessas características, o sistema-tampão do bicarbonato é o tampão extracelular mais potente no corpo. Este paradoxo aparente deve-se principalmente ao fato de que os dois elementos do sistema-tampão, HCO_3^- e CO_2 , são regulados, respectivamente, pelos rins e pelos pulmões, conforme discutiremos posteriormente. Como resultado dessa regulação, o pH do líquido extracelular pode ser controlado precisamente pela taxa relativa de remoção e adição de HCO_3^- pelos rins e pela taxa de remoção de CO_2 pelos pulmões.

Sistema-Tampão do Fosfato

Embora o sistema-tampão do fosfato não seja importante como tampão do líquido extracelular, ele tem um papel importante no tamponamento do líquido tubular renal e dos líquidos intracelulares.

Os principais elementos do sistema-tampão do fosfato são H_2PO_4^- e HPO_4^{2-} . Ao se acrescentar um ácido forte como o HCl a uma mistura dessas duas substâncias, o hidrogênio é aceito pela base HPO_4^{2-} e convertido em H_2PO_4^- .



O resultado dessa reação é que o ácido forte, HCl, é substituído por uma quantidade adicional de um ácido fraco, NaH_2PO_4 , e a queda no pH é minimizada.

Quando uma base forte, como NaOH, é acrescentada ao sistema-tampão, o OH^- é tamponado pelo H_2PO_4^- formando quantidades adicionais de HPO_4^{2-} e H_2O .



Neste caso, uma base forte, NaOH, é trocada por uma base fraca, NaH_2PO_4 , causando um aumento discreto no pH.

O sistema-tampão do fosfato tem um pK de 6,8, valor próximo do pH normal de 7,4 nos líquidos corporais; isto permite que o sistema opere próximo de seu poder máximo de tamponamento. Entretanto, sua concentração no líquido extracelular é baixa, apenas cerca de 8% da concentração do tampão do bicarbonato. Assim, o poder total do sistema-tampão do fosfato no líquido extracelular é bem menor que o do sistema-tampão do bicarbonato.

Em contrapartida ao seu papel quase insignificante como tampão dos líquidos extracelulares, o tampão do fosfato é especialmente importante nos líquidos tubulares dos rins por duas razões: (1) o fosfato geralmente se torna muito concentrado nos túbulos, aumentando, assim, o poder de tamponamento do sistema fosfato, e (2) o líquido tubular geralmente tem um pH consideravelmente menor do que o líquido extracelular, fazendo com que a faixa operacional do tampão fique próxima do pK (6,8) do sistema.

O sistema-tampão do fosfato é também importante no tamponamento do líquido intracelular porque a concentração de fosfato nesse líquido é bem maior que no líquido extracelular. Além disso, o pH do líquido intracelular é menor que o do líquido extracelular, e, portanto, mais próximo do pK do sistema-tampão do fosfato comparado com o do líquido extracelular.

Proteínas: Importantes Tampões Intracelulares

As proteínas estão entre os tampões mais abundantes no corpo devido às suas concentrações elevadas, especialmente no interior das células.

O pH dessas células, embora ligeiramente mais baixo que o do líquido extracelular, altera-se, contudo, aproximadamente na proporção das alterações do pH extracelular. Há uma pequena quantidade de difusão de H^+ e HCO_3^- através da membrana celular, embora esses íons levem muitas horas para atingir o equilíbrio com o líquido extracelular, exceto pelo equilíbrio rápido que ocorre nas hemácias. O CO_2 , no entanto, pode difundir-se rapidamente através de todas as membranas celulares. *Esta difusão dos elementos do sistema-tampão do bicarbonato causa mudanças no pH do líquido intracelular quando há mudanças no pH extracelular.* Por esta razão, os sistemas-tampão do interior das células ajudam a prevenir mudanças no pH do líquido extracelular, mas podem levar horas para tornarem-se efetivos ao máximo.

Nas hemácias, a hemoglobina (Hb) é um tampão importante, como se segue:



Aproximadamente 60 a 70% do tamponamento químico total dos líquidos corporais se dá no interior das células, e grande parte resulta das proteínas intracelulares. Entretanto, exceto no caso das hemácias, a lentidão com que H^+ e HCO_3^- se movem através das membranas celulares muitas vezes retarda por muitas horas a capacidade máxima de as proteínas tamponarem anormalidades acidobásicas extracelulares.

Além das concentrações elevadas de proteínas nas células, um outro fator que contribui para seu poder de tamponamento é o fato de os pKs de muitos desses sistemas de proteínas serem bem próximos de 7,4.

Princípio Isoídrico: Todos os Tampões em uma Solução Comum Estão em Equilíbrio com a Mesma Concentração de Íons Hidrogênio

Estivemos discutindo sistemas-tampão como se eles operassem individualmente nos líquidos corporais. Entretanto, todos eles funcionam em conjunto, pois o H^+ é comum às reações de todos os sistemas. Portanto, sempre que houver uma mudança na concentração de H^+ no líquido extracelular, o equilíbrio de todos os sistemas-tampão muda ao mesmo tempo. Este fenômeno é denominado *princípio isoídrico* e é ilustrado pela seguinte fórmula:

$$\text{H}^+ = K_1 \times \frac{\text{HA}_1}{A_1} = K_2 \times \frac{\text{HA}_2}{A_2} = K_3 \times \frac{\text{HA}_3}{A_3}$$

K_1 , K_2 e K_3 são as constantes de dissociação dos três respectivos ácidos, HA_1 , HA_2 e HA_3 , e A_1 , A_2 e A_3 são as concentrações dos íons negativos livres que constituem as bases dos três sistemas-tampão.

A implicação desse princípio é que qualquer condição que altere o equilíbrio de um dos sistemas-tampão também altera o equilíbrio de todos os outros porque os sistemas-tampão na verdade tamponam uns aos outros ao trocar H^+ entre si.

Regulação Respiratória do Equilíbrio Ácido-Base

A segunda linha de defesa contra distúrbios acidobásicos é o controle da concentração de CO_2 no líquido extracelular pelos pulmões. Um aumento na ventilação elimina CO_2 do líquido extracelular que, por ação das massas, reduz a concentração de H^+ . Em contrapartida, a menor ventilação aumenta o CO_2 , também elevando a concentração de H^+ no líquido extracelular.

A Expiração Pulmonar de CO_2 Equilibra a Formação Metabólica de CO_2

O CO_2 é formado continuamente no corpo por processos metabólicos intracelulares. Depois de formado, difunde-se das células para os líquidos intersticiais e para o sangue,

e então o fluxo sanguíneo transporta-o para os pulmões, onde se difunde nos alvéolos e então é transferido para a atmosfera pela ventilação pulmonar. Cerca de 1,2 mol/L de CO_2 dissolvido é normalmente encontrado nos líquidos extracelulares, correspondendo a uma PCO_2 de 40 mmHg.

Se a taxa de formação metabólica de CO_2 aumenta, a PCO_2 do líquido extracelular também aumenta. Em contrapartida, uma taxa metabólica menor reduz a PCO_2 . Se a taxa de ventilação pulmonar aumenta, CO_2 é expelido pelos pulmões, e a PCO_2 no líquido extracelular diminui. Portanto, mudanças na ventilação pulmonar ou na taxa de formação de CO_2 pelos tecidos podem alterar a PCO_2 do líquido extracelular.

O Aumento da Ventilação Alveolar Diminui a Concentração de Íons Hidrogênio do Líquido Extracelular e Aumenta o pH

Se a formação metabólica de CO_2 permanece constante, o único fator que afeta a PCO_2 no líquido extracelular é a taxa de ventilação alveolar. Quanto maior a ventilação alveolar, menor a PCO_2 ; em contrapartida, quanto menor a taxa de ventilação alveolar, maior a PCO_2 . Conforme discutido anteriormente, quando a concentração de CO_2 aumenta, a concentração de H_2CO_3 e a concentração de H^+ também aumentam, diminuindo, assim o pH do líquido extracelular.

A Figura 30-2 mostra as mudanças aproximadas no pH sanguíneo causadas pelo aumento ou pela diminuição da taxa de ventilação alveolar. Observe que um aumento da ventilação alveolar para aproximadamente o dobro do normal aumenta o pH do líquido extracelular em cerca de 0,23. Se o pH dos líquidos corporais for de 7,40 com a ven-

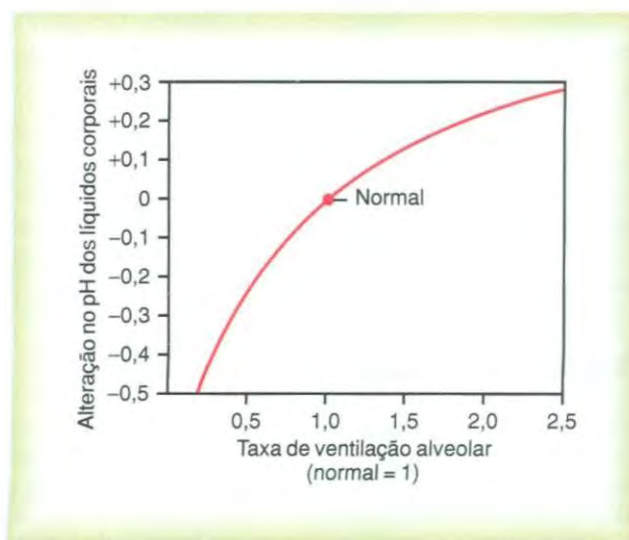


Figura 30-2

Alteração no pH do líquido extracelular causada por elevação ou queda da taxa de ventilação alveolar, expressa em vezes o normal.

tilação alveolar normal, dobrar a taxa de ventilação aumenta o pH para aproximadamente 7,63. Por outro lado, uma queda na ventilação alveolar para um quarto do normal reduz o pH em 0,45. Ou seja, se o pH for 7,4 a uma taxa de ventilação alveolar normal, reduzir a ventilação a um quarto do normal reduz o pH para 6,95. Como a taxa de ventilação alveolar pode mudar de maneira acentuada, de tão baixa quanto 0 a tão alta quanto 15 vezes o normal, pode-se entender facilmente o quanto o pH dos líquidos corporais pode ser alterado pelo sistema respiratório.

O Aumento da Concentração de Íon Hidrogênio Estimula a Ventilação Alveolar

Não só a taxa de ventilação alveolar influencia a concentração de H^+ ao alterar a PCO_2 dos líquidos corporais, como também a concentração de H^+ afeta a taxa de ventilação alveolar. Assim, a Figura 30-3 mostra que a taxa de ventilação alveolar aumenta para quatro a cinco vezes o normal quando o pH cai do valor normal de 7,4 para 7,0. Da mesma forma, quando o pH do plasma aumenta para valores acima de 7,4, isto causa uma queda na taxa de ventilação alveolar. Como se pode ver no gráfico, a mudança na taxa de ventilação por unidade de pH é bem maior em níveis de pH reduzidos (correspondendo à concentração elevada de H^+), comparada com níveis elevados de pH. A razão disso é que quando a taxa de ventilação alveolar diminui devido a um aumento no pH (menor concentração de H^+), a quantidade de oxigênio acrescentada ao sangue e a pressão parcial do oxigênio (PO_2) no sangue também caem, o que estimula a taxa de ventilação. Portanto, a compensação respiratória a um aumento do pH não é tão efetiva quanto a resposta a uma redução do pH.

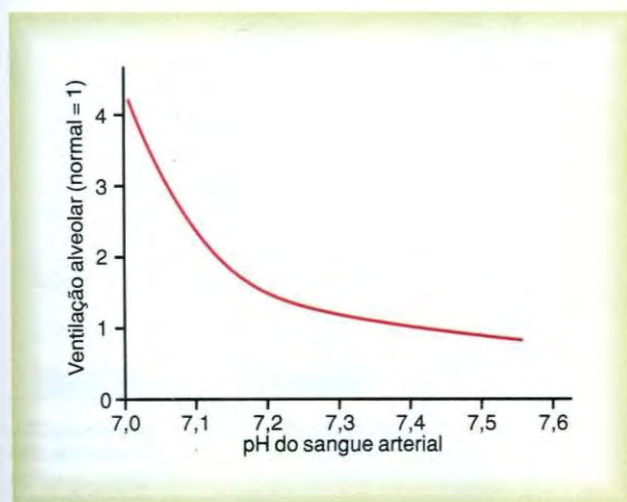
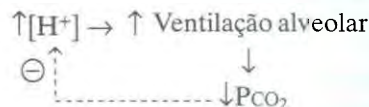


Figura 30-3

Efeito do pH sangüíneo sobre a taxa de ventilação alveolar.

Controle por Feedback da Concentração de Íon Hidrogênio pelo Sistema Respiratório. Como uma maior concentração de H^+ estimula a respiração, e já que o aumento da ventilação alveolar diminui a concentração de H^+ , o sistema respiratório age como um controlador por *feedback* negativo típico da concentração de H^+ .



Ou seja, sempre que a concentração de H^+ aumenta acima do normal, o sistema respiratório é estimulado e a ventilação alveolar aumenta, o que diminui a PCO_2 no líquido extracelular e reduz a concentração de H^+ de volta aos valores normais. Por outro lado, se a concentração de H^+ cai abaixo do normal, o centro respiratório é inibido, a ventilação alveolar diminui, e a concentração de H^+ aumenta de volta aos valores normais.

Eficiência do Controle Respiratório da Concentração de Íon Hidrogênio. O controle respiratório não retorna à concentração de H^+ perfeitamente de volta ao normal quando um transtorno fora do sistema respiratório altera o pH. Geralmente, o mecanismo respiratório de controle da concentração de H^+ tem uma eficácia entre 50 e 75%, correspondendo a um *ganho de feedback* de 1 a 3. Ou seja, se a concentração de H^+ aumentar subitamente pela adição de ácido no líquido extracelular e o pH cair de 7,4 para 7,0, o sistema respiratório pode retornar o pH a um valor em torno de 7,2 a 7,3. Esta resposta ocorre dentro de 3 a 12 minutos.

Capacidade de Tamponamento do Sistema Respiratório. A regulação respiratória do equilíbrio ácido-base é um tipo de sistema-tampão fisiológico porque é ativado rapidamente e evita que a concentração de H^+ se altere bastante até que a resposta mais lenta dos rins consiga eliminar o desequilíbrio. Em termos gerais, a capacidade total de tamponamento do sistema respiratório é uma a duas vezes maior que o poder de tamponamento de todos os outros tampões químicos do líquido extracelular combinados. Ou seja, uma a duas vezes mais ácido ou base podem ser normalmente tamponados por este mecanismo do que pelos tampões químicos.

O Comprometimento da Função Pulmonar Pode Causar Acidose Respiratória. Nós discutimos até agora o papel do mecanismo respiratório *normal* como um meio de tamponar alterações na concentração de H^+ . Entretanto, *anormalidades na respiração* podem causar também mudanças na concentração de H^+ . Por exemplo, um comprometimento da função pulmonar, como no enfisema grave, diminui a capacidade dos pulmões em eliminar CO_2 , causando um acúmulo de CO_2 no líquido extracelular e uma tendência à *acidose respiratória*. Além disso, a capacidade de responder à acidose metabólica está comprometida, pois as reduções compensatórias na PCO_2 , que normalmente ocorreriam por meio de um aumento na ventilação, estão prejudicadas. Nessas circunstâncias, os rins representam o único mecanismo fisiológico restante para fazer o pH retornar ao normal depois de já ter ocorrido o tamponamento químico inicial no líquido extracelular.

Controle Renal do Equilíbrio Ácido-Base

Os rins controlam o equilíbrio ácido-base ao excretar urina ácida ou básica. A excreção de urina ácida reduz a quantidade de ácido no líquido extracelular, enquanto a excreção de urina básica remove base do líquido extracelular.

O mecanismo global pelo qual os rins excretam urina ácida ou básica é o seguinte: grandes quantidades de HCO_3^- são filtradas continuamente nos túbulos, e se forem excretadas na urina, removem base do sangue. Ainda, grandes quantidades de H^+ são secretadas no lúmen tubular pelas células epiteliais tubulares, removendo, assim, ácido do sangue. Se for secretado mais H^+ do que HCO_3^- , haverá uma perda líquida de ácido do líquido extracelular. Por outro lado, se for filtrado mais HCO_3^- do que H^+ é secretado, haverá uma perda líquida de base.

Conforme discutido anteriormente, todos os dias, o corpo produz cerca de 80 miliequivalentes de ácidos não-voláteis, principalmente resultante do metabolismo das proteínas. Esses ácidos são chamados não-voláteis porque não são H_2CO_3 e, portanto, não podem ser eliminados pelos pulmões. O mecanismo primário que remove esses ácidos do corpo é a excreção renal. Os rins precisam ainda evitar a perda de bicarbonato na urina, uma tarefa quantitativamente mais importante do que a excreção de ácidos não-voláteis. Todos os dias, os rins filtram cerca de 4.320 miliequivalentes de bicarbonato ($180 \text{ L/dia} \times 24 \text{ mEq/L}$); sob condições normais, quase todo esse bicarbonato é reabsorvido dos túbulos, mantendo, portanto, o sistema-tampão primário do líquido extracelular.

Conforme discutiremos posteriormente, tanto a reabsorção de bicarbonato quanto a excreção de H^+ são realizadas através do processo de secreção de H^+ pelos túbulos. Como o HCO_3^- reage com um H^+ secretado para formar H_2CO_3 antes de ser reabsorvido, 4.320 miliequivalentes de H^+ precisa ser secretado a cada dia apenas para reabsorver o bicarbonato filtrado. Então, um adicional de 80 miliequivalentes de H^+ precisam ser secretados para eliminar do corpo os ácidos não-voláteis produzidos a

cada dia, resultando num total de 4.400 miliequivalentes de H^+ secretados no líquido tubular todos os dias.

Quando há uma redução na concentração de H^+ do líquido extracelular (alcalose), os rins não conseguem reabsorver todo o bicarbonato filtrado, aumentando, assim, a excreção de bicarbonato. Como o HCO_3^- normalmente tampona o hidrogênio no líquido extracelular, essa perda de bicarbonato significa o mesmo que acrescentar H^+ ao líquido extracelular. Desta forma, na alcalose, a remoção de HCO_3^- eleva a concentração de H^+ do líquido extracelular para os níveis normais.

Na acidose, os rins não excretam bicarbonato na urina, mas reabsorvem todo o bicarbonato filtrado e produzem novo bicarbonato, que é acrescentado de volta ao líquido extracelular. Isto reduz a concentração de H^+ do líquido extracelular para os níveis normais.

Assim, os rins regulam a concentração de H^+ do líquido extracelular através de três mecanismos fundamentais: (1) secreção de H^+ , (2) reabsorção de HCO_3^- filtrado e (3) produção de novo HCO_3^- . Todos esses processos são realizados através do mesmo mecanismo básico, conforme discutiremos nas próximas seções.

Secreção de Íons Hidrogênio e Reabsorção de Íons Bicarbonato pelos Túbulos Renais

A secreção de íons hidrogênio e a reabsorção de íons bicarbonato ocorrem praticamente em todas as partes dos túbulos, exceto nas porções finas descendentes e ascendentes da alça de Henle. A Figura 30-4 resume a reabsorção de bicarbonato pelo túbulo. Lembre-se que para cada bicarbonato reabsorvido, um H^+ precisa ser secretado.

Cerca de 80 a 90% da reabsorção de bicarbonato (e excreção de H^+) ocorre no túbulo proximal, e apenas uma pequena quantidade de bicarbonato flui para os túbulos distais e ductos coletores. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, outros 10% do bicarbonato filtrado são reabsorvidos, e o restante da reabsorção se dá no túbulo

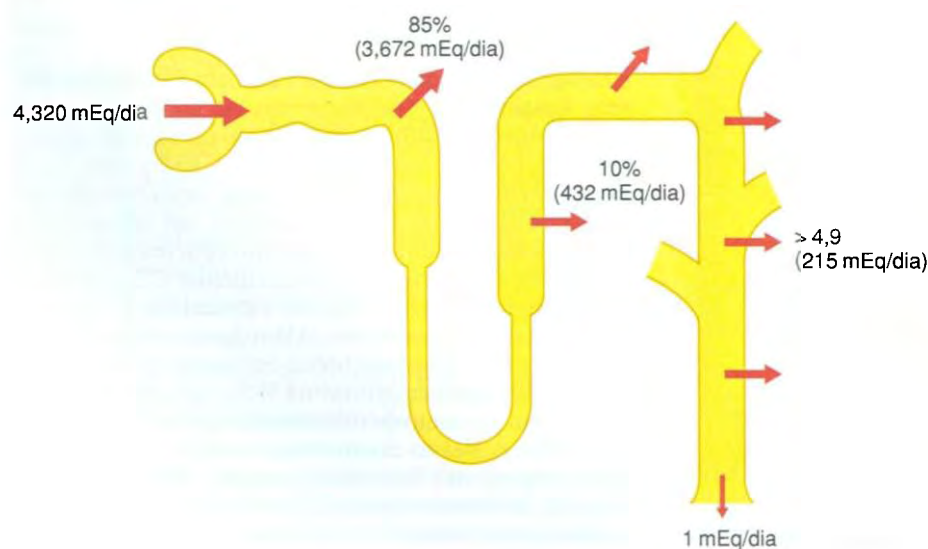


Figura 30-4

Reabsorção de bicarbonato em diferentes segmentos do túbulo renal. São mostradas as porcentagens da carga filtrada de bicarbonato absorvido pelos diversos segmentos tubulares, bem como o número de miliequivalentes reabsorvidos por dia sob condições normais.

distal e no ducto coletor. Conforme discutido anteriormente, o mecanismo pelo qual o bicarbonato é reabsorvido envolve a secreção tubular de H^+ , mas diferentes segmentos tubulares realizam essa atividade de maneiras diferentes.

Os Ions Hidrogênio São Secretados por Transporte Ativo Secundário nos Segmentos Tubulares Iniciais

As células epiteliais do túbulo proximal, do segmento espesso ascendente da alça Henle e do início do túbulo distal secretam H^+ no líquido tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio, conforme demonstrado na Figura 30-5. Esta secreção secundária ativa de H^+ é acoplada ao transporte de Na^+ para a célula pela proteína trocadora sódio-hidrogênio, e a energia para a secreção de H^+ contra um gradiente de concentração é derivada do gradiente de sódio dissipado durante o movimento de Na^+ para a célula, a favor do gradiente de concentração. Este gradiente é estabelecido pela bomba de trifosfato de adenosina (ATPase) sódio-potássio na membrana basolateral. Mais de 90% do bicarbonato são reabsorvidos dessa maneira, sendo necessária a secreção pelos túbulos de cerca de 3.900 miliequivalentes de H^+ a cada dia. Este mecanismo, entretanto, não estabelece uma concentração muito elevada de H^+ no líquido tubular; o líquido tubular torna-se muito ácido apenas a partir dos túbulos coletores e nos ductos coletores.

A Figura 30-5 mostra como o processo de secreção de H^+ realiza a reabsorção de bicarbonato. O processo secre-

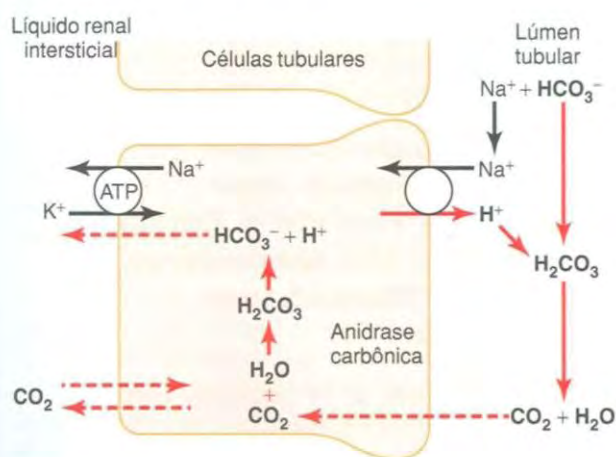


Figura 30-5

Mecanismos celulares de (1) secreção ativa de íons de hidrogênio nos túbulos renais; (2) reabsorção tubular de íons e bicarbonato por combinação com íons hidrogênio para formar ácido carbônico, que se dissocia formando dióxido de carbono e água; e (3) reabsorção do íon sódio em troca de íons hidrogênio secretados. Este padrão de secreção de íons hidrogênio ocorre no túbulo proximal, no segmento ascendente espesso da alça de Henle, e no início do túbulo distal.

tório começa quando o CO_2 se difunde para as células tubulares ou é formado pelo metabolismo das células epiteliais tubulares. Sob a ação da enzima *anidrase carbônica*, o CO_2 combina-se com H_2O para formar H_2CO_3 , que se dissocia em HCO_3^- e H^+ . O H^+ é secretado das células para o lúmen tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio. Ou seja, quando um Na^+ se move do lúmen do túbulo para o interior da célula, ele primeiro se combina com uma proteína carreadora no bordo luminal da membrana celular; ao mesmo tempo, um H^+ no interior das células combina-se com a proteína carreadora. O Na^+ move-se na célula a favor de um gradiente de concentração estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. A energia liberada pela dissipação de parte desse gradiente move o H^+ na direção oposta, do interior da célula para o lúmen tubular. Portanto, o gradiente de Na^+ através da membrana provê energia para o transporte do H^+ contragradiente.

O HCO_3^- gerado na célula (quando H_2CO_3 é dissociado em H^+ e HCO_3^-) então se move a favor do gradiente, através da membrana basolateral, para o líquido intersticial renal e para o sangue capilar peritubular. O resultado líquido é a reabsorção de um íon HCO_3^- para cada H^+ secretado.

Os Ions Bicarbonato Filtrados São Reabsorvidos pela Interação com Íons Hidrogênio nos Túbulos

Os íons bicarbonato não permeiam prontamente as membranas luminas das células tubulares renais; portanto, o HCO_3^- filtrado pelos glomérulos não pode ser reabsorvido diretamente. Em vez disso, o HCO_3^- é reabsorvido por um processo especial no qual primeiro se combina com H^+ para formar H_2CO_3 . Este acaba se convertendo em CO_2 e H_2O , conforme demonstrado na Figura 30-5.

Essa reabsorção de HCO_3^- é iniciada nos túbulos por uma reação entre o HCO_3^- filtrado nos glomérulos e o H^+ secretado pelas células tubulares. O H_2CO_3 formado então dissocia-se em CO_2 e H_2O . O CO_2 consegue se difundir facilmente pela membrana tubular; portanto, difunde-se instantaneamente para a célula tubular, onde se recombina com H_2O através da enzima anidrase carbônica, gerando uma nova molécula de H_2CO_3 dentro das células. Este H_2CO_3 , por sua vez, dissocia-se formando HCO_3^- e H^+ ; o HCO_3^- difunde-se então através da membrana basolateral para o líquido intersticial e é captado pelo sangue dos capilares peritubulares. O transporte de HCO_3^- pela membrana basolateral é facilitado por dois mecanismos: (1) co-transporte de $Na^+-HCO_3^-$ e (2) troca de Cl^- - HCO_3^- .

Assim, cada vez que um H^+ é formado nas células epiteliais tubulares, um HCO_3^- também é formado e liberado de volta ao sangue. O efeito líquido dessas reações é "reabsorção" de HCO_3^- dos túbulos, embora o HCO_3^- que de fato chega ao líquido intersticial não seja o mesmo filtrado nos túbulos. A reabsorção de HCO_3^- filtrado não resulta na secreção líquida de H^+ porque o H^+ secretado combina-se com o HCO_3^- filtrado e, portanto, não é excretado.

Os Íons Bicarbonato São “Titulados” com Íons Hidrogênio nos Túbulos. Sob condições normais, a taxa de secreção tubular de H^+ é de cerca de 4.400 mEq/L/dia e a taxa de filtração de HCO_3^- é de cerca de 4.320 mEq/L/dia. Assim, as quantidades desses dois íons que entram nos túbulos são quase iguais e combinam-se para formar CO_2 e H_2O . Portanto, diz-se que HCO_3^- e H^+ normalmente “se titulam” nos túbulos.

O processo de titulação não é bem exato, pois geralmente há um pequeno excesso de H^+ nos túbulos a ser excretado na urina. Esse excesso de H^+ pela urina (cerca de 80 mEq/L/dia) retira do corpo os ácidos não-voláteis produzidos pelo metabolismo. Conforme discutiremos posteriormente, grande parte do H^+ não é excretada como H^+ livre, mas sim em combinação com outros tampões urinários, especialmente fosfato e amônia.

Quando há um excesso de HCO_3^- em relação ao H^+ na urina, como ocorre na alcalose metabólica, o excesso de HCO_3^- que não pôde ser reabsorvido permanece, portanto, nos túbulos. Posteriormente, o excesso de HCO_3^- é excretado na urina, o que ajuda a corrigir a alcalose metabólica.

Na acidose, há um excesso de H^+ em relação a HCO_3^- , causando uma reabsorção completa de bicarbonato; o H^+ em excesso passa para a urina, onde é tamponado nos túbulos por fosfato e amônia e posteriormente é excretado como sal. Assim, o mecanismo básico pelo qual os rins corrigem a acidose ou a alcalose é a titulação incompleta de H^+ em relação a HCO_3^- , levando um outro a passar pela urina e ser removido do líquido extracelular.

Secreção Ativa Primária de Íons Hidrogênio nas Células Intercaladas do Final dos Túbulos Distais e Coletores

Iniciando-se no final dos túbulos distais e prosseguindo pelo restante do sistema tubular, o epitélio tubular secreta H^+ por *transporte ativo primário*. As características desse transporte são diferentes daquelas discutidas para os túbulos proximais, a alça de Henle e início dos túbulos distais.

O mecanismo de secreção ativa primária de H^+ é exibido na Figura 30-6. Ele ocorre na membrana luminal da célula tubular, onde H^+ é transportado diretamente por uma proteína específica, uma ATPase transportadora de hidrogênio. A energia necessária para bombear H^+ deriva da degradação de ATP em difosfato de adenosina.

A secreção ativa primária de H^+ ocorre em um tipo especial de células, denominadas *células intercaladas* do final do túbulo distal e nos túbulos coletores. A secreção de íons hidrogênio nessas células é feita em duas etapas: (1) o CO_2 dissolvido nessa célula combina-se com H_2O para formar H_2CO_3 , e (2) o H_2CO_3 então dissocia-se em HCO_3^- , que é reabsorvido para o sangue, mais H^+ , que é secretado para o lúmen tubular por meio do mecanismo da ATPase transportadora de hidrogênio. Para cada H^+ secretado, um HCO_3^- é reabsorvido, semelhante ao processo nos túbulos proximais. A principal diferença é que aqui o H^+ se move pela membrana luminal por uma bomba ativa de H^+ , em vez de por contratransporte, como ocorre nas partes proximais do néfron.

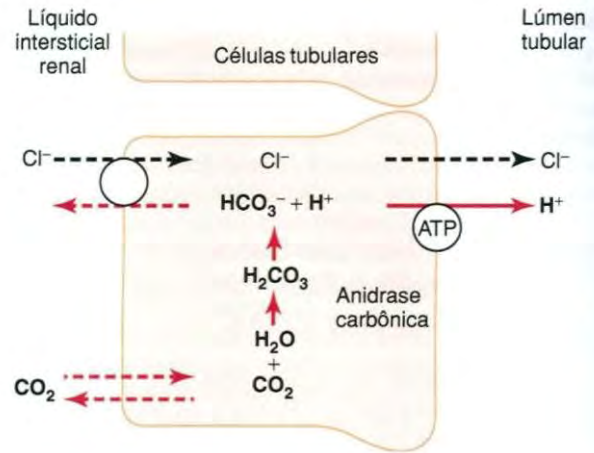


Figura 30-6

Secreção ativa primária de íons hidrogênio através da membrana luminal (apical) das células epiteliais intercaladas dos túbulos distais e coletores finais. Observe que um íon bicarbonato é absorvido para cada íon hidrogênio secretado, e um íon cloreto é passivamente secretado com o íon hidrogênio.

Muito embora a secreção de H^+ no túbulo distal posterior e nos túbulos coletores representem apenas 5% do total de H^+ secretado, este mecanismo é importante na formação de uma urina muito ácida. Nos túbulos proximais, a concentração de H^+ pode ser aumentada em apenas cerca de três a quatro vezes, e o pH do líquido tubular pode ser reduzido para apenas 6,7, embora grandes quantidades de H^+ sejam secretadas por este segmento do néfron. Entretanto, a concentração de H^+ pode ser aumentada em até 900 vezes pelos túbulos coletores. Isto diminui o pH do líquido tubular para cerca de 4,5, que é o limite mínimo do pH que pode ser atingido nos rins normais.

Combinação de Excesso de Íons Hidrogênio com Tampões de Fosfato e Amônia no Túbulo — Um Mecanismo para Gerar “Novos” Íons Bicarbonato

Quando a quantidade de H^+ secretado para o líquido tubular é maior que a quantidade de íons bicarbonato filtrados, apenas uma pequena parte do H^+ em excesso pode ser excretada sob a forma iônica (H^+) na urina. A razão disso é que o pH mínimo da urina é de cerca de 4,5, correspondendo a uma concentração de H^+ de $10^{-4,5}$ mEq/L, ou 0,03 mEq/L. Assim, para cada litro de urina formada, um máximo de apenas 0,03 miliequivalentes de H^+ pode ser excretado. Para excretar 80 miliequivalentes de ácido não-volátil formado pelo metabolismo todos os dias, cerca de 2.667 litros de urina teriam de ser excretados se todo o H^+ permanecesse livre na solução.

A excreção de grandes quantidades de H^+ (às vezes de até 500 mEq/dia) na urina é feita basicamente combinando-se o H^+ com tampões no líquido tubular. Os tampões mais importantes são o tampão de fosfato e o tampão de amônia. Existem outros sistemas-tampão fracos, como o do urato e o do citrato, mas são menos importantes.

Quando o H^+ é titulado no líquido tubular com HCO_3^- , isto resulta na reabsorção de um HCO_3^- para cada H^+ secretado, conforme discutido anteriormente. Mas quando há excesso de H^+ na urina, eles se combinam com outros tampões que não o HCO_3^- , resultando na geração de novos HCO_3^- que também podem entrar no sangue. Assim, quando há excesso de H^+ no líquido extracelular, os rins não só reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado, como também geram HCO_3^- , ajudando, assim, a reabastecer o HCO_3^- perdido do líquido extracelular na acidose. Nas próximas duas seções, discutiremos os mecanismos pelos quais os tampões de fosfato e de amônia contribuem para a geração de novo HCO_3^- .

O Sistema-Tampão de Fosfato Transporta o Excesso de Íons Hidrogênio para a Urina e Gera Novo Bicarbonato

O sistema-tampão de fosfato é composto de HPO_4^{2-} e $H_2PO_4^-$. Ambos tornam-se concentrados no líquido tubular devido à sua reabsorção relativamente deficiente e por causa da reabsorção de água do líquido tubular. Portanto, embora o fosfato não seja um tampão de líquido extracelular importante, é muito mais eficiente como um tampão no líquido tubular.

Um outro fator que faz do fosfato um tampão tubular importante é o fato de o pK desse sistema ser de cerca de 6,8. Sob condições normais, a urina é ligeiramente ácida, e o pH da urina fica próximo do pK do sistema-tampão de fosfato. Portanto, nos túbulos, o sistema-tampão de fosfato normalmente funciona na sua faixa de pH mais efetiva.

A Figura 30-7 mostra a sequência de eventos pelos quais o H^+ é excretado em combinação com o tampão de fosfato e o mecanismo pelo qual o novo bicarbonato é acrescentado ao sangue. O processo de secreção de H^+ nos túbulos é o mesmo descrito anteriormente. Enquanto houver excesso de HCO_3^- no líquido tubular, grande parte do H^+ secretado combina-se com HCO_3^- . Entretanto, quando todo o HCO_3^- tiver sido reabsorvido e não estiver mais disponível para combinar-se com H^+ , qualquer excesso de H^+ pode combinar-se com HPO_4^{2-} ou outros tampões tubulares. Depois que o H^+ se combina com HPO_4^{2-} para formar $H_2PO_4^-$, pode ser excretado como um sal de sódio (NaH_2PO_4), carreando o hidrogênio em excesso.

Existe uma diferença importante entre essa sequência de excreção de H^+ e aquela discutida anteriormente. Neste caso, o HCO_3^- que é gerado na célula tubular e entra no sangue peritubular representa um ganho líquido de HCO_3^- pelo sangue, em vez de simplesmente ser uma reposição de HCO_3^- filtrado. Portanto, sempre que um H^+ secretado no lúmen tubular se combina com um tampão diferente de HCO_3^- , o efeito líquido é a adição de um novo HCO_3^- ao sangue. Isto demonstra um dos mecanismos pelos quais os

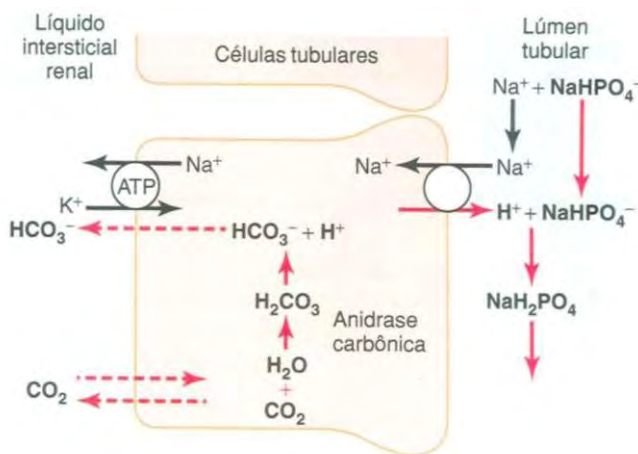


Figura 30-7

Tamponamento dos íons hidrogênio secretados pelo fosfato ($NaH_2PO_4^-$) filtrado. Observe que um novo íon bicarbonato vai para o sangue para cada $NaH_2PO_4^-$ que reage com um íon hidrogênio secretado.

rins são capazes de recompor as reservas de HCO_3^- do líquido extracelular.

Sob condições normais, grande parte do fosfato filtrado é reabsorvida e apenas cerca de 30 a 40 mEq/dia ficam disponíveis para tamponar H^+ . Portanto, grande parte do tamponamento do H^+ em excesso no líquido tubular durante a acidose se dá através do sistema-tampão de amônia.

Excreção de Íons Hidrogênio em Excesso e Geração de Novo Bicarbonato pelo Sistema-Tampão de Amônia

Um segundo sistema-tampão no líquido tubular, ainda mais importante em termos quantitativos do que o sistema-tampão de fosfato, é composto pela amônia (NH_3) e pelo íon amônio (NH_4^+). O íon amônio é sintetizado a partir da glutamina, que se origina basicamente do metabolismo de aminoácidos no fígado. A glutamina liberada para os rins é transportada pelas células epiteliais dos túbulos proximais, do segmento ascendente espesso da alça de Henle e dos túbulos distais (Fig. 30-8). Uma vez dentro da célula, cada molécula de glutamina é metabolizada em uma série de reações que, no final, formam dois NH_4^+ e dois HCO_3^- . O NH_4^+ é secretado no lúmen tubular por um mecanismo de contratransporte em troca de sódio, que é reabsorvido. O HCO_3^- é transportado através da membrana basolateral, em conjunto com o Na^+ reabsorvido, para o líquido intersticial, e é capturado pelos capilares peritubulares. Assim, para cada molécula de glutamina metabolizada no túbulos proximais, dois NH_4^+ são secretados na urina e dois HCO_3^- são reabsorvidos no sangue. O HCO_3^- gerado por este processo constitui um novo bicarbonato.

Nos túbulos coletores, a adição de NH_4^+ ao líquido tubular ocorre através de um mecanismo diferente (Fig. 30-9). Aqui, o H^+ é secretado pela membrana tubular para

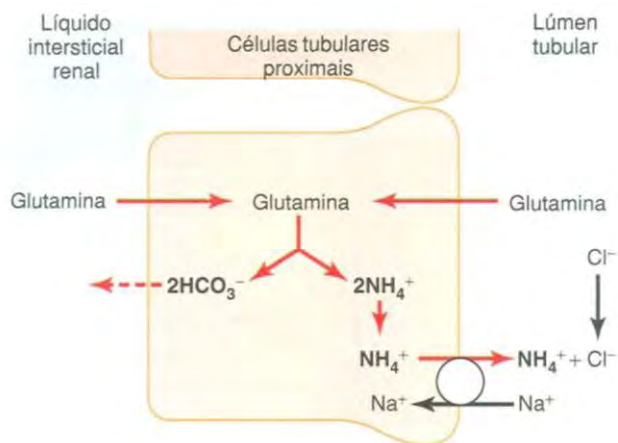


Figura 30-8

Produção e secreção do íon amônio (NH_4^+) pelas células tubulares proximais. A glutamina é metabolizada na célula, gerando NH_4^+ e bicarbonato. O NH_4^+ é secretado no lúmen por uma bomba de sódio- NH_4^+ . Para cada molécula de glutamina metabolizada, dois NH_4^+ são produzidos e secretados e dois HCO_3^- retornam para o sangue.

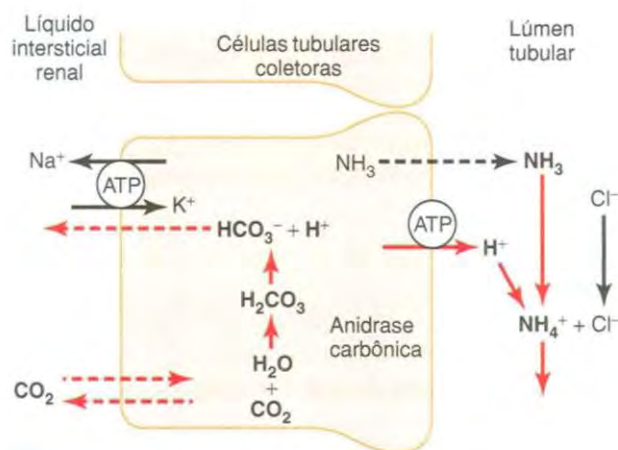


Figura 30-9

Tamponamento da secreção do íon hidrogênio por amônia (NH_3) nos túbulos coletores. A amônia difunde-se no lúmen tubular, onde reage com os íons hidrogênio secretados formando NH_4^+ , que é então excretado. Para cada NH_4^+ excretado, um novo HCO_3^- é formado nas células tubulares. O novo bicarbonato vai para o sangue.

o lúmen, onde se combina com NH_3 para formar NH_4^+ , que é então excretado. Os ductos coletores são permeáveis ao NH_3 , que consegue difundir-se facilmente para o lúmen tubular. Entretanto, a membrana luminal dessa parte dos túbulos é bem menos permeável ao NH_4^+ ; por conseguinte, uma vez o H^+ tenha reagido com NH_3 para formar NH_4^+ , o NH_4^+ fica no lúmen e é eliminado na urina. Para cada NH_4^+ excretado, um novo HCO_3^- é gerado e adicionado ao sangue.

A Acidose Crônica Aumenta a Excreção de NH_4^+ . Um dos aspectos mais importantes do sistema-tampão de amônio-amônia renal é estar sujeito ao controle fisiológico.

Um aumento na concentração de H^+ no líquido extracelular estimula o metabolismo renal da glutamina e, portanto, aumenta a formação de NH_4^+ e novo HCO_3^- para serem usados no tamponamento de H^+ ; uma queda na concentração de H^+ tem o efeito oposto.

Sob condições normais, a quantidade de H^+ eliminada pelo sistema-tampão de amônia é responsável por cerca de 50% do ácido excretado e 50% do novo HCO_3^- gerado pelos rins. Entretanto, na acidose crônica, a taxa de excreção de NH_4^+ pode aumentar para até 500 mEq/dia. Portanto, na acidose crônica, o mecanismo dominante pelo qual o ácido é eliminado é a excreção de NH_4^+ . Isto também proporciona um mecanismo importante para gerar novo bicarbonato durante a acidose crônica.

Quantificando a Excreção Ácido-Base Renal

Com base nos princípios discutidos anteriormente, podemos quantificar a excreção renal líquida de ácido ou a adição ou eliminação líquida de bicarbonato do sangue da seguinte maneira.

A excreção de bicarbonato é calculada como a taxa de fluxo de urina multiplicada pela concentração urinária de bicarbonato. Este número indica quão rapidamente os rins estão removendo HCO_3^- do sangue (que é o mesmo que acrescentar H^+ ao sangue). Na alcalose, a perda de HCO_3^- ajuda a retornar o pH do plasma ao normal.

A quantidade de novo bicarbonato acrescentada ao sangue em qualquer momento é igual à quantidade de H^+ secretada restante no lúmen tubular com os tampões urinários não-bicarbonato. Conforme discutido anteriormente, as fontes primárias de tampões urinários não-bicarbonato são NH_4^+ e fosfato. Portanto, a quantidade de HCO_3^- acrescentada ao sangue (e H^+ excretado por NH_4^+) é calculada medindo-se a excreção de NH_4^+ (a taxa de fluxo urinário multiplicada pela concentração de NH_4^+).

O restante do tampão não-bicarbonato e não- NH_4^+ excretado na urina é medido determinando-se o valor conhecido como *ácido titulável*. A quantidade de ácido titulável na urina é medida titulando-se a urina com uma base forte, como NaOH, a um pH de 7,4, o pH normal do plasma, e o pH do filtrado glomerular. Essa titulação inverte os eventos ocorridos no lúmen tubular quando o líquido tubular foi titulado pelo H^+ excretado. Portanto, o número de miliequivalentes de NaOH necessário para retornar o pH urinário a 7,4 é igual ao número de miliequivalentes de H^+ adicionado ao líquido tubular que se combinou com o fosfato e outros tampões orgânicos. A medida do ácido titulável não inclui H^+ em associação com NH_4^+ , porque o pK da reação amônio-amônia é 9,2, e a titulação com NaOH a um pH igual a 7,4 não remove H^+ de NH_4^+ .

Assim, a excreção líquida de ácido pelos rins pode ser avaliada como:

$$\text{Excreção líquida de ácido} = \text{Excreção de } \text{NH}_4^+ + \text{Ácido urinário titulável} - \text{Excreção de bicarbonato}$$

A razão de subtrairmos a excreção de bicarbonato é que a perda de HCO_3^- é igual à adição de H^+ ao sangue. Para manter o equilíbrio ácido-base, a excreção líquida de ácido deve ser igual à produção de ácido não-volátil no corpo. Na acidose, a excreção líquida de ácido aumenta bastante, principalmente por causa da excreção elevada de NH_4^+ , removendo, assim, ácido do sangue. A excreção líquida de ácido também é igual à taxa de adição de HCO_3^- no sangue. *Portanto, na acidose, há uma adição líquida de HCO_3^- de volta ao sangue enquanto mais NH_4^+ e ácido urinário titulável são excretados.*

Na alcalose, a excreção de ácido titulável e NH_4^+ cai a zero, enquanto a excreção de HCO_3^- aumenta. *Portanto, na alcalose, há uma excreção líquida negativa de ácido.* Isto significa que há uma perda líquida de HCO_3^- do sangue (que é o mesmo que acrescentar H^+ ao sangue) e que nenhum HCO_3^- é gerado pelos rins.

Regulação da Secreção Tubular Renal de Ions Hidrogênio

Conforme discutido anteriormente, a secreção de H^+ pelo epitélio tubular é necessária tanto para reabsorção de HCO_3^- como para a geração de novo HCO_3^- associado à formação de ácido titulável. Por conseguinte, a taxa de secreção de H^+ deve ser cuidadosamente regulada para que os rins realizem de maneira eficaz as suas funções na homeostase ácido-base. Sob condições normais, os túbulos renais devem secretar pelo menos H^+ o suficiente para reabsorver quase todo o HCO_3^- que é filtrado, e ainda H^+ o suficiente para ser excretado como ácido titulável ou NH_4^+ que efetivamente retira do líquido extracelular os ácidos não-voláteis produzidos todos os dias pelo metabolismo.

Na alcalose, a secreção tubular de H^+ deve estar reduzida o bastante para que haja uma reabsorção mínima de HCO_3^- , permitindo que os rins aumentem a excreção de HCO_3^- . Nestas condições, o ácido titulável e a amônia não são excretados porque não há H^+ disponível para combinar-se com tampões não-bicarbonato; portanto, não há novo HCO_3^- acrescentado à urina na alcalose. Durante a acidose, a secreção tubular de H^+ deve estar aumentada o suficiente para reabsorver todo o HCO_3^- filtrado e ainda restar H^+ o suficiente para excretar grandes quantidades de NH_4^+ e ácido titulável, contribuindo, assim, com grandes quantidades de novo HCO_3^- para o líquido extracelular total do corpo. *Os estímulos mais importantes para aumentar a secreção de H^+ pelos túbulos na acidose são (1) um aumento na PCO_2 do líquido extracelular e (2) um aumento na concentração de H^+ do líquido extracelular (diminuição do pH).*

As células tubulares respondem diretamente a um aumento na PCO_2 do sangue, como ocorre na acidose respiratória, com um aumento na taxa de secreção de H^+ da seguinte maneira: a PCO_2 elevada aumenta a PCO_2 das células tubulares, causando o aumento da formação de H^+ nessas células, o que, por sua vez, estimula a secreção de H^+ . O segundo fator que estimula a secreção de H^+ é um aumento na concentração de H^+ do líquido extracelular (diminuição do pH).

Um fator especial que pode aumentar a secreção de H^+ sob algumas condições fisiopatológicas é a secreção ex-

Tabela 30-2

Fatores que Aumentam ou Diminuem a Secreção de H^+ e a Reabsorção de HCO_3^- pelos Túbulos Renais

Aumentam a Secreção de H^+ e a Reabsorção de HCO_3^-	Diminuem a Secreção de H^+ e a Reabsorção de HCO_3^-
↑ PCO_2	↓ PCO_2
↑ H^+ , ↓ HCO_3^-	↓ H^+ , ↑ HCO_3^-
↓ Volume do líquido extracelular	↑ Volume do líquido extracelular
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
↑ Aldosterona	↓ Aldosterona
Hipocalcemia	Hipercalcemia

cessiva de aldosterona. A aldosterona estimula a secreção de H^+ pelas células intercaladas do ducto coletor. Por conseguinte, a hipersecreção de aldosterona, como ocorre na síndrome de Conn, pode causar secreção excessiva de H^+ no líquido tubular e, conseqüentemente, maiores quantidades de bicarbonato adicionado reabsorvido para o sangue. Pacientes com secreção excessiva de aldosterona geralmente desenvolvem alcalose.

As células tubulares geralmente respondem a uma queda na concentração de H^+ (alcalose) reduzindo a secreção de H^+ . A diminuição da secreção de H^+ resulta da redução da PCO_2 extracelular, como ocorre na alcalose respiratória, ou de uma queda na concentração de H^+ *per se*, como ocorre tanto na alcalose metabólica quanto na respiratória.

A Tabela 30-2 resume os principais fatores que influenciam a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- . Alguns deles não estão diretamente relacionados com a regulação do equilíbrio ácido-base. Por exemplo, a secreção de H^+ é conjugada com a reabsorção de Na^+ pelo trocador de Na^+-H^+ no túbulo proximal e no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Portanto, os fatores que estimulam a reabsorção de Na^+ , tais como a queda no volume de líquido extracelular, podem também aumentar secundariamente a secreção de H^+ .

A depleção do volume do líquido extracelular estimula a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e aumenta a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- através de múltiplos mecanismos, incluindo (1) aumento dos níveis de angiotensina II, que estimulam diretamente a atividade do trocador de Na^+-H^+ no túbulos renais, e (2) aumento dos níveis de aldosterona, que estimulam a secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos coletores corticais. Portanto, a depleção do volume do líquido extracelular tende a causar alcalose devido à excessiva secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- .

Mudanças na concentração plasmática de potássio podem também influenciar a secreção de H^+ , com hipocalcemia estimulando e hipercalcemia inibindo a secreção de H^+ no túbulo proximal. Uma queda na concentração plasmática de potássio tende a aumentar a concentração de H^+ nas células tubulares renais, o que, por sua vez, estimula a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- , e leva à alcalose. A hipercalcemia diminui a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- e tende a causar acidose.

Correção Renal da Acidose — Maior Excreção de Íons Hidrogênio e Adição de Íons Bicarbonato ao Líquido Extracelular

Agora que já descrevemos o mecanismo pelo qual os rins secretam H^+ e reabsorbem HCO_3^- , podemos explicar como os rins reajustam o pH do líquido extracelular quando há anormalidades.

Consultando a equação 8, a equação de Henderson-Hasselbalch, podemos ver que a acidose ocorre quando a proporção de HCO_3^- para CO_2 no líquido extracelular diminui, reduzindo, assim o pH. Se esta razão diminui devido a uma queda em HCO_3^- , a acidose é denominada *acidose metabólica*. Se o pH cai por causa de um aumento na PCO_2 , a acidose é denominada *acidose respiratória*.

A Acidose Diminui a Proporção de HCO_3^-/H^+ no Líquido Tubular Renal

Tanto a acidose respiratória quanto a metabólica causam uma diminuição na proporção de HCO_3^- para H^+ no líquido tubular renal. Como consequência, há um excesso de H^+ nos túbulos renais, causando reabsorção completa de HCO_3^- e ainda deixando H^+ disponível para combinar-se com os tampões NH_4^+ e HPO_4^{2-} na urina. Assim, na acidose, os rins reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado e contribuem para a formação de novo HCO_3^- através da formação de NH_4^+ e ácido titulável.

Na acidose metabólica, ocorre um excesso de H^+ em relação a HCO_3^- no líquido tubular basicamente devido à menor filtração de HCO_3^- . A diminuição da filtração de HCO_3^- é causada principalmente por uma queda na concentração de HCO_3^- do líquido extracelular.

Na acidose respiratória, o excesso de H^+ no líquido tubular deve-se principalmente ao aumento na PCO_2 do líquido extracelular, que estimula a secreção de H^+ .

Conforme discutido anteriormente, na acidose crônica, independente de ser metabólica ou respiratória, há um aumento na produção de NH_4^+ que contribui ainda mais para a excreção de H^+ e adição de novo HCO_3^- ao líquido extracelular. Com a acidose crônica grave, até 500 mEq/dia de H^+ podem ser excretados na urina, principalmente na forma de NH_4^+ ; isto, por sua vez, contribui com até 500 mEq/dia de novo HCO_3^- que é acrescentado ao sangue.

Desta forma, na acidose crônica, a secreção aumentada de H^+ pelos túbulos ajuda a eliminar o excesso de H^+ do corpo e aumenta a quantidade de HCO_3^- no líquido extracelular. Isto aumenta a porção de bicarbonato do sistema-tampão do bicarbonato que, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, aumenta o pH extracelular e contribui para a correção da acidose. Se a acidose for mediada metabolicamente, a compensação adicional pelos pulmões causa uma redução na PCO_2 , contribuindo adicionalmente para a correção da acidose.

A Tabela 30-3 resume as características associadas à acidose metabólica e respiratória, bem como da alcalose metabólica e respiratória, que serão discutidas na pró-

Tabela 30-3

Características dos Distúrbios Acidobásicos Primários

	pH	H^+	PCO_2	HCO_3^-
Normal	7,4	40 mEq/L	40 mmHg	24 mEq/L
Acidose respiratória	↓	↑	↑↑	↑
Alcalose respiratória	↑	↓	↓↓	↓
Acidose metabólica	↓	↑	↓	↓↓
Alcalose metabólica	↑	↓	↑	↑↑

O evento primário está indicado pelas setas duplas (↑↑ ou ↓↓). Observe que distúrbios acidobásicos respiratórios são iniciados por aumento ou diminuição na PCO_2 , enquanto distúrbios metabólicos são iniciados por aumento ou diminuição no HCO_3^- .

xima seção. Observe que na *acidose respiratória* há um aumento na concentração de H^+ (redução do pH) do líquido extracelular e um aumento da PCO_2 , a causa inicial da acidose. A *resposta compensatória* é um aumento do HCO_3^- no plasma causado pela adição de novo bicarbonato ao líquido extracelular pelos rins. O aumento no HCO_3^- compensa o aumento na PCO_2 , contribuindo, assim, para o retorno do pH plasmático ao normal.

Na *acidose metabólica*, também há um aumento na concentração de H^+ no líquido extracelular (diminuição do pH). Entretanto, neste caso, a anormalidade primária é uma diminuição do HCO_3^- plasmático. As *compensações primárias* incluem aumento na taxa de ventilação, que reduz a PCO_2 , e compensação renal, que, ao acrescentar novo bicarbonato ao líquido extracelular, contribui para minimizar a queda inicial na concentração de HCO_3^- extracelular.

Correção Renal da Alcalose — Diminuição da Secreção Tubular de Íons Hidrogênio e Aumento da Excreção de Íons Bicarbonato

As respostas compensatórias à alcalose são basicamente opostas às que ocorrem na acidose. Na alcalose, a proporção de HCO_3^- para CO_2 no líquido extracelular aumenta, causando uma elevação no pH (uma queda na concentração de H^+), conforme evidenciado na equação de Henderson-Hasselbalch.

A Alcalose Aumenta a Proporção de HCO_3^-/H^+ no Líquido Tubular Renal

Independente de a alcalose ser causada por anormalidades metabólicas ou respiratórias, ela ocorre por um aumento na proporção de HCO_3^- para H^+ no líquido tubular renal. O efeito resultante é um excesso de HCO_3^- que não pode ser reabsorvido dos túbulos e é, portanto, excretado na urina. Assim, na alcalose, HCO_3^- é removido do líquido extracelular por excreção renal, o que faz o mesmo efeito

de se acrescentar H^+ ao líquido extracelular. Isto contribui para o retorno da concentração de H^+ e do pH ao normal.

A Tabela 30-3 mostra as características gerais da alcalose respiratória e metabólica. Na *alcalose respiratória*, há uma queda na concentração de H^+ (aumento no pH) do líquido extracelular. *A causa da alcalose é uma diminuição da PCO_2 plasmática causada por hiperventilação.* A redução da P_{CO_2} gera uma queda na taxa de secreção de H^+ pelos túbulos renais. A diminuição da secreção de H^+ reduz a quantidade de H^+ no líquido tubular renal. Consequentemente, não há H^+ suficiente para reagir com todo o HCO_3^- filtrado. Por conseguinte, o HCO_3^- que não reage com H^+ não é reabsorvido e é excretado na urina, resultando em uma queda na concentração plasmática de HCO_3^- e correção da alcalose. *Portanto, a resposta compensatória a uma redução primária na P_{CO_2} na alcalose respiratória é uma redução na concentração plasmática de HCO_3^- , pela maior excreção de HCO_3^- .*

Na *alcalose metabólica*, há uma queda na concentração de H^+ (aumento do pH) plasmático. *A causa da alcalose metabólica, entretanto, é um aumento na concentração de HCO_3^- no líquido extracelular.* Isto é parcialmente compensado por uma redução na frequência respiratória, o que aumenta a PCO_2 e contribui para retornar o pH do líquido extracelular ao normal. Além disso, o aumento na concentração de HCO_3^- no líquido extracelular leva a um aumento na carga filtrada de HCO_3^- que, por sua vez, gera um excesso de HCO_3^- em relação ao H^+ secretado no líquido tubular renal. O excesso de HCO_3^- no líquido tubular não pode ser reabsorvido porque não há H^+ para reagir, e então é excretado na urina. *Na alcalose metabólica, as compensações primárias são diminuição da ventilação, o que aumenta a PCO_2 , e maior excreção renal de HCO_3^- , que contribui para compensar o aumento inicial na concentração de HCO_3^- no líquido extracelular.*

Causas Clínicas dos Distúrbios Acidobásicos

A Acidose Respiratória é Causada por Ventilação Diminuída e P_{CO_2} Aumentada

A partir da discussão anterior, fica claro que qualquer fator que diminua a taxa de ventilação pulmonar também aumenta a PCO_2 do líquido extracelular, causando um aumento na concentração de H_2CO_3 e H^+ , resultando, assim, em acidose. Quando a acidose é causada por uma anormalidade na respiração, é denominada *acidose respiratória*.

A acidose respiratória pode ser consequência de condições patológicas que comprometem os centros respiratórios ou que diminuem a capacidade de os pulmões eliminarem CO_2 . Por exemplo, danos ao centro respiratório na medula oblonga podem levar à acidose respiratória. Além disso, a obstrução das vias aéreas do trato respiratório, pneumonia, enfisema ou diminuição da área de superfície da membrana pulmonar, bem como qualquer fator que interfira na troca de gases entre o sangue e o ar alveolar, podem causar acidose respiratória.

Na acidose respiratória, as respostas compensatórias disponíveis são (1) os tampões dos líquidos corporais e (2) os rins, que necessitam de vários dias para compensar o distúrbio.

A Alcalose Respiratória é Causada por Ventilação Aumentada e P_{CO_2} Diminuída

A alcalose respiratória é causada por hiperventilação pulmonar. Raramente ela ocorre por uma condição fisiopatológica. Entretanto, uma psicose pode ocasionalmente causar hiperventilação até o ponto em que a pessoa se torna alcalótica.

Um tipo fisiológico de alcalose respiratória ocorre quando um indivíduo está a uma altitude elevada. O ar com oxigênio reduzido estimula a respiração, causando perda excessiva de CO_2 e desenvolvimento de alcalose respiratória branda. Mais uma vez, os principais mecanismos compensatórios são os tampões químicos dos líquidos corporais e a capacidade dos rins em aumentar a excreção de HCO_3^- .

A Acidose Metabólica Resulta de Menor Concentração de Bicarbonato no Líquido Extracelular

O termo *acidose metabólica* refere-se a todos os outros tipos de acidose além da causada por excesso de CO_2 nos líquidos corporais. A acidose metabólica pode ter origem em diversas causas gerais: (1) deficiência na excreção renal dos ácidos normalmente formados no corpo, (2) formação de quantidades excessivas de ácidos metabólicos no corpo, (3) adição de ácidos metabólicos ao corpo por ingestão ou infusão parenteral, e (4) perda de base dos líquidos corporais, que tem o mesmo efeito que acrescentar ácido aos líquidos corporais. Algumas condições específicas que causam acidose metabólica são as seguintes.

Acidose Tubular Renal. Este tipo de acidose resulta de um defeito na secreção renal de H^+ ou na reabsorção de HCO_3^- ou ambos. Esses distúrbios são geralmente de dois tipos: (1) comprometimento da reabsorção tubular renal de HCO_3^- , causando perda de HCO_3^- na urina, ou (2) incapacidade do mecanismo secretório de H^+ dos túbulos renais em estabelecer uma urina ácida normal, causando excreção de urina alcalina. Nesses casos, uma menor quantidade de ácido titulável e NH_4^+ é excretada, de maneira que há um acúmulo líquido de ácido nos líquidos corporais. Algumas causas de acidose tubular renal incluem insuficiência renal crônica, secreção insuficiente de aldosterona (doença de Addison) e diversos distúrbios adquiridos e hereditários que afetam a função tubular, como a síndrome de Fanconi.

Diarréia. A diarréia grave é provavelmente a causa mais frequente de acidose metabólica. *A causa dessa acidose é a perda de grandes quantidades de bicarbonato de sódio nas fezes.* As secreções gastrointestinais contêm normalmente grandes quantidades de bicarbonato, e a diarréia resulta na perda de HCO_3^- do corpo, efeito similar ao de perder grandes quantidades de bicarbonato na urina. Esta forma de acidose metabólica é particularmente grave e pode levar ao óbito, especialmente em crianças.

Vômito de Conteúdos Intestinais. O vômito de conteúdos gástricos por si só causa perda de ácido e uma tendência à

alcalose, já que as secreções estomacais são altamente ácidas. Entretanto, o vômito de grandes quantidades de conteúdos intestinais resulta em acidose metabólica da mesma maneira que a diarreia causa acidose.

Diabetes Melito. O diabetes melito é causado pela falta de secreção de insulina pelo pâncreas (diabetes tipo I) ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (diabetes tipo II). Nos dois casos, como o efeito da insulina não aparece a contento, os tecidos não terão glicose suficiente para o metabolismo. Em vez disso, triglicerídeos são separados em ácidos acetoacéticos, e estes são utilizados como fonte de energia pelas células no lugar da glicose. No diabetes melito grave, os níveis sanguíneos de ácido acetoacético podem aumentar muito, causando acidose metabólica grave. Em consequência da acidose, grandes quantidades de ácido são excretadas na urina, às vezes até 500 mmol/dia.

Ingestão de Ácidos. Raramente grandes quantidades de ácidos são ingeridas na alimentação normal. Entretanto, a acidose metabólica grave resulta ocasionalmente da ingestão de determinadas drogas ácidas. Algumas delas incluem acetilsalicílicos (aspirina) e metanol (que forma ácido fórmico ao ser metabolizado).

Insuficiência Renal Crônica. Quando a função renal decai marcadamente, há um acúmulo dos ânions de ácidos fracos nos líquidos corporais que não estão sendo excretados pelos rins. Além disso, a queda na taxa de filtração glomerular reduz a excreção de fosfatos e NH_4^+ , o que reduz a quantidade de bicarbonato que retornam aos líquidos corporais. Assim, a insuficiência renal crônica pode estar associada a acidose metabólica grave.

A Alcalose Metabólica é Causada pela Maior Concentração de Bicarbonato no Líquido Extracelular

Quando há excesso de retenção de HCO_3^- ou perda de H^+ do corpo, ocorre alcalose metabólica, que não é uma condição tão comum quanto a acidose metabólica, mas algumas de suas causas são descritas a seguir.

Administração de Diuréticos (Exceto os Inibidores da Anidrase Carbônica). Todos os diuréticos causam aumento do fluxo de líquido pelos túbulos, geralmente levando ao aumento do fluxo nos túbulos distais e coletores. Por conseguinte, há maior reabsorção de Na^+ dessas partes dos néfrons. Como a reabsorção de sódio aqui é acoplada à secreção de H^+ , a reabsorção mais intensa de sódio também leva a um aumento na secreção de H^+ e na reabsorção de bicarbonato. Essas mudanças levam ao desenvolvimento de alcalose, caracterizada por maior concentração de bicarbonato no líquido extracelular.

Excesso de Aldosterona. Quando grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelas glândulas adrenais, desenvolve-se alcalose metabólica branda. Conforme discutido anteriormente, a aldosterona promove reabsorção extensiva de Na^+ nos túbulos distais e coletores, estimulando também a secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos coletores. Esta maior secreção de H^+ leva a sua maior excreção pelos rins e, portanto, à alcalose metabólica.

Vômito de Conteúdos Gástricos. O vômito de conteúdos gástricos por si só, sem haver vômito de conteúdos gastrointestinais inferiores, causa perda de HCl secretado pela mucosa gástrica. Isso resulta em perda de ácido do líquido extracelular e desenvolvimento de alcalose metabólica. Este tipo de alcalose ocorre especialmente em recém-nascidos com obstrução pilórica causada por hipertrofia muscular do esfíncter pilórico.

Ingestão de Agentes Alcalinos. Uma causa comum de alcalose metabólica é a ingestão de agentes alcalinos, como bicarbonato de sódio, para o tratamento de gastrite ou úlcera péptica.

Tratamento da Acidose ou da Alcalose

O melhor tratamento para acidose ou alcalose é corrigir a condição que causou a anormalidade. Trata-se de algo muitas vezes difícil, especialmente em doenças crônicas que causam comprometimento da função pulmonar ou insuficiência renal. Nessas circunstâncias, diversos agentes podem ser usados para neutralizar o excesso de ácido ou base no líquido extracelular.

Para neutralizar o excesso de ácido, grandes quantidades de *bicarbonato de sódio* podem ser ingeridas. O bicarbonato de sódio é absorvido do trato gastrointestinal para o sangue e aumenta a fração de bicarbonato do sistema-tampão do bicarbonato, aumentando o pH. O bicarbonato de sódio pode ainda ser administrado por via intravenosa, mas, devido aos efeitos fisiológicos potencialmente perigosos desse tratamento, outras substâncias geralmente são usadas em seu lugar, como p.ex. o *lactato de sódio* e o *gluconato de sódio*. As porções lactato e gluconato das moléculas são metabolizadas no corpo, deixando o sódio no líquido extracelular na forma de bicarbonato de sódio e, assim, aumentando o pH.

Para o tratamento da alcalose, pode-se administrar *cloreto de amônio* via oral. Quando o cloreto de amônio é absorvido no sangue, a porção amônia é convertida pelo fígado em uréia. Essa reação libera HCl , que prontamente reage com os tampões dos líquidos corporais, alterando a concentração de H^+ na direção ácida (diminuição do pH). O cloreto de amônio pode ser administrado por via intravenosa, mas o NH_4^+ é altamente tóxico, tornando esse procedimento perigoso. Uma outra substância usada ocasionalmente é o *monocloridrato de lisina*.

Medidas Clínicas de Análise dos Distúrbios Acidobásicos

A terapia apropriada dos distúrbios acidobásicos requer o diagnóstico adequado. Os distúrbios acidobásicos simples descritos anteriormente podem ser diagnosticados pela análise de três medidas a partir de uma amostra do sangue arterial: pH, concentração plasmática de bicarbonato e PCO_2 .

O diagnóstico dos distúrbios acidobásicos simples envolve várias etapas, conforme demonstrado na Figura 30-10. Examinando-se o pH, é possível determinar se o distúrbio é acidose ou alcalose. Um pH inferior a 7,4 indica acidose, enquanto um pH acima de 7,4 indica alcalose.

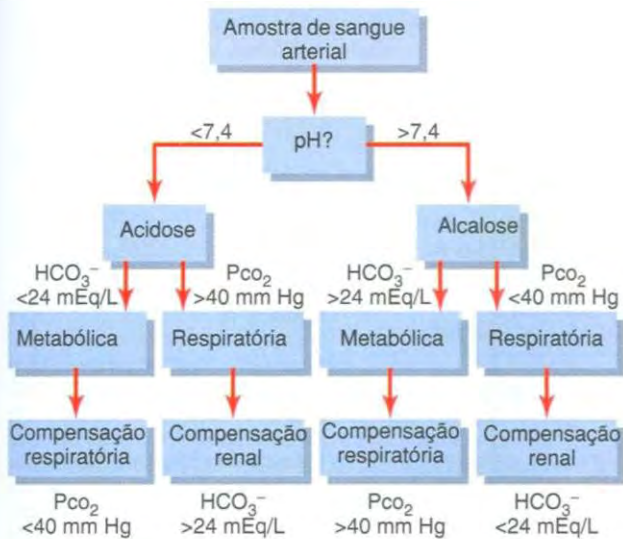


Figura 30-10

Análise de distúrbios acidobásicos simples. Se as respostas compensatórias forem muito diferentes das mostradas na parte inferior da figura, deve-se suspeitar de um distúrbio acidobásico misto.

A segunda etapa é examinar a PCO_2 e a concentração plasmática de HCO_3^- . O valor normal da PCO_2 é cerca de 40 mmHg, e de HCO_3^- , é 24 mEq/L. Se o distúrbio tiver sido caracterizado como acidose e a PCO_2 plasmática estiver elevada, deve haver um componente respiratório na acidose. Após a compensação renal, a concentração plasmática de HCO_3^- na acidose respiratória tenderia a aumentar para valores acima do normal. *Portanto, os valores esperados de uma acidose respiratória simples seriam pH plasmático reduzido, PCO_2 elevada e maior concentração plasmática de HCO_3^- após a compensação renal parcial.*

Na acidose metabólica, há também uma redução do pH plasmático. Entretanto, com a acidose metabólica, a anormalidade primária é uma queda na concentração plasmática de HCO_3^- . Portanto, se um pH baixo estiver associado a uma concentração reduzida de HCO_3^- , deve haver um componente metabólico na acidose. Na acidose metabólica simples, a PCO_2 está reduzida devido à compensação respiratória parcial, em contraste com a acidose respiratória, na qual a PCO_2 se encontra elevada. *Assim, na acidose metabólica simples, a expectativa seria encontrarmos um pH baixo, uma concentração plasmática de HCO_3^- baixa e uma redução na PCO_2 após a compensação respiratória parcial.*

Os procedimentos para categorizar os tipos de alcalose envolvem as mesmas etapas básicas. Primeiro, alcalose implica que há um aumento no pH plasmático. Se o aumento no pH estiver associado a uma queda da PCO_2 , deve haver um componente respiratório na alcalose. Se o aumento no pH estiver associado a uma maior HCO_3^- , deve haver um componente metabólico na alcalose. *Portanto, na alcalose respiratória simples, a expectativa seria encontrarmos pH elevado, PCO_2 reduzida e menor concentração plasmática de HCO_3^- . Na alcalose metabólica simples, a expectativa seria encontrarmos pH elevado, maior concentração plasmática de HCO_3^- e PCO_2 elevada.*

Distúrbios Acidobásicos Complexos e Uso de Nomograma Acidobásico para o Diagnóstico

Em alguns casos, os distúrbios acidobásicos não são acompanhados por respostas compensatórias apropriadas. Quando isso ocorre, a anormalidade é considerada como um *distúrbio acidobásico misto*. Isto significa que há duas ou mais causas subjacentes para o distúrbio acidobásico. Por exemplo, um paciente com pH plasmático baixo seria categorizado como acidótico. Se o distúrbio for mediado metabolicamente, seria também acompanhado por uma concentração plasmática de HCO_3^- baixa e, após a compensação respiratória apropriada, uma PCO_2 baixa. Entretanto, se o pH plasmático baixo e a concentração de HCO_3^- baixa estiverem associados a uma PCO_2 elevada, suspeitaríamos de um componente respiratório na acidose, bem como um componente metabólico. Portanto, esse distúrbio seria categorizado como uma acidose mista. Isto poderia ocorrer, p.ex., em um paciente acometido por perda aguda de HCO_3^- do trato gastrointestinal devido a diarreia (acidose metabólica) e enfisema (acidose respiratória).

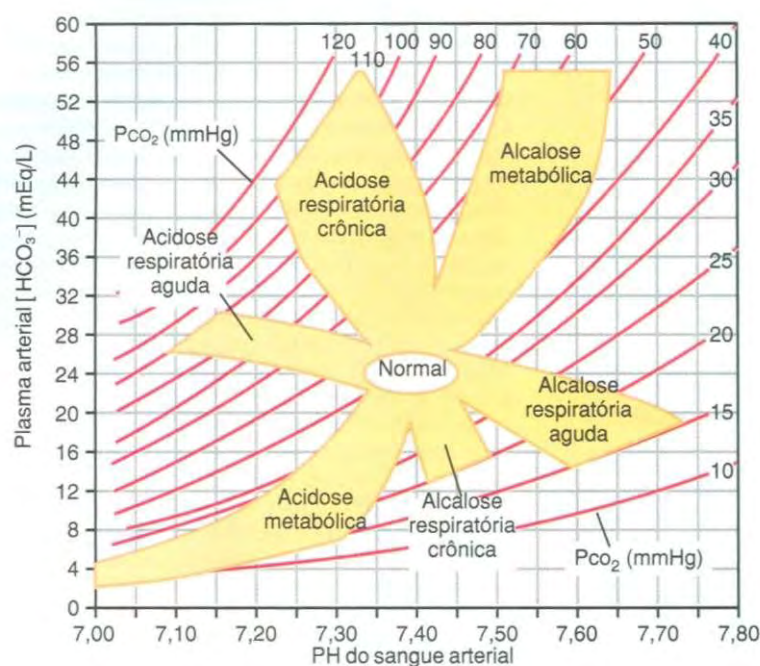
Uma maneira conveniente de diagnosticar distúrbios acidobásicos é o uso de um nomograma ácido-base, conforme ilustrado na Figura 30-11. Esse diagrama pode ser usado para determinar o tipo de acidose ou alcalose, bem como a sua gravidade. Nesse diagrama acidobásico, os valores de pH, da concentração de HCO_3^- e da PCO_2 se cruzam de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch. O círculo central aberto mostra os valores normais e os desvios na faixa que ainda podem ser considerados normais. As áreas sombreadas do diagrama mostram os limites de confiança de 95% das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples.

Ao usar esse diagrama, deve-se assumir que houve tempo suficiente para haver uma resposta compensatória completa, cerca de 6 a 12 horas para a compensação ventilatória nos distúrbios metabólicos primários e três a cinco dias para compensações metabólicas nos distúrbios respiratórios primários. Se um valor estiver dentro da área sombreada, isto sugere que há um distúrbio acidobásico simples. Por outro lado, se os valores de pH, bicarbonato ou PCO_2 estiverem fora da área sombreada, isto sugere que pode haver um distúrbio acidobásico misto.

É importante levar em conta que um valor de ácido-base dentro da área sombreada *nem sempre* significa que há um distúrbio acidobásico simples. Considerando-se tal reserva, os diagramas acidobásicos podem ser usados como uma maneira rápida de determinar o tipo específico e a gravidade de um distúrbio acidobásico.

Por exemplo, assumindo-se que o plasma arterial de um paciente gera os seguintes valores: pH 7,30, concentração plasmática de HCO_3^- 12,0 mEq/L, e PCO_2 plasmática 25 mmHg, poderíamos olhar no diagrama e ver que isto representa uma acidose metabólica simples, com compensação respiratória apropriada que reduz a PCO_2 do seu limite normal de 40 mmHg para 25 mmHg.

Um outro exemplo seria de um paciente com os seguintes valores: pH 7,15, concentração plasmática de HCO_3^- 7 mEq/L, e PCO_2 plasmática 50 mmHg. Neste exemplo, o paciente encontra-se em acidose, e parece haver um componente metabólico porque a concentração plasmática de HCO_3^- está inferior ao valor normal de 24 mEq/L. Entretanto, a compensação respiratória que normalmente reduziria a PCO_2 está ausente, e a PCO_2 encontra-se um pouco acima do valor normal de 40 mmHg. Tais eventos são compatíveis com um distúrbio acidobásico

**Figura 30-11**

Nomograma ácido-base mostrando os valores de pH do sangue arterial, concentração de HCO_3^- arterial plasmático e PCO_2 . O círculo central aberto mostra os limites aproximados do estado ácido-base em indivíduos normais. As áreas sombreadas no nomograma mostram os limites aproximados das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples. No caso de valores fora das áreas sombreadas, deve-se suspeitar de distúrbio ácido-básico misto. (Adaptada de Cogan MG, Rector FC Jr; Acid-Base Disorders in the Kidney, 3ª ed. Filadélfia: WB Saunders, 1986.)

misto, consistindo em acidose metabólica e um componente respiratório.

O diagrama acidobásico serve como uma maneira rápida de avaliar o tipo e a gravidade de distúrbios que podem estar contribuindo para um pH, uma PCO_2 e uma concentração plasmática de HCO_3^- anormais. Em âmbito clínico, a história do paciente e outros achados físicos também proporcionariam pistas importantes das causas e do tratamento dos distúrbios acidobásicos.

O Uso do Hiato Aniônico (*Anion Gap*) para Diagnosticar Distúrbios Acidobásicos

As concentrações de ânions e cátions no plasma devem ser iguais para manter a neutralidade elétrica. Portanto, não há nenhum “hiato aniônico” real no plasma. Entretanto, somente alguns cátions e ânions são medidos como rotina no laboratório clínico. O cátion normalmente medido é o Na^+ , e os ânions geralmente são Cl^- e HCO_3^- . O “hiato aniônico” (que é apenas um conceito diagnóstico) é a diferença entre ânions não medidos e cátions não medidos, e é estimado como:

$$\begin{aligned}\text{Hiato aniônico plasmático} &= [\text{Na}^+] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Cl}^-] \\ &= 144 - 24 - 108 = 10 \text{ mEq/L}\end{aligned}$$

O hiato aniônico aumentará se os ânions não medidos aumentarem ou se os cátions não medidos caírem. Os cátions não medidos mais importantes incluem cálcio, magnésio e potássio, e os ânions não medidos mais importantes incluem albumina, fosfato, sulfato e outros ânions orgânicos. Geralmente, os ânions não medidos excedem os cátions não medidos, e o hiato aniônico vai de 8 a 16 mEq/L.

Tabela 30-4

Acidose Metabólica Associada a Hiato Aniônico Plasmático Normal ou Elevado

Hiato Aniônico Elevado (Normocloremia)	Hiato Aniônico Normal (Hiperclorêmia)
Diabetes melito (cetoacidose)	Diarréia
Acidose láctica	Acidose tubular renal
Insuficiência renal crônica	Inibidores da anidrase carbônica
Envenenamento por aspirina (ácido acetilsalicílico)	Doença de Addison
Envenenamento por metanol	
Envenenamento por etilenoglicol	
Inanição	

O hiato aniônico plasmático é usado principalmente para diagnosticar diferentes causas de acidose metabólica. Na acidose metabólica, o HCO_3^- é reduzido. Se a concentração plasmática de sódio permanecer inalterada, a concentração de ânions (seja Cl^- ou um ânion não medido) deve aumentar para manter a eletroneutralidade. Se o Cl^- plasmático aumentar em proporção à queda de HCO_3^- no plasma, o hiato aniônico permanecerá normal, o que geralmente é chamado de *acidose metabólica hiperclorêmica*.

Se a queda no HCO_3^- plasmático não estiver acompanhada de um aumento no Cl^- , deve haver níveis elevados de ânions não medidos e, portanto, um aumento no hiato aniônico calculado. A acidose metabólica causada por excesso de ácidos não-voláteis (além do HCl), como o ácido láctico ou cetoácidos, está associada a um aumento no hiato aniônico plasmático porque a queda no HCO_3^- não é acompanhada por um aumento igual no Cl^- . Alguns exemplos de acidose metabólica associada a um hiato aniônico

normal ou elevado estão demonstrados na Tabela 30-4. Ao se calcular o hiato aniônico, podem-se delimitar algumas das causas potenciais da acidose metabólica.

Referências

- Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM (ed): *The Kidney*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 455-519.
- Capasso G, Unwin R, Rizzo M, et al: Bicarbonate transport along the loop of Henle: molecular mechanisms and regulation. *J Nephrol* 15(Suppl 5):S88, 2002.
- Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways. *Physiol Rev* 83:475, 2003.
- Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 2015-2054.
- Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop. *Ann Rev Physiol* 56:623, 1994.
- Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.
- Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 13:2178, 2002.
- Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. *N Engl J Med* 347:43, 2002.
- Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F811, 2003.
- Madias NE, Adroque HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. *Nephron Physiol* 93:61, 2003.
- Wagner CA, Geibel JP: Acid-base transport in the collecting duct. *J Nephrol* 15(Suppl 5):S112, 2002.
- Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 2055-2072.
- White NH: Management of diabetic ketoacidosis. *Rev Endocr Metab Disord* 4:343, 2003.

Doenças Renais e Diuréticos



Diuréticos e seus Mecanismos de Ação

Diurético é uma substância que aumenta a taxa do débito e volume urinário, conforme o nome sugere. A maioria dos diuréticos também aumenta a excreção urinária de solutos, em especial de sódio e cloreto. Na verdade, a maioria dos diuréticos usados na clínica atua diminuindo a taxa da reabsorção de sódio pelos túbulos, causando natriurese (maior débito de sódio), o que, por sua vez, causa diurese (maior débito de água). Ou seja, na maioria dos casos, o maior débito de água ocorre secundariamente à inibição da reabsorção tubular de sódio, já que o sódio remanescente nos túbulos age de forma osmótica, diminuindo a reabsorção de água. Na medida em que a reabsorção tubular renal de muitos solutos, como potássio, cloreto, magnésio e cálcio, também é influenciada de modo secundário pela reabsorção de sódio, muitos diuréticos aumentam também o débito renal desses solutos.

O uso clínico mais comum dos diuréticos é para reduzir o volume de líquido extracelular, especialmente em doenças associadas a edema e hipertensão. Como discutido no Capítulo 25, a perda de sódio pelo corpo diminui principalmente o volume do líquido extracelular; portanto, os diuréticos são administrados, com mais frequência, nas condições clínicas nas quais o volume do líquido extracelular esteja elevado.

Alguns diuréticos podem aumentar o débito urinário por mais de 20 vezes poucos minutos depois de terem sido administrados. Entretanto, o efeito da maioria dos diuréticos sobre o débito renal de sal e água diminui em poucos dias (Fig. 31-1), devido à ativação de outros mecanismos compensatórios desencadeados pela redução do volume de líquido extracelular. Por exemplo, a diminuição do volume do líquido extracelular reduz, com frequência, a pressão arterial e a taxa de filtração glomerular (TFG) e aumenta a secreção de renina e a formação de angiotensina II; todas essas respostas, em conjunto, sobrepujam eventualmente os efeitos crônicos do diurético sobre o débito urinário. Assim, no estado estável, o débito urinário iguala-se à ingestão, mas só depois de terem ocorrido reduções na pressão arterial e no volume de líquido extracelular, aliviando a hipertensão ou o edema que levaram ao uso de diuréticos no primeiro momento.

Os diversos diuréticos disponíveis para uso clínico apresentam diferentes mecanismos de ação e, assim, inibem a reabsorção tubular em locais diferentes, ao longo do néfron renal. As classes gerais de diuréticos e seus mecanismos de ação estão listados na Tabela 31-1.

Os Diuréticos Osmóticos Diminuem a Reabsorção de Água por Aumentarem a Pressão Osmótica do Líquido Tubular

A injeção, na corrente sangüínea, de substâncias que não são facilmente reabsorvidas pelos túbulos renais, como uréia, manitol e sacarose, produz aumento acentuado da concentração de moléculas osmoticamente ativas nos túbulos. A pressão osmótica desses solutos, então, reduz por muito a reabsorção de água, eliminando grande quantidade de líquido tubular para a urina.

Grandes volumes de urina são também formados em determinadas doenças associadas ao excesso de solutos que não conseguem ser reabsorvidos do líquido tubular. Por exemplo, quando a concentração sangüínea de glicose aumenta muito no diabetes melito, a maior carga filtrada de glicose nos túbulos excede sua capacidade de reabsorver glicose (*i. e.*, excede seu *transporte máximo* de glicose). Acima da concentração plasmática de glicose de cerca de 250 mg/dL, pouca glicose extra é reabsorvida pelos túbulos; em vez disso, o excesso de glicose permanece nos túbulos, agindo como diurético.

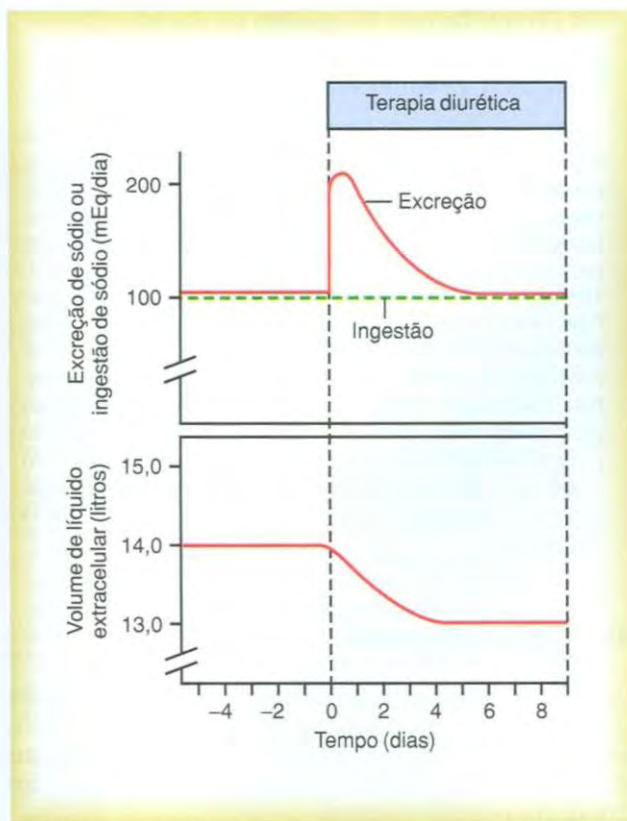


Figura 31-1

Excreção de sódio e volume de líquido extracelular durante a administração de diuréticos. O aumento imediato da excreção de sódio é acompanhado por diminuição no volume de líquido extracelular. Se a ingestão de sódio se mantiver constante, mecanismos compensatórios igualarão, por fim, a excreção de sódio à sua ingestão, reestabelecendo assim o equilíbrio de sódio.

tico osmótico e causando rápida perda de líquido na urina. Em pacientes com diabetes melito, o alto débito urinário é compensado pelo alto nível de ingestão de líquido, devido à ativação do mecanismo da sede.

Diuréticos da “Alça” Reduzem a Reabsorção Ativa de Sódio-Cloreto-Potássio na Alça Ascendente Espessa de Henle

Furosemida, ácido etacrínico e bumetanida são diuréticos potentes que diminuem a reabsorção ativa no segmento ascendente espesso da alça de Henle ao bloquearem o co-transportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio, localizado na membrana luminal das células epiteliais. Esses diuréticos estão entre os mais potentes usados clinicamente.

Ao bloquear o co-transporte ativo de sódio-cloreto-potássio na membrana luminal da alça de Henle, os diuréticos de alça aumentam o débito urinário de sódio, cloreto e potássio e de outros eletrólitos, bem como de água, por duas razões: (1) eles aumentam muito as quantidades de solutos liberados para as partes distais dos néfrons, que atuam como agentes osmóticos, evitando a reabsorção de água; e (2) eles interrompem o sistema multiplicador por contracorrente, ao diminuir a absorção de íons da alça de Henle para o interstício medular, diminuindo assim a osmolaridade do líquido intersticial medular. Devido a esse efeito, os diuréticos de alça comprometem a capacidade dos rins de concentrar ou diluir a urina. A diluição urinária é comprometida porque a inibição da reabsorção de sódio e de cloreto, na alça de Henle, faz com que mais desses íons sejam excretados junto com a maior excreção de água. A concentração urinária é afetada porque a concentração desses íons no líquido intersticial da medula renal, e, portanto, a osmolaridade da medula renal, é reduzida. Conseqüentemente, a reabsorção de líquido pelos ductos coletores é diminuída, de modo que a capacidade de concentração máxima dos rins fica também bastante reduzida. Além disso, a menor osmolaridade do líquido intersticial da medula renal diminui a absorção de água pela alça descendente de Henle. Devido a esses múltiplos efeitos, 20% a 30% do filtrado glomerular pode ser lançado na urina, produzindo, em condições agudas, débito

Tabela 31-1

Classes de Diuréticos, seus Mecanismos de Ação e Locais Tubulares de Ação

Classe de Diurético	Mecanismo de Ação	Local Tubular de Ação
Diuréticos osmóticos (manitol)	Inibem a reabsorção de água e soluto por aumentarem a osmolaridade do líquido tubular	Principalmente os túbulos proximais
Diuréticos de alça (furosemida, bumetanida)	Inibem o co-transporte de Na^+ - K^+ - Cl^- na membrana luminal	Alça ascendente espessa de Henle
Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona)	Inibem o co-transporte de Na^+ - Cl^- na membrana luminal	Túbulos distais iniciais
Inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida)	Inibem a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- , o que reduz a reabsorção de Na^+	Túbulos proximais
Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Inibem a ação da aldosterona no receptor tubular, diminuem a reabsorção de Na^+ e diminuem a secreção de K^+	Túbulos coletores
Bloqueadores do canal de sódio (triantereno, amilorida)	Bloqueiam a entrada de Na^+ nos canais de Na^+ da membrana luminal, diminuem a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+	Túbulos coletores

urinário de até 25 vezes acima do normal, durante pelo menos alguns minutos.

Os Diuréticos Tiazídicos Inibem a Reabsorção de Sódio-Cloreto no Túbulo Distal Inicial

Os derivados tiazídicos, como a clorotiazida, atuam basicamente nos túbulos distais iniciais, bloqueando o co-transportador de sódio-cloreto na membrana luminal das células tubulares. Sob condições favoráveis, esses agentes fazem com que 5% a 10% do filtrado glomerular passe para a urina. Essa é a mesma quantidade de sódio que é normalmente reabsorvida pelos túbulos distais.

Os Inibidores da Anidrase Carbônica Bloqueiam a Reabsorção de Sódio-Bicarbonato nos Túbulos Proximais

A *acetazolamida* inibe a enzima *anidrase carbônica*, essencial para a reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal, como discutido no Capítulo 30. A anidrase carbônica é abundante no túbulo proximal, o local primário de ação dos inibidores da anidrase carbônica. Alguma anidrase carbônica também está presente em outras células tubulares, como nas células intercaladas dos túbulos coletores.

Na medida em que a secreção de íons hidrogênio e a reabsorção de bicarbonato nos túbulos proximais estão acopladas à reabsorção de sódio pelo mecanismo de contratransporte dos íons sódio-hidrogênio na membrana luminal, a menor reabsorção de bicarbonato também reduz a reabsorção de sódio. O bloqueio da reabsorção de sódio e de bicarbonato do líquido tubular faz com que esses íons permaneçam nos túbulos e atuem como um diurético osmótico. Uma das desvantagens previsíveis dos inibidores da anidrase carbônica é a de que causem certo grau de acidose devido à perda excessiva de íons bicarbonato pela urina.

Os Inibidores Competitivos da Aldosterona Diminuem a Reabsorção de Sódio e a Secreção de Potássio pelo Túbulo Coletor Cortical

Espironolactona e *eplerenona* são antagonistas da aldosterona que competem com este hormônio pelos locais receptores nas células epiteliais do túbulo coletor cortical e, desse modo, podem reduzir a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nesse segmento tubular. Conseqüentemente, o sódio permanece nos túbulos e age como diurético osmótico, causando aumento da excreção de água e de sódio. Na medida em que esses fármacos também bloqueiam o efeito da aldosterona de promover a secreção de potássio pelos túbulos, eles diminuem a excreção de potássio. Os antagonistas da aldosterona causam o deslocamento de potássio das células para o líquido extracelular. Em alguns casos, isso faz com que concentração de potássio no líquido extracelular aumente excessivamente. Por essa razão, a *espironolactona* e outros inibidores da aldosterona são referidos como *diuréticos poupadores de potássio*. Muitos dos outros diuréticos causam perda de potássio na urina, em contraste com os antagonistas da aldosterona, que “poupam” a perda de potássio.

Os Diuréticos que Bloqueiam os Canais de Sódio nos Túbulos Coletores Diminuem a Reabsorção de Sódio

Amilorida e *triantereno* também inibem a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nos túbulos coletores, de modo semelhante aos efeitos da *espironolactona*. Entretanto, ao nível celular, esses fármacos agem diretamente bloqueando a entrada de sódio nos canais de sódio da membrana luminal das células epiteliais do túbulo coletor. Devido a essa menor entrada de sódio nas células epiteliais, ocorre também menor transporte de sódio pelas membranas basolaterais das células e, portanto, menor atividade da bomba de sódio-potássio-adenosina trifosfatase. Essa menor atividade reduz o transporte de potássio para as células e, por fim, diminui a secreção de potássio para o líquido tubular. Por essa razão, os bloqueadores do canal de sódio são também diuréticos poupadores de potássio e diminuem a intensidade da excreção urinária de potássio.

Doenças Renais

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de óbito e de incapacidade em diversos países em todo o mundo. Por exemplo, em 2004, estimou-se existirem mais de 20 milhões de adultos, nos Estados Unidos, acometidos por doenças renais crônicas.

As doenças renais graves podem ser divididas em duas categorias principais: (1) *insuficiência renal aguda*, na qual os rins subitamente param de funcionar de modo total ou quase total, mas que podem em um período futuro recuperar o funcionamento quase normal, e (2) *insuficiência renal crônica*, na qual ocorre perda progressiva da função de um número crescente de néfrons que, de modo gradual, vão diminuindo a função geral dos rins. Dentro dessas duas categorias gerais, existem muitas doenças renais específicas, capazes de afetar os vasos sanguíneos, os glomérulos, os túbulos, o interstício renal e partes do trato urinário fora dos rins, incluindo ureteres e bexiga. Neste capítulo, serão discutidas anormalidades fisiológicas específicas que ocorrem em algumas das mais importantes doenças renais.

Insuficiência Renal Aguda

As causas da insuficiência renal aguda podem ser divididas em três categorias principais:

1. *Insuficiência renal aguda decorrente da diminuição do aporte sanguíneo para os rins*; essa condição é conhecida como *insuficiência renal aguda pré-renal*, para refletir o fato de que a anormalidade ocorre em um sistema anterior aos rins. Pode ser consequência de insuficiência cardíaca com redução do débito cardíaco e pressão sanguínea baixa, ou de condições associadas ao menor volume de sangue e pressão sanguínea baixa, como nas hemorragias graves.
2. *Insuficiência renal aguda intra-renal* decorrente de anormalidades nos próprios rins, incluindo as que afetam os vasos sanguíneos, os glomérulos ou os túbulos.
3. *Insuficiência renal aguda pós-renal*, decorrente da obstrução do sistema coletor de urina em qualquer ponto,

desde os cálices até a saída da bexiga. As causas mais comuns de obstrução do trato urinário fora do rim são cálculos renais causados por precipitação de cálcio, de urato ou de cistina.

Insuficiência Renal Aguda Pré-renal Causada por Menor Fluxo Sangüíneo para o Rim

Os rins normalmente recebem abundante aporte sangüíneo, em torno de 1.100 mL/min, ou cerca de 20% a 25% do débito cardíaco. A principal finalidade desse fluxo elevado de sangue para os rins é a de prover plasma suficiente para a alta taxa de filtração glomerular necessária para a regulação efetiva dos volumes dos líquidos corpóreos e das concentrações de solutos. Assim, fluxo sangüíneo renal reduzido é usualmente acompanhado por menor TFG e por débito urinário diminuído de água e solutos. Consequentemente, as condições que diminuem de forma aguda o fluxo de sangue para os rins produzem, na maioria dos casos, *oligúria*, a qual se refere a débito urinário diminuído até abaixo do nível da ingestão de água e de solutos, causando acúmulo de água e de solutos nos líquidos corpóreos. Se o fluxo sangüíneo renal for muito reduzido, pode ocorrer interrupção total do débito urinário, uma condição conhecida como *anúria*.

Desde que o fluxo sangüíneo renal não caia abaixo de 20% a 25% do normal, a insuficiência renal aguda pode ser usualmente revertida se a causa da isquemia for corrigida antes da ocorrência de lesão às células renais. De forma diferente de alguns tecidos, o rim consegue suportar uma redução relativamente grande do fluxo sangüíneo antes de ocorrer dano real às células renais. A razão para isso é que, enquanto o fluxo sangüíneo renal diminui, a TFG e a quantidade de cloreto de sódio filtrada pelos glomérulos (além da taxa de filtração da água e de outros eletrólitos) também diminuem. Isso diminui a quantidade de cloreto de sódio que precisa ser absorvida pelos túbulos, os quais usam grande parte da energia e do oxigênio consumidos pelo rim normal. Desse modo, enquanto o fluxo sangüíneo renal e a TFG diminuem, os requisitos para o consumo renal de oxigênio renal também são reduzidos. Quando a TFG se aproxima de zero, o consumo de oxigênio do rim tende para a taxa necessária para manter vivas as células tubulares renais, mesmo quando não estiverem reabsorvendo sódio. Quando o fluxo sangüíneo é reduzido abaixo dessa necessidade basal, que usualmente fica abaixo de 20% a 25% do fluxo sangüíneo renal normal, as células renais começam a ficar hipóxicas, e reduções ainda maiores do fluxo sangüíneo renal, se prolongadas, causam dano ou até mesmo morte das células renais, de modo especial das células do epitélio tubular. Se a causa da insuficiência renal aguda pré-renal não for corrigida e a isquemia do rim persistir por mais que algumas horas, esse tipo de insuficiência renal pode evoluir para insuficiência renal aguda intra-renal, como discutido adiante. A redução aguda do fluxo renal de sangue é uma causa comum de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados. A Tabela 31-2 mostra algumas das causas comuns de redução do fluxo sangüíneo renal e da insuficiência renal aguda pré-renal.

Insuficiência Renal Aguda Intra-Renal Causada por Anormalidades no Interior do Rim

Anormalidades originadas no interior do rim e que abruptamente diminuem o débito urinário se encaixam na cate-

Tabela 31-2

Algumas Causas de Insuficiência Renal Aguda Pré-renal

Depleção de volume intravascular

Hemorragia (trauma, cirurgia, pós-parto, gastrointestinal)
Diarréia ou vômitos
Queimaduras

Insuficiência cardíaca

Infarto do miocárdio
Lesão valvar

Vasodilatação periférica e hipotensão resultante

Choque anafilático
Anestesia
Seps, infecções graves

Anormalidades hemodinâmicas renais primárias

Estenose da artéria renal, embolia ou trombose de veia ou artéria renal

Tabela 31-3

Algumas Causas da Insuficiência Renal Aguda Intra-renal

Lesão de pequenos vasos e/ou glomerular

Vasculite (poliarterite nodosa)
Êmbolos de colesterol
Hipertensão maligna
Glomerulonefrite aguda

Lesão epitelial tubular (necrose tubular)

Necrose tubular aguda devido à isquemia
Necrose tubular aguda devido a toxinas (metais pesados, etileno-glicol, inseticidas, cogumelos venenosos, tetracloreto de carbono)

Lesão intersticial renal

Pielonefrite aguda
Nefrite intersticial alérgica aguda

goria geral de *insuficiência renal aguda intra-renal*. Essa categoria de insuficiência renal aguda pode ser dividida em (1) condições que afetam os capilares glomerulares ou outros vasos renais menores, (2) condições que lesam o epitélio tubular renal e (3) condições que causam lesão do interstício renal. Esse tipo de classificação refere-se ao local primário da lesão, mas, na medida em que a vasculatura renal e o sistema tubular, em termos funcionais, são interdependentes, o dano dos vasos sangüíneos renais pode levar a dano tubular, e o dano tubular primário pode levar a dano dos vasos sangüíneos renais. As causas de insuficiência renal aguda intra-renal estão listadas na Tabela 31-3.

Insuficiência Renal Aguda Causada por Glomerulonefrite. A

glomerulonefrite aguda é um tipo de insuficiência renal aguda *intra-renal* causada usualmente por reação imune anormal que afeta os glomérulos. Em cerca de 95% dos pacientes com essa doença, o dano aos glomérulos ocorre uma a três semanas depois de infecção em qualquer outra parte do corpo, muitas vezes causada por determinados tipos de estreptococos do grupo beta A. A infecção pode ter sido uma dor de garganta estreptocócica, tonsilite estreptocócica ou, até mesmo, infecção estreptocócica da pele. Não se trata de uma infecção em si que acomete os rins. Em vez disso, durante algumas semanas, enquanto anticorpos se desenvolvem contra o antígeno estreptocócico, os anticorpos e os antígenos reagem entre si, formando um complexo imune insolúvel que é retido nos glomérulos, especialmente na porção da membrana basal dos glomérulos.

Uma vez que o complexo imune tenha se depositado nos glomérulos, muitas das células dos glomérulos começam a proliferar, mas principalmente as células mesangiais, situadas entre o endotélio e o epitélio. Além disso, grande número de leucócitos se acumula nos glomérulos. Muitos dos glomérulos ficam bloqueados por essa reação inflamatória e os que não estão bloqueados tornam-se em geral excessivamente permeáveis, permitindo que proteínas e hemácias passem do sangue dos capilares glomerulares para o filtrado glomerular. Nos casos graves, ocorre falência renal completa ou quase total.

A inflamação aguda dos glomérulos cede usualmente dentro de cerca de duas semanas, e, na maioria dos pacientes, os rins retornam a seu funcionamento quase normal dentro de semanas a alguns meses. Às vezes, no entanto, muitos dos glomérulos ficam tão destruídos que não conseguem se recuperar, sendo que, em pequena porcentagem de pacientes, a deterioração renal continua indefinidamente, levando à *insuficiência renal crônica*, descrita em seção subsequente deste capítulo.

Necrose Tubular como Causa de Insuficiência Renal Aguda.

Outra causa de insuficiência renal aguda intra-renal é a *necrose tubular*, que significa destruição das células epiteliais nos túbulos. Algumas das causas comuns de necrose tubular são (1) isquemia grave e aporte inadequado de oxigênio e de nutrientes para as células epiteliais tubulares e (2) venenos, toxinas ou medicamentos que destroem as células do epitélio tubular.

Necrose Tubular Aguda Causada por Isquemia Renal Grave.

A isquemia grave dos rins pode resultar do choque circulatório ou de qualquer outro transtorno que comprometa, de forma acentuada, o aporte de sangue ao rim. Se a isquemia for grave o bastante para comprometer seriamente o aporte de nutrientes e de oxigênio às células do epitélio tubular renal, e se o insulto for prolongado, pode ocorrer dano ou eventual destruição das células epiteliais. Quando isso ocorre, as células tubulares “se desprendem” e entopem muitos dos néfrons, de modo que não ocorre débito urinário dos néfrons bloqueados; os néfrons afetados muitas vezes não conseguem excretar urina mesmo quando o fluxo sanguíneo renal volta ao normal, enquanto os túbulos permanecerem obstruídos. As causas mais comuns de dano isquêmico ao epitélio tubular são as causas da insuficiência renal aguda pré-renal associadas ao choque circulatório, como discutido anteriormente neste capítulo.

Necrose Tubular Aguda Causada por Toxinas ou Medicamentos.

Existe uma longa lista de venenos renais e medicações que causam danos ao epitélio tubular e insuficiência renal aguda. Alguns deles são o *tetracloreto de carbono*, *metais pesados* (como mercúrio e chumbo), *etilenoglicol* (componente principal dos anticongelantes), diversos *inseticidas*, diversos *medicamentos* (como as tetraciclina) usados como antibióticos, e *cis-platina*, usada no tratamento de alguns cânceres. Cada uma dessas substâncias tem ação tóxica específica sobre as células do epitélio tubular renal, causando a morte de muitas delas. Consequentemente, as células epiteliais se desprendem da membrana basal e obstruem os túbulos. Em alguns casos, a membrana basal também é destruída. Se a membrana basal permanecer intacta, novas células epiteliais podem crescer pela superfície da membrana, de modo que o próprio túbulo se recompõe dentro de 10 a 20 dias.

Insuficiência Renal Aguda Pós-renal Causada por Anormalidades do Trato Urinário Inferior

Diversas anormalidades do trato urinário inferior podem bloquear total ou parcialmente o fluxo de urina, levando

assim à insuficiência renal aguda mesmo quando o aporte de sangue aos rins e outras funções estão inicialmente normais. Se o débito urinário de apenas um rim estiver comprometido, não ocorrerão mudanças importantes na composição dos líquidos corpóreos, porque o rim contralateral consegue aumentar seu débito de urina o suficiente para manter níveis relativamente normais de eletrólitos e de solutos extracelulares, bem como o volume de líquido extracelular normal. Nesse tipo de insuficiência renal, a função normal dos rins pode ser restaurada se a causa inicial do problema for corrigida em poucas horas. Mas a obstrução crônica do trato urinário que permanece por muitos dias ou semanas pode levar a dano renal irreversível. Algumas das causas de insuficiência renal aguda pós-renal incluem (1) obstrução bilateral dos ureteres ou das pelvis renais causada por grandes cálculos ou coágulos de sangue, (2) obstrução da bexiga e (3) obstrução da uretra.

Efeitos Fisiológicos da Insuficiência Renal Aguda

Um dos principais efeitos fisiológicos da insuficiência renal aguda é a retenção de água, de produtos da degradação metabólica e de eletrólitos, no sangue e no líquido extracelular, podendo levar à sobrecarga de água e sal, o que, por sua vez, pode levar ao edema e a hipertensão. Todavia, a retenção excessiva de potássio é, com frequência, uma ameaça mais séria a pacientes com insuficiência renal aguda, porque o aumento da concentração de potássio no plasma (hipercalcemia) acima de 8 mEq/L (duas vezes o normal) pode ser fatal. Na medida em que os rins também não conseguem excretar íons hidrogênio suficientes, os pacientes com insuficiência renal aguda desenvolvem acidose metabólica, que, por si só, pode ser letal ou agravar a hipercalcemia.

Nos casos mais graves de insuficiência renal aguda, ocorre anúria total. O paciente falecerá em oito a 14 dias, a menos que a função renal seja restaurada ou que um rim artificial seja usado para livrar o corpo do excesso de água, eletrólitos e produtos da degradação metabólica. Outros efeitos do débito urinário diminuído, bem como o tratamento por rim artificial, são discutidos na próxima seção, relativa à insuficiência renal crônica.

Insuficiência Renal Crônica: Uma Redução Irreversível no Número de Néfrons Funcionais

A *insuficiência renal crônica* resulta da perda progressiva e irreversível de grande número de néfrons funcionais. Com muita frequência não ocorrem sintomas clínicos sérios até que o número de néfrons funcionais diminua pelo menos, até 70% a 75% abaixo do normal. Na verdade, concentrações relativamente normais da maioria dos eletrólitos e dos volumes de líquidos corpóreos normais ainda podem se manter até o número de néfrons funcionais cair abaixo de 20% a 25% do normal.

A Tabela 31-4 mostra algumas das causas mais importantes de insuficiência renal crônica. Em geral, a insuficiência renal crônica, assim como a insuficiência renal aguda, pode ocorrer devido a distúrbios nos vasos sangüí-

Tabela 31-4

Algumas Causas da Insuficiência Renal Crônica

Distúrbios metabólicos

Diabetes melito
Obesidade
Amiloidose

Hipertensão**Distúrbios vasculares renais**

Aterosclerose
Nefrosclerose-hipertensão

Distúrbios imunológicos

Glomerulonefrite
Poliarterite nodosa
Lúpus eritematoso

Infecções

Pielonefrite
Tuberculose

Distúrbios tubulares primários

Nefrotoxinas (analgésicos, metais pesados)

Obstrução do trato urinário

Cálculos renais
Hipertrofia da próstata
Compressão uretral

Distúrbios congênitos

Doença policística
Ausência congênita de tecido renal (hipoplasia renal)

neos, nos glomérulos, nos túbulos, no interstício renal e no trato urinário inferior. A despeito da grande variedade de doenças capazes de levar à insuficiência renal crônica, o resultado final é essencialmente o mesmo — a redução do número de néfrons funcionais.

O Círculo Vicioso da Insuficiência Renal Crônica Leva à Doença Renal Terminal

Em muitos casos, um insulto inicial ao rim leva à deterioração progressiva da função renal e à perda de néfrons até o ponto em que a pessoa precisa ser colocada em tratamento de diálise ou ser submetida a transplante renal para sobreviver. Essa condição é referida como *doença renal terminal*.

Estudos experimentais em animais de laboratório mostraram que a remoção cirúrgica de grandes porções do rim causa inicialmente mudanças adaptativas nos néfrons restantes, capazes de levar ao aumento do fluxo sanguíneo, aumento da TFG e maior débito urinário pelos néfrons sobreviventes. Ainda não são bem compreendidos os mecanismos responsáveis por essas mudanças, mas envolvem hipertrofia (crescimento de diversas estruturas dos néfrons sobreviventes) bem como mudanças funcionais que diminuem a resistência vascular e a reabsorção tubular nos néfrons sobreviventes. Essas mudanças adaptativas permitem que a pessoa elimine quantidades normais de água e solutos mesmo quando a massa renal é reduzida a 20% a 25% do normal. Durante um período de vários anos, entretanto, as mudanças funcionais renais podem levar à lesão adicional dos néfrons restantes, em particular dos glomérulos desses néfrons.

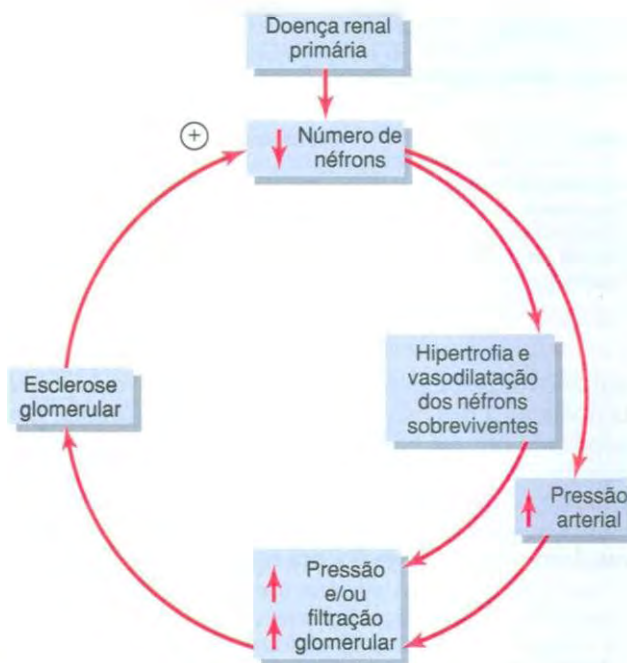


Figura 31-2

Círculo vicioso que pode ocorrer na doença renal primária. A perda de néfrons, devida à doença, pode aumentar a pressão e o fluxo nos capilares dos glomérulos sobreviventes, o que, por sua vez, pode acabar comprometendo também esses capilares "normais", causando, assim, esclerose progressiva e perda futura desses glomérulos.

Não se conhece a causa inicial dessa lesão, mas alguns investigadores acreditam que possa estar relacionada, em parte, ao aumento da pressão ou da distensão dos glomérulos remanescentes, que decorre da vasodilatação funcional ou do aumento da pressão sanguínea; acredita-se que o aumento crônico da pressão e a distensão das menores arteríolas e dos glomérulos causem esclerose desses vasos (substituição do tecido normal por tecido conjuntivo). Essas lesões escleróticas podem, por fim, obliterar o glomérulo, levando à redução ainda maior da função renal, a mais mudanças adaptativas nos néfrons restantes, e a um círculo vicioso lentamente progressivo, que acaba resultando em doença renal terminal (Fig. 31-2). O único método comprovado para desacelerar essa perda progressiva da função renal é diminuir a pressão arterial e a pressão hidrostática glomerular, especialmente pelo uso de fármacos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas da angiotensina II.

A Tabela 31-5 mostra as causas mais comuns de doença renal terminal. No início da década de 1980, acreditava-se que a *glomerulonefrite* em todas as suas diversas formas era a causa inicial mais comum de doença renal terminal. Nos últimos anos, o *diabetes melito* e a *hipertensão* foram reconhecidos como as principais causas de doença renal terminal, representando, em conjunto, cerca de 70% de todos os casos de insuficiência renal crônica.

O ganho excessivo de peso (obesidade) parece ser o fator de risco mais importante das duas principais causas de doença renal terminal — diabetes e hipertensão. Como discutido no Capítulo 78, o diabetes tipo II, fortemente relacionado à obesidade, é responsável por cerca de 90%

Tabela 31-5

Causas Mais Comuns de Doença Renal Terminal (DRT)

Causa	Porcentagem Total de Pacientes de DRT
Diabetes melito	44
Hipertensão	26
Glomerulonefrite	8
Doença renal policística	2
Outras/desconhecidas	20

dos casos de diabetes melito. O ganho excessivo de peso é também uma das causas principais de hipertensão, respondendo por até 65% a 75% do risco de desenvolver hipertensão nos adultos. Além de causar lesão renal por meio do diabetes e da hipertensão, a obesidade pode ter efeitos adicionais ou sinérgicos que agravam a função renal em pacientes com doença renal preexistente.

Lesão da Vasculatura Renal como Causa de Insuficiência Renal Crônica

Muitos tipos de lesões vasculares podem levar à isquemia renal e à morte do tecido renal. As mais comuns são (1) *aterosclerose* das artérias renais mais calibrosas, com constrição esclerótica progressiva dos vasos; (2) *hiperplasia fibromuscular* de uma ou mais das grandes artérias, o que também causa oclusão dos vasos; e (3) *nefrosclerose*, causada por lesões escleróticas de artérias menores, de arteríolas e glomérulos.

As lesões ateroscleróticas ou hiperplásicas das grandes artérias frequentemente afetam um rim mais do que o outro e, assim, levam à diminuição unilateral da função renal. Como discutido no Capítulo 19, ocorre hipertensão com frequência quando a artéria de um rim sofre constrição enquanto a artéria do outro rim ainda está normal, condição análoga à hipertensão de “dois rins” de Goldblatt.

A *nefrosclerose benigna*, a forma mais comum de doença renal, é encontrada, até certo grau, em cerca de 70% dos exames pós-morte em pessoas que falecem com mais de 60 anos de idade. Esse tipo de lesão vascular ocorre nas menores artérias interlobulares e nas arteríolas aferentes do rim. Acredita-se que comece por vazamento de plasma através da membrana íntima desses vasos, causando depósitos de fibrina nas suas camadas médias, seguido por espessamento progressivo da parede do vaso, que leva, finalmente, à constrição desses vasos e, em alguns casos, à sua oclusão. Na medida em que não existe essencialmente qualquer circulação colateral entre as menores artérias renais, a oclusão de uma ou mais dessas artérias causa destruição de um número comparável de néfrons. Desse modo, grande parte do tecido renal é substituída por pequena quantidade de tecido fibroso. Quando ocorre esclerose nos glomérulos, a lesão é referida como *glomerulosclerose*.

A *nefrosclerose* e a *glomerulosclerose* ocorrem, em certo grau, na maioria das pessoas após a quarta década de vida, causando diminuição de cerca de 10% do número de néfrons funcionais a cada 10 anos, depois dos 40 anos de idade (Fig. 31-3). Essa perda de glomérulos e da função geral dos néfrons se reflete na diminuição progressiva do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Mesmo em pessoas “nor-

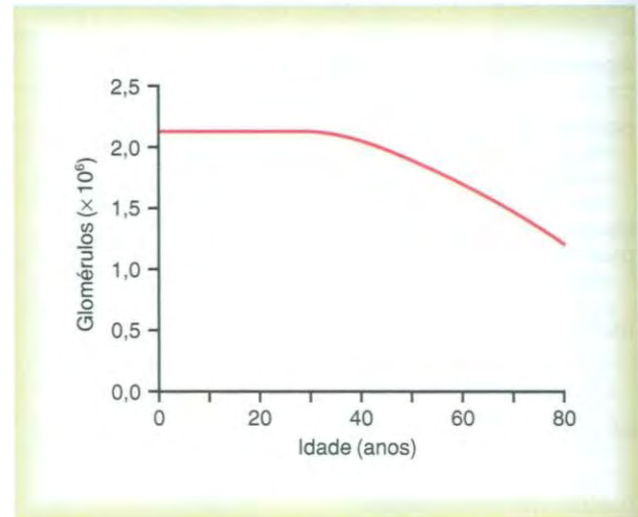


Figura 31-3

Efeito da idade sobre o número de glomérulos funcionais.

mais”, o fluxo renal de plasma e a TFG diminuem em 40% a 50% aos 80 anos de idade.

A frequência e a gravidade da nefrosclerose e da glomerulosclerose são bastante acentuadas pela *hipertensão* e pelo *diabetes melito* concomitantes. Na verdade, o diabetes melito e a hipertensão são as duas causas mais importantes de doença renal terminal, como discutido anteriormente. Assim, a nefrosclerose benigna associada à hipertensão grave pode levar à *nefrosclerose maligna* rapidamente progressiva. Os aspectos histológicos característicos da nefrosclerose maligna incluem grande quantidade de depósitos fibrinóides nas arteríolas e espessamento progressivo dos vasos, com isquemia grave nos néfrons afetados. Por razões desconhecidas, a incidência de nefrosclerose maligna e glomerulosclerose grave é significativamente maior em pessoas negras do que em brancas da mesma idade e que tenham graus semelhantes de gravidade de hipertensão ou diabetes melito.

Lesão dos Glomérulos como Causa de Insuficiência Renal Crônica — Glomerulonefrite

A glomerulonefrite crônica pode ser provocada por diversas doenças que causam inflamação e dano às alças capilares nos glomérulos renais. Em contraste com a forma aguda dessa doença, a glomerulonefrite crônica é uma doença de evolução lenta que, muitas vezes, leva à insuficiência renal irreversível. Pode decorrer de doença renal primária, de glomerulonefrite aguda ou pode ser secundária a doenças sistêmicas, como o *lúpus eritematoso*.

Na maioria dos casos, a glomerulonefrite crônica começa com o acúmulo de complexos de antígenos-anticorpos precipitados na membrana glomerular. Em contraste com a glomerulonefrite aguda, as infecções estreptocócicas respondem por apenas uma pequena porcentagem de pacientes com a forma crônica de glomerulonefrite. Os resultados do acúmulo do complexo de antígenos-anticorpos nas membranas glomerulares são inflamação, espessamento progressivo das membranas e posterior invasão dos glomérulos por tecido fibroso. Nos estágios avançados

da doença, o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares torna-se muito reduzido, devido ao menor número de capilares filtrantes nos tufo glomerulares e ao espessamento das membranas glomerulares. Nos estágios finais da doença, muitos glomérulos são substituídos por tecido fibroso e, portanto, não conseguem filtrar líquido.

Lesão do Interstício Renal como Causa de Insuficiência Renal Crônica — Pielonefrite

A doença primária ou secundária do interstício renal é conhecida como *nefrite intersticial*. Em geral, pode decorrer de dano vascular, glomerular ou tubular que destrói os néfrons individuais, ou pode envolver dano primário ao interstício renal por venenos, fármacos e infecções bacterianas.

A lesão intersticial renal causada por infecção bacteriana é denominada *pielonefrite*. A infecção pode decorrer de diferentes tipos de bactérias, mas especialmente da *Escherichia coli*, que se origina da contaminação fecal do trato urinário. Essas bactérias chegam aos rins pela corrente sanguínea ou, mais comumente, pela ascensão pelo trato urinário inferior, por meio dos ureteres, até os rins.

Muito embora a bexiga normal seja capaz de eliminar rapidamente as bactérias, existem duas condições clínicas gerais que podem interferir na expulsão normal das bactérias pela bexiga: (1) a incapacidade da bexiga de se esvaziar completamente, retendo certo volume de urina residual, e (2) a existência de obstrução do fluxo urinário. Com o comprometimento da capacidade de expulsão das bactérias pela bexiga, as bactérias se multiplicam e a bexiga torna-se inflamada, uma condição denominada *cistite*. Quando ocorre cistite, ela pode permanecer localizada sem ascender para os rins, ou, em algumas pessoas, as bactérias podem atingir a pelve renal devido à condição patológica na qual a urina é propelida para um ou para ambos os ureteres durante a micção. Essa condição é referida como *refluxo vesicouretral* e deve-se à incapacidade da parede da bexiga de ocluir o ureter durante a micção; como consequência, parte da urina é propelida para cima, em direção ao rim, carregando consigo bactérias que podem atingir a pelve renal e a medula renal, onde desencadeiam a infecção e a inflamação associadas à pielonefrite.

A pielonefrite se inicia na medula renal e, assim, usualmente afeta a função da medula mais do que a do córtex, pelo menos nos estágios iniciais. Na medida em que uma das funções primárias da medula é a de manter o mecanismo de contracorrente para concentrar a urina, pacientes com pielonefrite com frequência apresentam incapacidade acentuada de concentrar a urina.

Com a pielonefrite de longa duração, a invasão dos rins pelas bactérias não só causa dano ao interstício da medula renal, como também resulta em dano progressivo dos túbulos renais, dos glomérulos e de outras estruturas, por todo o rim. Consequentemente, grande parte do tecido renal funcional é perdida, e o paciente pode desenvolver insuficiência renal crônica.

Síndrome Nefrótica — Excreção de Proteína na Urina devida ao Aumento na Permeabilidade Glomerular

Muitos pacientes com doença renal desenvolvem a *síndrome nefrótica*, caracterizada pela perda de grande quan-

tidade de proteína plasmática na urina. Em alguns casos, essa perda ocorre sem evidências de outras anormalidades significativas da função renal, mas muitas vezes é associada a algum grau de insuficiência renal.

A causa da perda de proteína na urina é a maior permeabilidade da membrana glomerular. Assim, qualquer doença que aumenta a permeabilidade dessa membrana pode causar a síndrome nefrótica. Tais doenças incluem (1) *glomerulonefrite crônica* que afeta basicamente os glomérulos, levando, com frequência, a aumento acentuado da permeabilidade da membrana glomerular; (2) *amiloidose*, que resulta do depósito de uma substância proteinóide anormal nas paredes dos vasos sanguíneos e compromete seriamente a membrana basal dos glomérulos; e (3) *síndrome nefrótica de alteração mínima*, que não está associada a qualquer anormalidade importante da membrana capilar glomerular passível de ser detectada pela microscopia óptica. Como discutido no Capítulo 26, observou-se que a nefropatia de alteração mínima estava associada à perda das cargas negativas normalmente presentes na membrana basal do capilar glomerular. Estudos imunológicos mostraram também reações imunes anormais em alguns casos, sugerindo que a perda das cargas negativas pode ser resultado do ataque por anticorpos à membrana. A perda de cargas negativas normais da membrana basal dos capilares glomerulares permite que proteínas, especialmente a albumina, passem com facilidade pela membrana glomerular, porque as cargas negativas da membrana basal normalmente repelem as proteínas plasmáticas negativamente carregadas.

A nefropatia de alteração mínima pode ocorrer em adultos, mas com frequência maior acomete crianças entre dois e seis anos de idade. A maior permeabilidade da membrana capilar glomerular permite, ocasionalmente, a perda de até 40 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, o que representa uma quantidade importante em crianças pequenas. Quando isso ocorre, a concentração de proteínas plasmáticas da criança cai, em geral, abaixo de 2 g/dL, e a pressão coloidosmótica cai do valor normal de 28 para menos de 10 mmHg. Como consequência dessa pressão coloidosmótica plasmática baixa, grande quantidade de líquido vaza dos capilares de todo o corpo para a maioria dos tecidos, causando edema grave, como discutido no Capítulo 25.

A Função do Néfron na Insuficiência Renal Crônica

A Perda de Néfrons Funcionais Requer que os Néfrons Sobreviventes Excretam mais Água e Solutos. Seria razoável suspeitar que a diminuição do número de néfrons funcionais, que reduz a TFG, também causasse grande redução da excreção renal de água e solutos. Contudo, muitos pacientes que perderam até 75% de seus néfrons conseguem excretar quantidades normais de água e eletrólitos sem acúmulo significativo de qualquer um deles nos líquidos corpóreos. A redução progressiva do número de néfrons, no entanto, leva à retenção de eletrólitos e de líquido, chegando-se ao óbito quando o número de néfrons cai abaixo de 5% a 10% do normal.

Em contraste com os eletrólitos, muito dos produtos da degradação metabólica, como uréia e creatinina, se acumulam quase na mesma proporção que o número de néfrons destruídos. Isso se deve ao fato de que a excreção de substâncias como creatinina e uréia depende muito da

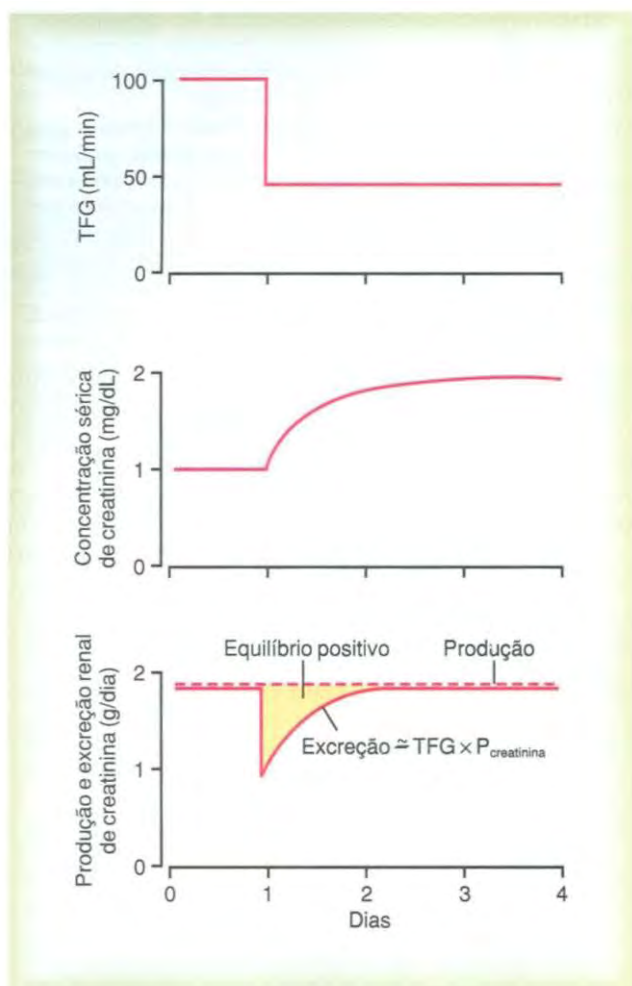


Figura 31-4

Efeito da redução da taxa de filtração glomerular (TFG) em 50% na concentração sérica de creatinina e em sua excreção, quando a taxa de produção de creatinina permanece constante.

filtração glomerular, e elas não são reabsorvidas tão avidamente como os eletrólitos. A creatinina, por exemplo, não é reabsorvida, e sua taxa de excreção é igual à taxa de filtração.

$$\begin{aligned} \text{Taxa de filtração da creatinina} \\ &= \text{TFG} \times \text{Concentração plasmática de creatinina} \\ &= \text{Taxa de excreção da creatinina} \end{aligned}$$

Portanto, se a TFG diminui, a taxa de excreção de creatinina também diminui transitoriamente, causando acúmulo de creatinina nos líquidos corpóreos e elevando a concentração plasmática até que a taxa de excreção da creatinina volte ao normal — a mesma taxa com que a creatinina é produzida no corpo (Fig. 31-4). Assim, sob condições de estabilidade, a taxa de excreção de creatinina é igual à taxa de produção de creatinina, independente das reduções na TFG; entretanto, essa taxa normal de excreção da creatinina ocorre à custa da concentração plasmática elevada de creatinina, como ilustrado pela curva A da Figura 31-5.

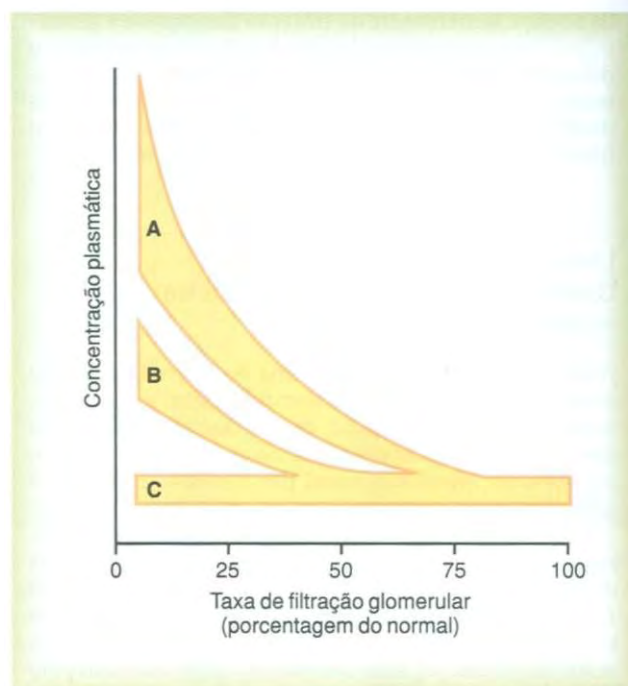


Figura 31-5

Padrões representativos da adaptação para diferentes tipos de solutos na insuficiência renal crônica. A curva A mostra as mudanças aproximadas das concentrações plasmáticas de solutos como creatinina e uréia que são filtradas e pouco absorvidas. A curva B mostra as concentrações aproximadas de solutos como fosfato e urato. A curva C mostra as concentrações aproximadas de solutos como sódio e cloreto.

Alguns solutos, como fosfato, uréia e íons hidrogênio, são mantidos com frequência perto de sua faixa normal até que a TFG caia a 20% a 30% da normal. Por conseguinte, as concentrações plasmáticas dessas substâncias aumentam, mas não em proporção à queda da TFG, como ilustrado pela curva B da Figura 31-5. A manutenção de concentrações plasmáticas relativamente constantes desses solutos, enquanto a TFG diminui, é acompanhada pela excreção de frações cada vez maiores da quantidade desses solutos que são filtradas nos capilares glomerulares; isso ocorre pela diminuição da reabsorção tubular ou, em alguns casos, pelo aumento das taxas de secreção tubular.

No caso dos íons sódio e cloreto, suas concentrações plasmáticas se mantêm praticamente constantes mesmo com quedas significativas da TFG (veja curva C da Fig. 31-5), em decorrência da reabsorção tubular bastante reduzida desses eletrólitos. Por exemplo, com uma perda de 75% dos néfrons funcionais, cada néfron sobrevivente precisa excretar quatro vezes mais sódio e quatro vezes mais volume do que sob condições normais (Tabela 31-6).

Parte dessa adaptação decorre do maior fluxo sanguíneo e da maior TFG em cada néfron sobrevivente, devido à hipertrofia dos vasos sanguíneos e dos glomérulos, bem como de mudanças funcionais que causam dilatação dos vasos sanguíneos. Mesmo com grandes reduções da TFG total, as taxas normais de excreção renal ainda podem ser mantidas diminuindo-se a taxa pela qual os túbulos reabsorvem água e solutos.

Tabela 31-6

Excreção Renal Total e Excreção por Nêfron na Insuficiência Renal

	Normal	Perda de 75% dos Nêfrons
Número de néfrons	2.000.000	500.000
TFG total (mL/min)	125	40
TFG de um só néfron (nL/min)	62,5	80
Volume excretado de todos os néfrons (mL/min)	1,5	1,5
Volume excretado por néfron (nL/min)	0,75	3,0

TFG, taxa de filtração glomerular.

Isostenúria — Incapacidade do Rim de Concentrar ou Diluir a Urina. Um efeito importante da rápida taxa de fluxo tubular que ocorre nos néfrons remanescentes dos rins afetados é que os túbulos renais perdem sua capacidade de concentrar ou diluir a urina. A capacidade de concentração do rim é comprometida principalmente porque (1) o fluxo rápido de líquido tubular através dos ductos coletores evita a reabsorção adequada de água, e (2) o fluxo rápido através da alça de Henle e dos ductos coletores impede que o mecanismo de contracorrente opere de forma efetiva na concentração dos solutos do líquido intersticial medular. Portanto, à medida que mais néfrons são progressivamente destruídos, a capacidade renal de concentração máxima diminui, e a osmolaridade e a gravidade específica da urina (uma medida da concentração total de solutos) se aproximam da osmolaridade e da gravidade específica do filtrado glomerular, como mostrado na Figura 31-6.

O mecanismo de diluição do rim também fica comprometido quando o número de néfrons diminui, porque a rápida passagem de líquido pelas alças de Henle e a carga elevada de solutos como a uréia produzem concentração relativamente alta de solutos no líquido tubular dessa parte do néfron. Consequentemente, a capacidade de diluição do rim é afetada, e a osmolaridade e a gravidade específica mínimas da urina se aproximam das do filtrado glomerular. Na medida em que o mecanismo de concentração fica mais comprometido ainda que o mecanismo de diluição na insuficiência renal crônica, um importante exame clínico da função renal é o de determinar quão bem os rins conseguem concentrar a urina quando a ingestão de água da pessoa é restringida por 12 horas ou mais.

Efeitos da Insuficiência Renal sobre os Líquidos Corpóreos — Uremia

O efeito da insuficiência renal completa sobre os líquidos corpóreos depende (1) da ingestão de água e de alimentos e (2) do grau de comprometimento da função renal. Assumindo que uma pessoa com insuficiência renal completa continue a ingerir as mesmas quantidades de água e de alimentos, as concentrações das diferentes substâncias no líquido extracelular se aproximam das mostradas na

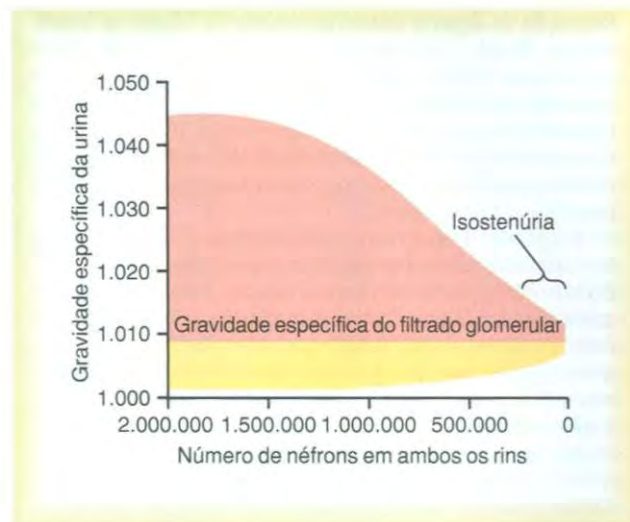


Figura 31-6

Desenvolvimento de isostenúria em um paciente com redução do número de néfrons funcionais.

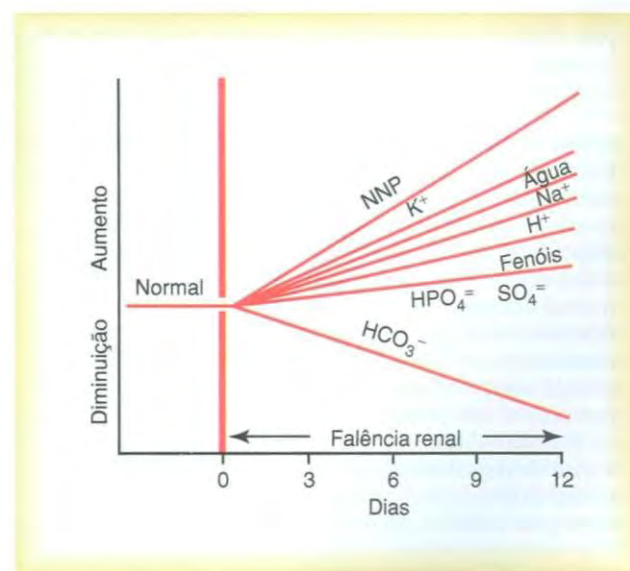


Figura 31-7

Efeito da insuficiência renal nos constituintes do líquido extracelular. NNP, nitrogênios não-protéticos.

Figura 31-7. Efeitos importantes incluem (1) *edema generalizado*, decorrente da retenção de água e sal, (2) *acidose* resultante da incapacidade dos rins de livrar o corpo dos produtos ácidos normais, (3) *concentração elevada de nitrogênios não-protéticos* — especialmente, uréia, creatinina e ácido úrico — devido à incapacidade do corpo de excretar os produtos da degradação metabólica de proteínas, e (4) *altas concentrações de outras substâncias excretadas pelo rim*, incluindo *fenóis, sulfatos, fosfatos, potássio e bases de guanidina*. Essa condição total é referida como *uremia*, devido à concentração elevada de uréia nos líquidos corpóreos.

Retenção de Água e Desenvolvimento de Edema na Insuficiência Renal. Se a ingestão de água for restringida imediatamente após o início da insuficiência renal aguda, o conteúdo total de líquido corpóreo pode aumentar apenas ligeiramente. Se a ingestão de líquido não for restringida e o paciente beber líquido em resposta aos mecanismos normais da sede, os líquidos corpóreos começam a aumentar imediata e rapidamente.

Na insuficiência renal parcial crônica, o acúmulo de líquido pode não ser grave, desde que a ingestão de sal e líquido não seja excessiva, até a função renal cair a 25% da normal ou ainda mais baixa. A razão disso, como discutido anteriormente, é que os néfrons sobreviventes excretam quantidades maiores de sal e água. Mesmo a pequena retenção de líquido que de fato ocorre, em conjunto com a maior secreção de renina e de angiotensina II que usualmente ocorre na doença renal isquêmica, causa, com frequência, hipertensão grave na insuficiência renal crônica. Quase todos os pacientes com função renal tão reduzida que necessitam de diálise para manter suas vidas desenvolvem hipertensão. Na maioria desses pacientes, a redução drástica de sal ou a remoção de líquido extracelular por diálise podem controlar a hipertensão. Os pacientes remanescentes continuam a ter hipertensão mesmo depois de o excesso de sódio ter sido removido por diálise. Neste grupo, a remoção dos rins isquêmicos corrige a hipertensão (desde que a retenção de líquido seja evitada pela diálise), já que se remove, por esse modo, a fonte da secreção excessiva de renina e a subsequente maior formação de angiotensina II.

Uremia — Aumento da Uréia e de Outros Nitrogênios Não-proteicos (Azotemia). Os nitrogênios não-proteicos incluem uréia, ácido úrico, creatinina e alguns poucos compostos menos importantes. Estes, em geral, são os produtos da degradação metabólica de proteínas e devem ser removidos do corpo para garantir o metabolismo contínuo normal das proteínas nas células. Suas concentrações, particularmente de uréia, podem aumentar em até 10 vezes à normal durante a primeira e a segunda semanas de insuficiência renal total. Na insuficiência renal crônica, as concentrações aumentam aproximadamente em proporção ao grau de redução dos néfrons funcionais. Por essa razão, a medida das concentrações dessas substâncias, especialmente da uréia e da creatinina, representa um meio importante para avaliar o grau de insuficiência renal.

Acidose na Insuficiência Renal. Todos os dias, o corpo normalmente produz cerca de 50 a 80 milimoles de ácido metabólico do que álcali metabólico. Portanto, quando os rins não conseguem funcionar, ácido se acumula nos líquidos corpóreos. Os tampões dos líquidos corpóreos conseguem tamponar normalmente 500 a 1.000 milimoles de ácido sem aumentos letais na concentração de íons hidrogênio no líquido extracelular, e os compostos de fosfato nos ossos conseguem tamponar outros poucos milhares de milimoles de íons hidrogênio. Entretanto, quando esse poder de tamponamento se esgota, o pH do sangue cai de forma drástica, e o paciente entrará em coma e falecerá se o pH cair abaixo de 6,8.

Anemia na Insuficiência Renal Crônica Causada pela Menor Secreção de Eritropoetina. Pacientes com insuficiência renal crônica grave quase sempre desenvolvem *anemia*. A causa mais importante é a menor secreção renal de *eritropoetina*, que estimula a medula óssea a produzir hemácias. Se os rins estiverem seriamente comprometidos, eles não conseguirão formar quantidades adequadas de eritro-

poetina, o que leva à menor produção de hemácias e conseqüente anemia.

Osteomalacia na Insuficiência Renal Crônica Causada pela Menor Produção de Vitamina D Ativa e por Retenção de Fosfato pelos Rins. A insuficiência renal prolongada também causa *osteomalacia*, uma condição na qual os ossos são parcialmente absorvidos e, portanto, tornam-se muito frágeis. Uma causa importante da osteomalacia é a seguinte: a vitamina D precisa ser convertida em dois estágios, o primeiro no fígado e, em seguida, nos rins, em 1,25-diidroxicolecalciferol antes de ser capaz de promover a absorção de cálcio pelo intestino. Portanto, o dano grave do rim reduz em muito a concentração sanguínea de vitamina D ativa, o que, por sua vez, diminui a absorção intestinal de cálcio e a disponibilidade de cálcio para os ossos.

Uma outra causa importante de desmineralização do esqueleto na insuficiência renal crônica é o aumento da concentração sérica de fosfato que ocorre em decorrência da menor TFG. Este aumento do fosfato sérico causa maior ligação do fosfato com o cálcio plasmático, diminuindo assim a concentração sérica de cálcio *ionizado* no plasma, o que, por sua vez, estimula a secreção do *paratormônio*. Esse hiperparatiroidismo secundário, então, estimula a liberação de cálcio dos ossos, causando ainda mais desmineralização óssea.

Hipertensão e Doença Renal

Como discutido anteriormente neste capítulo, a hipertensão pode exacerbar a lesão dos glomérulos e dos vasos sanguíneos renais, sendo uma das principais causas de doença renal terminal. Por outro lado, anormalidades da função renal podem causar hipertensão, como discutido em detalhes no Capítulo 19. Assim, a relação entre hipertensão e doença renal pode, em certos casos, gerar um círculo vicioso: a lesão renal primária leva a aumento da pressão sanguínea que, por sua vez, causa mais dano aos rins, aumentando ainda mais a pressão sanguínea, e assim por diante, até que se desenvolva doença renal terminal.

Nem todos os tipos de doença renal causam hipertensão, porque o dano a determinadas porções do rim causa uremia sem hipertensão. Contudo, alguns tipos de dano renal são particularmente passíveis de causar hipertensão. Uma classificação das doenças renais, em relação aos efeitos hipertensivos ou não-hipertensivos, é apresentada a seguir.

Lesões Renais que Reduzem a Capacidade dos Rins de Excretar Sódio e Água Promovem Hipertensão. Lesões renais que diminuem a capacidade dos rins de excretar sódio e água quase invariavelmente causam hipertensão. Assim, lesões que *diminuem a TFG* ou *aumentam a reabsorção tubular* usualmente levam à hipertensão de graus variáveis. Alguns tipos específicos de anormalidades renais capazes de causar hipertensão são as seguintes:

1. **Maior resistência vascular renal**, que reduz o fluxo renal de sangue e a TFG. Um exemplo é a hipertensão causada por estenose da artéria renal.
2. **Menor coeficiente de filtração dos capilares glomerulares**, que reduz a TFG. Um exemplo disso é a glomerulonefrite crônica, que causa inflamação e espessamento das membranas capilares glomerulares, reduzindo assim o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares.
3. **Reabsorção excessiva de sódio tubular**. Um exemplo é a hipertensão por secreção excessiva de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio principalmente nos túbulos coletores corticais.

Uma vez que se tenha desenvolvido a hipertensão, a excreção renal de sódio e de água retorna ao normal, porque a pressão arterial elevada causa natriurese de pressão e diurese de pressão, de maneira que a ingestão e o débito de sódio e água novamente tornam-se equilibrados. Mesmo quando há aumentos acentuados da resistência vascular renal ou reduções do coeficiente capilar glomerular, a TFG ainda assim retorna quase aos níveis normais após o aumento da pressão arterial. Da mesma maneira, quando a reabsorção tubular aumenta, como ocorre na secreção excessiva de aldosterona, a taxa de excreção urinária inicialmente diminui, mas depois retorna ao normal à medida que a pressão arterial sobe. Assim, depois do desenvolvimento de hipertensão, pode não existir qualquer outro sinal de comprometimento da excreção de sódio e água além da hipertensão. Como explicado no Capítulo 19, a excreção normal de sódio e de água, em presença de pressão arterial elevada significa que a natriurese de pressão e a diurese de pressão foram restauradas a uma pressão arterial mais elevada.

Hipertensão Causada por Lesão Renal Focal e Maior Secreção Renal de Renina. Se uma parte do rim está isquêmica e a restante não-isquêmica, como ocorre quando uma artéria renal está acentuadamente constricta, o tecido renal isquêmico secreta grandes quantidades de renina. Essa secreção leva à formação de angiotensina II, que pode causar hipertensão. A sequência mais provável de evento que causa essa hipertensão, como discutido no Capítulo 19, é (1) o próprio tecido isquêmico do rim excreta menor quantidade que a normal de água e sal; (2) a renina, secretada pelo rim isquêmico, e a subsequente maior formação de angiotensina II, afetam o tecido renal não-isquêmico, fazendo-o reter também sal e água; e (3) o excesso de sal e água causa hipertensão da maneira usual.

Um tipo semelhante de hipertensão pode resultar quando áreas focais de um ou de ambos os rins ficam isquêmicas em decorrência de arteriosclerose ou de lesão vascular em porções específicas dos rins. Quando isso ocorre, os néfrons isquêmicos excretam menos sal e água, mas secretam maior quantidade de renina, o que causa maior formação de angiotensina II. Os níveis elevados de angiotensina II comprometem então a capacidade dos néfrons adjacentes, e de outra forma normais, de excretar sódio e água. Consequentemente, o paciente desenvolve hipertensão, que restaura a excreção total de sódio e água pelo rim, de modo a manter o equilíbrio entre a ingestão e o débito de sal e água, mas à custa de pressão sanguínea elevada.

Doenças Renais que Causam Perda de Todos os Néfrons Levam à Insuficiência Renal mas Podem Não Causar Hipertensão. A perda de grandes números de néfrons inteiros, como ocorre na perda de um rim e parte do outro rim, quase sempre leva à insuficiência renal se a quantidade de tecido perdida for suficientemente grande. Se os néfrons restantes estiverem normais e a ingestão de sal não for excessiva, essa condição poderá não causar hipertensão clinicamente significativa, porque mesmo um ligeiro aumento da pressão sanguínea aumentará a TFG e diminuirá a reabsorção de sódio tubular suficientemente para promover excreção de água e sal suficiente na urina, mesmo com os poucos néfrons que permanecem intactos. Entretanto, um paciente com esse tipo de anormalidade pode ficar seriamente hipertenso se estresses adicionais forem impostos, como a ingestão de grande quantidade de sal. Nesse caso, os rins simplesmente não conseguem eli-

minar quantidades adequadas de sal com o pequeno número de néfrons funcionais restantes.

Distúrbios Tubulares Específicos

No Capítulo 27, apontou-se que diversos mecanismos são responsáveis por transportar diferentes substâncias individuais pelas membranas do epitélio tubular. No Capítulo 3, apontou-se também que cada enzima celular e cada proteína transportadora são formadas em resposta a um gene respectivo no núcleo. Se algum gene necessário estiver ausente ou anormal, os túbulos podem ser deficientes em uma das proteínas transportadoras ou uma das enzimas necessárias para o transporte de soluto pelas células do epitélio tubular renal. Por essa razão, muitos distúrbios tubulares hereditários ocorrem devido ao transporte de substâncias individuais ou grupos de substâncias através da membrana tubular. Além disso, o dano à membrana do epitélio tubular por toxinas ou isquemia pode causar importantes distúrbios tubulares renais.

Glicosúria Renal — Os Rins Não Reabsorvem a Glicose. Nesta condição, a concentração sanguínea de glicose pode ser normal, mas o mecanismo de transporte para a reabsorção tubular de glicose se apresenta bastante limitado ou ausente. Consequentemente, a despeito do nível normal de glicose no sangue, grandes quantidades de glicose passam para a urina todos os dias. Na medida em que o diabetes melito também está associado à presença de glicose na urina, deve-se descartar glicosúria renal, condição relativamente benigna, antes do diagnóstico de diabetes melito.

Aminoacidúria — Os Rins Não Reabsorvem Aminoácidos. Alguns aminoácidos compartilham de sistemas mútuos de transporte para sua reabsorção, enquanto outros aminoácidos têm seus próprios sistemas distintos de transporte. Em casos raros, uma condição denominada *aminoacidúria generalizada* resulta da reabsorção deficiente de todos os aminoácidos; com mais frequência, as deficiências de sistemas de transporte específicos podem resultar em (1) *cistinúria essencial*, na qual grandes quantidades de cistina deixam de ser reabsorvidas e geralmente cristalizam na urina, formando cálculos renais; (2) *glicinúria simples*, na qual a glicina não é reabsorvida; ou (3) *beta-aminoisobutiricoacidúria*, condição presente em cerca de 5% de todas as pessoas, mas aparentemente sem significância clínica maior.

Hipofosfatemia Renal — Os Rins Não Reabsorvem Fosfato. Na hipofosfatemia renal, os túbulos renais não reabsorvem grandes quantidades de íons fosfato quando a concentração de fosfato dos líquidos corpóreos está muito diminuída. Essa condição geralmente não causa anormalidades imediatas sérias, porque a concentração de fosfato do líquido extracelular pode variar bastante sem causar disfunção celular importante. Durante um período prolongado, um nível baixo de fosfato causa menor calcificação dos ossos e a pessoa desenvolve raquitismo. Esse tipo de raquitismo é refratário à terapia com vitamina D, em contraste com a rápida resposta do tipo usual de raquitismo, como discutido no Capítulo 79.

Acidose Tubular Renal — Os Túbulos Não Secretam Íons Hidrogênio. Nessa condição, os túbulos renais são incapazes de secretar quantidades adequadas de íons hidrogênio. Con-

seqüentemente, grandes quantidades de bicarbonato de sódio são continuamente perdidas na urina, causando estado contínuo de acidose metabólica, como discutido no Capítulo 30. Esse tipo de anormalidade renal pode ser causado por distúrbios hereditários ou pode decorrer de lesão difusa dos túbulos renais.

Diabetes Insípido Nefrogênico — Os Rins Não Respondem ao Hormônio Antidiurético. Às vezes, os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético, fazendo com que grande quantidade de urina diluída seja excretada. Desde que a pessoa tenha bom aporte de água, essa condição raramente causa dificuldades graves. Entretanto, quando uma quantidade adequada de água não está disponível, a pessoa torna-se rapidamente desidratada.

Síndrome de Fanconi — Um Defeito Reabsortivo Generalizado dos Túbulos Renais. A síndrome de Fanconi em geral está associada ao aumento da excreção urinária de praticamente todos os aminoácidos, da glicose e do fosfato. Em casos graves, outras manifestações também são observadas, como (1) falta da reabsorção de bicarbonato de sódio, resultando em acidose metabólica; (2) maior excreção de potássio e, às vezes, de cálcio; e (3) diabetes insípido nefrogênico.

Existem múltiplas causas da síndrome de Fanconi, o qual resulta da incapacidade generalizada das células tubulares renais de transportar diversas substâncias. Algumas dessas causas incluem (1) defeitos hereditários nos mecanismos de transporte celular, (2) toxinas ou fármacos que lesionam as células do epitélio tubular renal e (3) lesão das células tubulares renais em consequência de isquemia. As células tubulares proximais são especialmente afetadas na síndrome de Fanconi causada por lesão tubular, já que elas reabsorvem e secretam muitos dos fármacos e das toxinas que podem causar danos.

Tratamento da Insuficiência Renal por Diálise com um Rim Artificial

A perda grave da função renal, aguda ou crônica, é uma ameaça à vida e requer a remoção de resíduos tóxicos e a restauração do volume e da composição dos líquidos corpóreos ao normal. Isso pode ser feito por diálise com um rim artificial. Em determinados tipos de insuficiência renal aguda, pode-se utilizar um rim artificial para estabilizar o paciente até que seus rins reassumam suas funções normais. Se a perda da função renal for irreversível, será preciso fazer diálise cronicamente para manter a vida. Somente nos Estados Unidos, quase 300.000 pessoas com insuficiência renal irreversível ou até mesmo com remoção total dos rins são mantidas por diálise com rins artificiais. Como a diálise não consegue manter a composição inteiramente normal do líquido corpóreo e não pode substituir todas as múltiplas funções realizadas pelos rins, a saúde dos pacientes mantidos em rins artificiais em geral permanece, de modo significativo, comprometida. O melhor tratamento para a perda permanente da função renal é restaurar o tecido renal funcional por meio de transplante renal.

Princípios Básicos da Diálise. O princípio básico do rim artificial é o de passar o sangue por diminutos canais sanguíneos limitados por uma delgada membrana. No outro lado da membrana passa um *líquido dialisador*, pelo qual as substâncias indesejáveis no sangue passam por difusão.

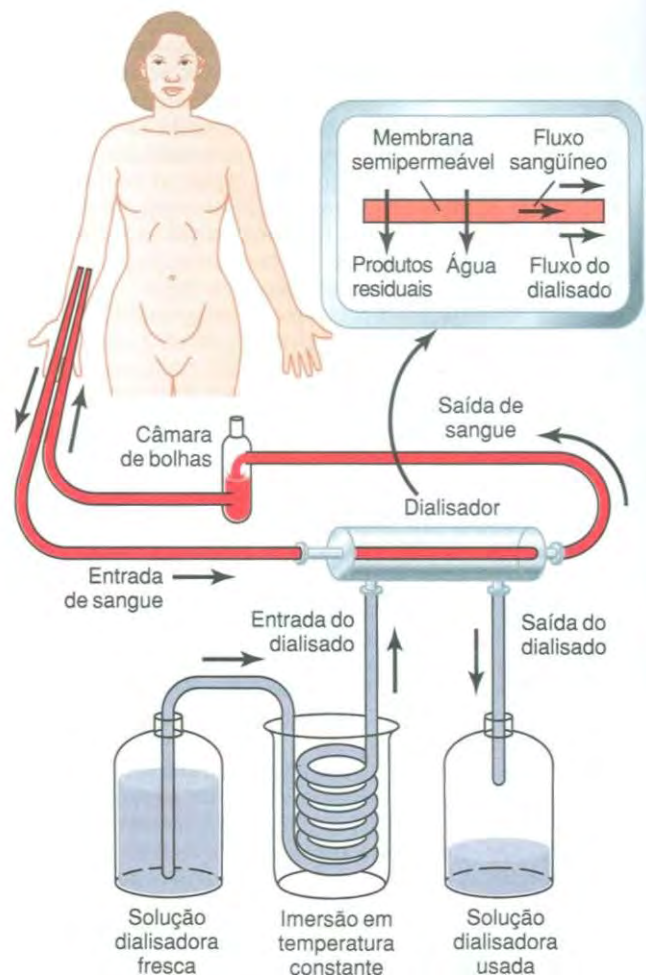


Figura 31-8

Princípios da diálise com rim artificial.

A Figura 31-8 mostra os componentes de um tipo de rim artificial, no qual o sangue flui continuamente entre duas membranas finas de celofane; por fora da membrana fica o líquido dialisador. O celofane é suficientemente poroso para permitir que os constituintes do plasma, exceto as proteínas plasmáticas, se difundam em ambas as direções — do plasma para o líquido dialisador ou do líquido dialisador de volta ao plasma. Se a concentração de uma substância for maior no plasma que no líquido dialisador, ocorrerá transferência *efetiva* da substância do plasma para o líquido dialisador.

A taxa da movimentação do soluto pela membrana dialisadora depende (1) do gradiente de concentração do soluto entre as duas soluções, (2) da permeabilidade da membrana ao soluto, (3) da área de superfície da membrana e (4) do período de tempo que sangue e líquido permanecem em contato com a membrana.

Assim, a taxa máxima de transferência de soluto ocorre inicialmente quando o gradiente de concentração é maior (quando começa a diálise) e diminui à medida que o gradiente de concentração se dissipa. Em um sistema de fluxo, como é o caso da “hemodiálise”, no qual o sangue e o líquido dialisador fluem através do rim artificial, a dissipação do gradiente de concentração pode ser reduzida, e a difusão do soluto, que atravessa a membrana, pode ser

Tabela 31-7

Comparação do Líquido Dialisador com Plasma Normal e Urêmico

Constituinte	Plasma Normal	Líquido Dialisador	Plasma Urêmico
Eletrólitos (mEq/L)			
Na ⁺	142	133	142
K ⁺	5	1,0	7
Ca ⁺⁺	3	3,0	2
Mg ⁺⁺	1,5	1,5	1,5
Cl ⁻	107	105	107
HCO ₃ ⁻	24	35,7	14
Lactato ⁻	1,2	1,2	1,2
HPO ₄ ⁼	3	0	9
Urato ⁻	0,3	0	2
Sulfato ⁼	0,5	0	3
Não-eletrólitos			
Glicose	100	125	100
Uréia	26	0	200
Creatinina	1	0	6

otimizada aumentando-se a vazão do sangue, do líquido dialisador ou de ambos.

Na operação normal do rim artificial, o sangue flui contínua ou intermitentemente e volta à veia. A quantidade total de sangue no rim artificial a qualquer momento é em geral inferior a 500 mililitros, a taxa de fluxo pode ser de várias centenas de mililitros por minuto, e a área total da superfície de difusão fica entre 0,6 e 2,5 metros quadrados. Para evitar a coagulação do sangue no rim artificial, injeta-se uma pequena quantidade de heparina no sangue, na sua entrada no rim artificial. Além da difusão dos solutos, pode ser produzida a transferência da massa de solutos e de água pela aplicação de pressão hidrostática para forçar o líquido e os solutos através das membranas do dialisador; essa filtração é denominada *fluxo de massa* (*bulk flow*).

Líquido Dialisador. A Tabela 31-7 compara os constituintes do líquido dialisador típico com os do plasma normal e do plasma urêmico. Note que as concentrações de íons e de outras substâncias no líquido dialisador não são iguais às concentrações no plasma normal ou no plasma urêmico. Em vez disso, são ajustadas aos níveis necessários para causar o movimento apropriado de água e solutos através da membrana durante a diálise.

Note, também, que não existe fosfato, uréia, urato, sulfato ou creatinina no líquido dialisador; entretanto, essas substâncias estão presentes em concentrações elevadas no sangue urêmico. Assim, quando um paciente urêmico é dialisado, essas substâncias são perdidas em grande quantidade para o líquido dialisador.

A eficácia do rim artificial pode ser expressa em termos da quantidade de plasma que é depurada de diferentes substâncias a cada minuto, o que, como discutido no Capí-

tulo 27, é o meio primário de expressar a efetividade funcional dos próprios rins de livrar o corpo de substâncias indesejáveis. A maioria dos rins artificiais consegue eliminar uréia do plasma a uma taxa de 100 a 225 mL/min, o que mostra que, pelo menos em termos de excreção de uréia, o rim artificial pode funcionar tão rapidamente quanto dois rins normais juntos, cuja depuração de uréia é de apenas 70 mL/min. Contudo, o rim artificial é usado por apenas quatro a seis horas por dia, três vezes por semana. Portanto, a depuração total do plasma é ainda consideravelmente limitada quando o rim artificial substitui os rins normais. Além disso, é importante ter em mente que o rim artificial não pode substituir algumas das outras funções dos rins, como a secreção de eritropoetina, necessária para a produção de hemácias.

Referências

- Andreoli TE (ed): Cecil's Essentials of Medicine, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
- Fishbane SA, Scribner BH: Blood pressure control in dialysis patients. *Semin Dial* 15:144, 2002.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hostetter TH: Prevention of the development and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14(Suppl 2):S144, 2003.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al: Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32:853, 1998.
- Luke RG: Chronic renal failure. In: Goldman F, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 571-578.
- Mitch WE: Acute renal failure. In: Goldman F, Bennett JC (eds): Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp 567-570.
- Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 42:1050, 2003.
- Schrier RW: Atlas of Diseases of the Kidney. <http://www.kidneyatlas.org/>.
- Shankar SS, Brater DC: Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F11, 2003.
- Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure. *JAMA* 289:747, 2003.
- United States Renal Data System. <http://www.usrds.org/>.
- Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.