

Lesão e Disfunção Endotelial na IRA isquêmica

- Lesão isquêmica da célula do epitélio tubular tem grande papel na gênese da IRA
- Mecanismos adicionais, como lesão e disfunção endotelial contribuem com as alterações funcionais observadas após isquemia em outros órgãos
- Agressão imediata e tardia às céls endoteliais durante e após a isquemia renal – papel importante na IRA isquêmica

Endotélio vascular renal como um órgão

- Sepses / SHU, PTT / Diabetes / HA
- Endotélio vascular renal regula a permeabilidade vascular e modula respostas: vasomotora, inflamatória e hemostática
- Prejuízo nessas funções- queda na perfusão renal, prolongamento de hipóxia – queda na TFG
- Conger (2001): revisão – não há evidências documentando diretamente lesão endotelial durante ou após insulto isquêmico renal
- Células renais vivem sob diferentes ofertas de O₂, dependendo de sua localização

IRA isquêmica- alterações na perfusão renal

- Diversos estudos- persistem alterações na perfusão regional renal mesmo após o insulto isquêmico
- Função renal piora nas 24-48 hs seguintes
- Durante reperfusão: fluxo renal total está diminuído em 40 a 50% (estudos animais e humanos)
- Deficit regional de perfusão é maior na junção corticomedular que no cortex e na medula interna
- Mecanismo: pouco conhecido / desbalanço entre mediadores de vasoconstrição e vasodilatação renal / uso de antagonistas de vasoconstrictores endógenos parece melhorar lesão renal isquêmica em animais

IRA isquêmica- alterações na perfusão renal

- Congestão da microcirculação renal em capilares peritubulares (vasa recta)- medula externa – shunt do fluxo sanguíneo
- Isquemia das células endoteliais causa edema celular e obstrução de microvasculatura em outros órgãos
- Ativação da cascata de coagulação pelo endotélio danificado – altera propriedade reologica do sg com estase sanguínea e hipoperfusão da junção corticomedular

IRA isquêmica- morfologia da lesão vascular

- Alterações morfológicas na lesão isquêmica: camada muscular lisa de arteríolas
- Difícil detectar alterações localizadas em endotélio vascular de rins humanos- material obtido em biópsia não chega a medula; difícil visualização do endotélio microvascular
- Separação das tight junctions; perda da adesão endotelial à membrana basal; necrose

IRA isquêmica- aspectos funcionais da lesão endotelial

Alterações na permeabilidade:

- Modelos animais – alteração na permeabilidade peritubular. Mecanismos- paracelular (fluidos) ou transcelular (albumina)
- Modelos in vitro- culturas de células endoteliais c/ depleção de ATP (modelo de lesão isquêmica) e com H_2O_2 (lesão de reperfusão) – há alteração do citoesqueleto de actina das céls endoteliais
- Edema intersticial contribui ainda mais p/ diminuir fluxo sanguíneo da medula externa, pela compressão de capilares peritubulares

IRA isquêmica- aspectos funcionais da lesão endotelial

- Extravazamento de plasma - hemoconcentração – estase e hipoperfusão na junção corticomedular
- Hemoconcentração e estase também aumentam o potencial p/ interação entre leucócitos e endotélio
- Leucócitos ativados podem dar início a cascata da inflamação – maior dano endotelial – disfunção da barreira endotelial

IRA isquêmica- aspectos funcionais da lesão endotelial

Alterações na interação endotélio-leucócitos:

- Estase de leucócitos na medula externa renal após reperfusão em animais e em humanos potencialmente aumenta a extensão da lesão
- Leucócitos ativados iniciam a cascata inflamatória que agrava a disfunção endotelial e a diminuição da permeabilidade
- Leucócitos ativados liberam citocinas, proteases, e mediadores da lesão oxidante

IRA isquêmica- aspectos funcionais da lesão endotelial

Alterações na Coagulação:

- Cascata da coagulação funciona como mediador inflamatório na IRA isquêmica
- Formação e deposição de fibrina / resposta pró-coagulante
- Lesão do endotélio – redução NO – estado pró-coagulante

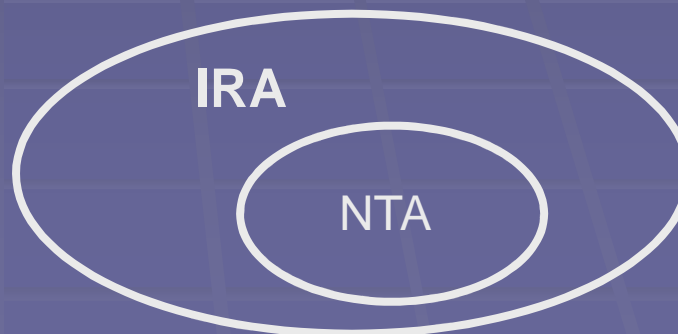
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

Necrose Tubular Aguda (NTA)

- Sepses / Toxina / Isquemia
- Recursos terapêuticos p/ prevenir ou alterar o curso da NTA – insucesso
- Mortalidade NTA + diálise = 50-80%

Necrose Tubular Aguda (NTA)

- Definição: declínio na TFG; acúmulo de compostos nitrogenados, incapacidade em regular o balanço de sódio, eletrólitos, ácidos e água
- Critério diagnóstico: declínio de 50% da TFG calculada ou aumento de 0,5 mg/dl na creatinina
- IRA x NTA



Lesão Renal Isquêmica

Alterações Hemodinâmicas

- contração mesangial
- vasoconstricção
- congestão medular

↓ FPR
↓ RFG

↓ K_f

↓ oferta O_2 na medula externa

Lesão Tubular

- obstrução tubular
- vazamento retrógrado

REDUÇÃO NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Diagnóstico de IRA

- ▶ história
- ▶ sinais clínicos
- ▶ oligúria em 50% casos
- ▶ dados laboratoriais

< 400 ml/dia

< 0,5 ml/kg/h

< 1 ml/kg/h

Clearance de Inulina: TFG

Clearance de PAH: FPR

Clearance de creatinina

Diagnóstico: Uréia e Creatinina

- Uréia: depende de oferta exógena (ingesta); produção endógena (catabolismo) e reabsorção tubular.
- Azotemia pré-renal: hipovolemia aumenta a reabsorção de uréia no túbulo coletor
- Creatinina de origem muscular pode aumentar em estados catabólicos (rabdomiólise)

Diagnóstico: Uréia e Creatinina

- Secreção tubular de creatinina aumenta quando há baixa TFG
 - Clearance de creatinina superestima TFG
- Drogas como Cimetidina e Trimetoprim inibem a secreção tubular de creatinina – aumento do nível de C sem queda da TFG
- Reconhecimento Tardio da NTA: ausência de oligúria

Diagnóstico de NTA

- Queda de perfusão renal: Baixa concentração urinária de sódio e FeNa, alta osmolalidade urinária, elevada relação U/P de creatinina indicam função tubular preservada e resposta renal adequada a azotemia pré-renal.
- Instalação de NTA: disfunção tubular leva a aumento na concentração U de sódio e FeNa, e diminuição da capacidade de concentração urinária com queda da osmolalidade

Diagnóstico de NTA

- Curso crônico e diuréticos podem falsear a avaliação diagnóstica
- NTA em situações de rabdomiólise, mioglobinúria, hemólise, sepse, cirrose, ICC, e nefropatia por radiocontraste podem estar associados a baixa concentração urinária de sódio e FeNa
- Avaliar sedimento urinário: células do epitélio tubular, cilindros granulados

Epidemiologia- NTA

- 38% pacientes hospitalizados
- 76% pacientes de UTI
- Mortalidade: 37% / 78%
- Recuperação renal total: 56-60%
- Diálise a longo termo: 5-11%
- Diálise na UTI: 30% precisam após a alta
- SEPSE = principal causa

Epidemiologia - NTA

- Fatores de risco que aumentam mortalidade de NTA:
 - Sexo masculino, idade avançada, estados comorbidos, malignidade, oligúria, sepse, ventilação mecânica, disfunção de múltiplos órgãos, elevados scores de gravidade

Tratamento

- Prevenção e reversão da NTA
 - Acetilcisteína na prevenção da IRA secundária a radiocontraste (21% p/ 2%)
 - Manitol + bloqueadores de canais de cálcio em transplantados renais reduz necessidade de diálise

Após a instalação da NTA: dopamina ou diuréticos de alça em altas doses – sem efeito na duração NTA / necessidade de diálise / sobrevida.

Estudos em animais têm resultados não reprodutíveis em humanos

Tratamento

- Evitar AINH; atb nefrotóxicos; contraste
- Suporte Hemodinâmico / boa perfusão renal
- Após período de isquemia- prejuízo no mecanismo de autorregulação renal, qualquer que seja a pressão arterial
- PA baixa = vasoconstricção renal

Principal estratégia no tratamento = manter adequada volemia

Sem evidências: Swan-Ganz / otimização de DO₂ / Dopamina

Suporte Nutricional

- Catabolismo protéico- alta morbi-mortalidade
- Vários ECR: NPP não aumenta sobrevida
- Pacientes desnutridos: NPP associada a redução de complicações não-infecciosas
- Heyland- metanálise: 26 ECR- NPP x não NPP (2211 pacientes críticos): não houve benefício
- Sem provas de benefício de NPP na NTA
- Abel e cols (1973): suplementação de aa essenciais x glicose acelerou a recuperação da fç renal e aumentou sobrevida de pacientes em diálise. Outros estudos posteriores não confirmaram
- Revisão recente: prover calorias proteicas e não proteicas sem superar 1,5 g/kg/dia de proteínas em pacientes com NTA
- Nutrição Enteral reduz mortalidade

Diálise

- Biocompatibilidade da membrana x inflamação
- Efeitos hemodinâmicos, osmóticos e metabólicos
- Início e dose: início precoce reduz complicações (sangramento TGI; Sepses) e mortalidade. Doses maiores podem melhorar a sobrevida na NTA

Recomendações na IRA

1. Avaliar conduta p/ IRA quando creatinina elevar-se em 0,5 mg/dl
2. Excluir causas pré-renais
3. Excluir causas pós-renais
4. Rever sedimento urinário
5. Avaliar eletrólitos na urina (antes de diuréticos): osmolalidade, sódio, relação U/P de sódio, FeNa.
6. Se $C_{\geq} 2$: *“Consulte sempre um Nefrologista”*

Recomendações na IRA

7. Prever a necessidade de diálise: NTA oligúrica ($DU < 400$ ml/24hs) x não oligúrica (30 % casos)
8. Evitar ressuscitação hídrica excessiva: edema pulmonar; v. mecânica; SDOM
9. Evitar hipotensão. Só tratar hipertensão se lesão de órgão alvo
10. Manter BH, tratar hipercalemia. Não usar dopamina “renal”
11. Ajustar doses de medicamentos
12. Quando indicado, preferir nutrição enteral a parenteral
13. Discutir indicação precoce/ modo de diálise com nefrologista