temas de MEDICINA

— LIÇÕES SOBRE PATOLOGIA RENAL —

N.os 9-10-11 - JAN./MARÇO 1964 - EDIÇÃO DOS LABORATÓRIOS ATRAL

Não sufoar

Vale mais do q uma sobrenta...

Abreviaturas por iniciais

G.F.R. : Índice de filtração glomerular (Glomerular filtration rate)

R. P. F. = Débito renal

Tm = Transporte máximo tubular

temas de MEDICINA

(Atral)

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral
Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º
Lisboa

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

LIÇÕES DE PATOLOGIA RENAL

CÁTEDRA DE PATOLOGIA MÉDICA — PROF. ARSÉNIO CORDEIRO

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

Por

Arsénio Cordeiro *

As funções conhecidas do rim consistem em manter a constância de composição e volume do fluído extra-celular e contribuir para a regulação da pressão arterial e da eritropoiese.

Nesta sua primeira atribuição encontram-se incluídos múltiplos aspectos que o esforço duma legião de investigadores têm tornado conhecidos no último século, e que constituem bases importantes do fenómeno da homeostase.

Em 1878, com poucos elementos concretos, mas uma intuição e clareza de espírito quase divinatórias, Claude Bernard escreveu: «La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre, indépendente: le mechanisme qui le permet est celui qui assure dans le milieu le mantien de toutes les conditions nécessaires à la vie des élèments».

Uma razoável aproximação desta vida livre, independente, desejo e meta de todo o organismo vivo, como comenta filosòficamente Homer Smith, pode dizer-se que foi substancialmente conseguida no «Homo Sapiens» normal e com saúde, especialmente quando comparamos as suas células com os protozoários vivendo nas águas dos mares.

A sujeição destes últimos ao meio que os cerca, a sua vulnerabilidade às variações dele, traduzindo-se por catástrofes em massa à mais pequena alteração, contrasta com a relativa estabilidade dos animais superiores em face de variações ambientes, que lhes permitiu sair das

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

águas, povoar desertos e montanhas, suportar desvios térmicos de mais de 50°, teores de vapor de água desde a secura à saturação, regimens alimentares desde o vegetarianismo puro até às dietas dos esquimós ou dos massai.

E, no entanto, esta aparente independência é frágil e incompleta. Em 1909, Starling escrevia: «The organism must be provided with distint mechanisms for the regulation of the amount, the composition and molecular concentration of this (extra-celular) fluid. This office is subserved by a variety of organs. Excess of water or salts is eleminated by the kidneys. Loss both water and salts has to be made up by the agency of the alimentary canal...». Se pensarmos que não são só os sais e a água que têm que ser obtidos através do canal alimentar, este último aspecto limita bastante a liberdade e independência de cada um, como todos sabem.

Mas no entanto, no que respeita aos mecanismos reguladores das perdas, o homem goza de aceitável margem de adaptação às mais variadas condições, desde que o rim esteja são. Este complexo trabalho de adaptação, já vosso conhecido desde o Curso de Fisiologia, nas suas linhas gerais, comporta uma multiplicidade de aspectos parcelares.

Um dos mais precocemente conhecidos e citados é o da regulação da concentração osmótica, dissociando as excreções de água e de sais de perfeito acordo com as necessidades. Outro é o da regulação do património hidro-salino total e do volume do fluido extra-celular que constitui o pequeno «mar» privativo que em cada animal superior substitui o oceano ambiente.

Outro ainda é o da regulação quantitativa dos vários componentes do meio interno, de tão complexa composição, sujeito a tantas causas modificadoras, mantendo-se apesar de tudo em perfeito equilíbrio dinâmico através da excreção selectiva pelo aparelho renal.

Intimamente relacionado com a composição, surge-nos o papel decisivo na regulação do equilíbrio ácido básico, por excreção e por poupança de determinados iões, através de mecanismos de síntese e transferência.

Não é de estranhar que órgão tão importante e complexo possa determinar quando doente as mais variadas perturbações, consoante a natureza, sede e intensidade da lesão, desde a supressão total de função, — a anuria, até uma restricta disfunção parcelar como a que resulta da falta congénita dum único enzima, como a cistinuria ou a diabetes renal.

A soma de conhecimentos dispersos obtida nos últimos decénios

em todos os sectores, torna evidentemente muito árdua a tarefa dos expositores que pretendam apresentar aos alunos o capítulo da patologia renal duma forma simplificada e acessível, sem permitir no entanto que a esquematização didáctica desvirtue ou omita os factos de importância fundamental.

No capítulo das ciências básicas as contribuições da histologia, da bioquímica e da fisiologia são notáveis. A anatomia e a fisiologia comparadas têm aqui fornecido dados valiosíssimos para a compreensão de muitos fenómenos.

Todo o estudo dos mecanismos homeostáticos a cargo do rim, o seu papel na regulação da composição e volume do meio interno, tem levado a extraordinários progressos no conhecimento das funções renais.

A anatomia patológica das variadas nefropatias humanas e experimentais tem contribuído com uma massa importante de conhecimentos. Os quadros clínicos, genialmente esboçados por Bright, têm sido levados pelos internistas a um detalhe notável de descrição. Mas, no entanto, a tarefa última de integração de todos estes conhecimentos parcelares que é a missão básica do médico, permitindo uma sequência descritiva e interpretativa que partindo da etiologia, siga através da fisiologia patológica e da anatomia mórbida até à explicação de todas as manifestações da doença, culminando no seu diagnóstico e na sua cura, é em muitos casos impossível.

A impressionante velocidade do progresso técnico é, por sua vez, causa de não poucos erros de raciocínio e de interpretação. Bastam alguns exemplos para confirmar esta asserção. A microscopia electrónica, a histoquímica, o estudo do material colhido por biópsia, as técnicas de micropunctura e microdisseção e os métodos de «paragem de fluxo» (stop flow), vieram abrir novos campos de estudo, e numerosas achegas já possuímos a partir deles.

E, no entanto, o deslumbramento de novos horizontes, a pressa de pedir à anatomia patológica e à fisiopatologia respostas positivas, quando a anatomia e a fisiologia normais vistas por estes prismas, não estão inteiramente esclarecidas, veio pôr um numero de dúvidas porventura superior, às resoluções fornecidas quando não conduziu (o que é mais grave) a erros de interpretação. Mais flagrante ainda este fenómeno se apresenta no campo da imunologia e das nefropatias experimentais.

O clínico está neste momento um pouco na situação dum homem que estivesse recebendo heranças sucessivas e substanciais, sem que, no primeiro embate, seja capaz de aplicar, ou mesmo de apreciar devi-

damente, os capitais que desabam sobre ele, aparentemente pouco digno de tais riquezas.

Não o menosprezemos no entanto, pela situação em que se encontra. Ele foi, e há-de ser sempre, o grande impulsionador dos progressos científicos e um dos maiores contribuintes para eles.

Já vivemos uma época em que muitos dos conhecimentos sobre os fenómenos fundamentais da fisiologia são aplicados no diagnóstico e tratamento dos enfermos. Todos os factos aparentemente desconexos serão integrados em breve pelo clínico no padrão utilizável da entidade nosológica.

Sem contar que a aplicação prática foi sempre a grande razão de existência da ciência pura na medicina pois como escreve Strauss: «The study of diseases has always been the flint from which have come sparks to light the beacon of physiologic understanding».

Mais, as disciplinas chamadas basilares, bem como as auxiliares, cairiam depressa num bizantinismo estéril, se não tivessem na clínica estímulo para o seu progresso, vasta aplicação para os resultados conseguidos, orientação e guia para futuros empreendimentos.

Numa cadeira clínica, é pois a nossa missão conduzir os alunos a esse trabalho de integração das noções básicas (que já lhes foram ministradas) no padrão da entidade mórbida, para uma aplicação ulterior do seu conhecimento em benefício do caso individual que em cada dia, mais tarde, lhe será confiado.

A sistematização dum programa de ensino em nefrologia sofre das dificuldades próprias da vastidão do campo, da interdependência e sobreposição de fronteiras dos vários capítulos (tantas vezes apresentados em livros de texto como compartimentos estanques) e da falta dum esquema de classificação aceitável sob todos os pontos de vista.

Dado o rápido avanço e a importância de muitos factos e noções adquiridas, é indispensável que alguns aspectos da anatomia microscópica e da fisiologia do rim sejam revistos.

Estão nesse caso, por exemplo, as achegas que a microscopia electrónica nos trouxe nos últimos tempos e os novos aspectos da fisiologia tubular contidos na teoria das «correntes contrárias de Wirtz, trabalhada por Berliner, por Gottschalk e por Ulrich, bem como os resultados do estudo funcional do rim pelos métodos modernos.

Estas bases levam-nos à possibilidade de tentar esquemàticamente esboçar o panorama das diversas eventualidades que, modificando anatómica e funcionalmente os vários sectores do nefron, se podem traduzir clìnicamente por um sintoma, sindroma ou entidade clínico-pato-

lógica, o que poderia teòricamente levar a uma classificação anatomo-clínica ou etiopatogénica.

A interdependência dos vários sectores funcionais do nefron não permite, como veremos, atingir plenamente este objectivo, o que explica as lacunas de todas as classificações propostas, das quais as principais serão apresentadas e criticadas.

Desta forma, na impossibilidade de nos cingirmos inteiramente a uma delas, pensamos que será mais útil ocupar a segunda parte deste curso no estudo dos grandes sindromas nefrológicos, tal como eles se apresentam aos olhos do clínico e independentemente da sua etiologia, focando especialmente a insuficiência renal aguda e crónica, os sindromas tubulares puros, os sindromas glomerulares (nefrítico e nefrótico), o sindroma pielonefrítico e a hipertensão renal.

A terceira parte deste estudo será baseada em critério anatomo-clínico e nelas serão apresentados os quadros e história natural das nefropatias mais importantes, com a discussão, dentro do possível, dos seus problemas etiopatogénicos.

Esta série de lições, cujo objectivo é o de fornecer aos alunos um resumo orientador, tanto quanto possível actualizado, num capítulo da patologia que atravessa uma tão singular fase de renovação de conceitos, é imensamente valorizada pela contribuição dos Prof.es Xavier Morato, Carneiro de Moura e Aires de Sousa, que, através da sua amizade sempre presente, quiseram vir trazer aqui o interesse e autoridade dos seus conhecimentos. Eles ajudarão a desempenhar uma tarefa que é neste momento particularmente difícil por se realizar numa época preparatória de grande revolução, dum futuro em que alguém, seguindo a senda aberta por Bright e continuada por Widal, Volhard, Bell e Homer Smith nos legue um método de classificação nefrológica simultâneamente simples e exacto.

GLOMÉRULO RENAL

Por

M. J. Xavier Morato *

1

Os glomérulos renais foram observados e descritos pela primeira vez pelo anatómico e microscopista italiano MARCELLO MALPIGHI, na sua obra *De Viscerum Structura*, publicada em Amsterdam, em 1669. Este percursor da anatomia microscópica chamou-lhes glândulas, mas reconheceu e demonstrou as suas relações com a circulação arterial do rim [1] bem como admitiu a sua importância na excreção urinária [2].

Houve, porém, que esperar quase dois séculos para que o descobrimento de MALPIGHI tivesse a sua verdadeira repercussão nos domínios da anatomia e da fisiologia do rim. JACOB HENLE (1809-

---

* Professor Catedrático de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

[1] «Que elas (*glândulas*) estão ligadas directamente àqueles vasos (artérias) é claramente demonstrado pela perfusão de líquido corado através da artéria renal, pois as glândulas e as artérias que se lhes ligam se coram da mesma côr, de forma que a vista percebe muito fàcilmente a sua ligação».

[2] «Se, na verdade, como provàvelmente todos concordam, o material da urina deriva das artérias e desde que, como se demonstrou acima, as terminações das artérias se abrem naquelas numerosas glândulas e desde que a urina é eliminada para dentro do bacinete através das fibras (*actuais tubos colectores*) do rim como através de canais excretores peculiares, tem de se admitir entre elas (*glândulas* e *fibras*) continuidade e comunicação porque, de outro modo, nenhum líquido segregado passaria das artérias para o bacinete».

-1885), professor de Anatomia (primeiro em Zürich, depois em Heidelberg e finalmente em Göttingen) descobriu e descreveu os tubos renais. O seu nome ficou ligado a uma parte do tubo urinífero — a ansa de HENLE. Por seu lado, Sir WILLIAM BOWMAN (1816-1892), o pai do rim, como lhe chamou Sir MICHAEL FORSTER, descreveu pormenorizadamente a estrutura dos glomérulos renais e o seu invólucro epitelial que, por isso, se designa cápsula de BOWMAN. Aos estudos de BOWMAN anda ligada a doutrina da filtração-secreção, segundo a qual, a função do glomérulo é exclusivamente a da eliminação da água. Os outros constituintes da urina seriam o resultado da actividade dos elementos do tubo urinífero. Mas logo, desde 1842, a esta doutrina outra se opõe, defendida pelo grande fisiologista alemão KARL LUDWIG, falecido em 1895. É a teoria da filtração-reabsorção. Esta teoria admite que o filtrado glomerular é um plasma sanguíneo desprovido de albumina e que as substâncias químicas que nele se encontram dissolvidas são total ou parcialmente reabsorvidas ao nível do tubo urinífero. Esta discussão envolveu fisiologistas e histofisiologistas do maior talento. Voltaremos a fazer-lhe rápida menção no final desta exposição.

2

Os glomérulos renais são constituídos por capilares sanguíneos que, no conjunto, tomam uma forma esferóide e que resultam da capilarização duma arteíola — a arteríola aferente ao glomérulo; por outro lado, os mesmos capilares convergem numa outra arteríola — a arteríola eferente ao glomérulo (Fig. 2, 3 e 4). Os capilares glomerulares constituem, pois um sistema porta arterial. As duas arteríolas, aferente e eferente, relacionam-se com o glomérulo no mesmo território — o *polo vascular* do glomérulo. Dado que a origem e a terminação dos capilares glomerulares é muito próxima, estes dispõem-se como ansas.

As relações destas ansas têm sido muito discutidas. Inicialmente, admitiu-se que os capilares se anastomosavam profusamente e que o glomérulo era, portanto uma verdadeira rede de capilares enovelados. Os trabalhos de WIMTRUP (1928) fizeram abandonar totalmente esta doutrina e levaram a aceitar que cada capilar, de disposição mais ou menos sinuosa, representava uma via directa entre as arteríolas aferente e eferente. Observações mais recentes de ELIAS (1957) trouxeram novos elementos para a compreensão da disposição

Fig. 1 — Rim de gato cujas artérias foram injectadas com tinta da china. Distingue-se bem a rede capilar do órgão e os glomérulos, bem como as relações destes com as artérias interlobulares.

das ansas capilares glomerulares. Segundo os dados obtidos por este autor, os capilares dispõem-se em lóbulos, unidades anatómicas do glomérulo. Um lóbulo é constituído pelo conjunto dos capilares oriundos de cada uma das ramificações terminais da arteríola aferente. Os capilares de cada lóbulo anastomosam-se, mas não existem anastomoses entre capilares de lóbulos diferentes, mesmo vizinhos (Fig. 3).

As arteríolas aferentes aos glomérulos são ramos colaterais das artérias interlobulares que, na zona cortical, se dispõem entre as pirâmides de FERREIN (Fig. 1). Como se sabe também, as artérias interlobulares são colaterais ou terminais das artérias arciformes.

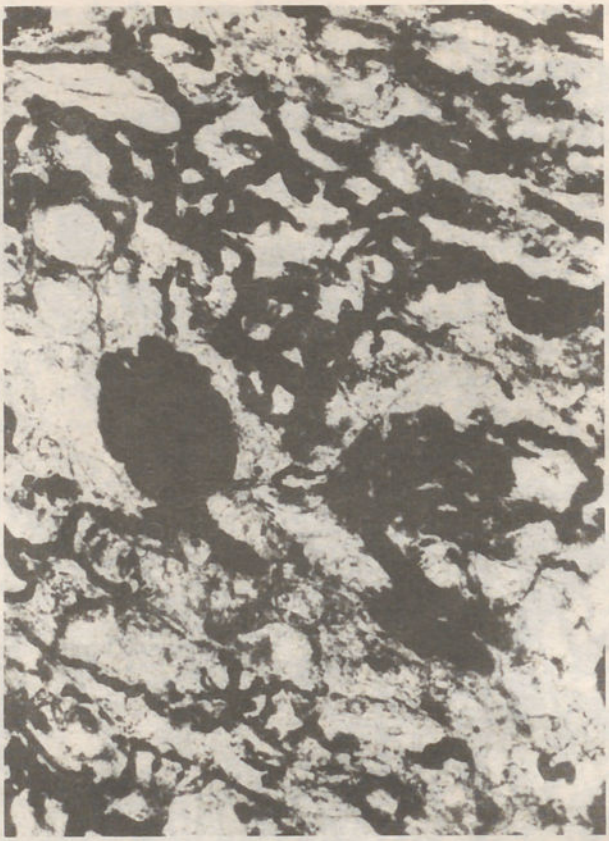


Fig. 2 — Rim de gato nas condições da fig. 1. Um glomérulo em que se distinguem bem as duas arteríolas, aferente (à direita) e eferente (à esquerda). Esta última continua-se com a rede capilar dos tubos.

As arteríolas eferentes, após um curto trajecto, capilarizam-se. São estes capilares que nutrem os tubos renais do labirinto e das pirâmides de FERREIN (Fig. 2). Tal disposição não pode esquecer-se quando se encaram os problemas da fisiologia e da patologia renal. Deve ter-se presente que o sangue que corre nos capilares que irrigam os tubos é mais pobre de água, iões e substâncias difusíveis do que aquele que irriga quaisquer outros territórios do organismo. Por outro lado é evidente que todas as alterações da circulação ao nível do glomérulo têm de repercutir-se ao nível das porções essencialmente funcionais dos tubos uriníferos, o que representa mais um elemento a dar unidade ao conjunto do glomérulo e tubo urinífero anexo.

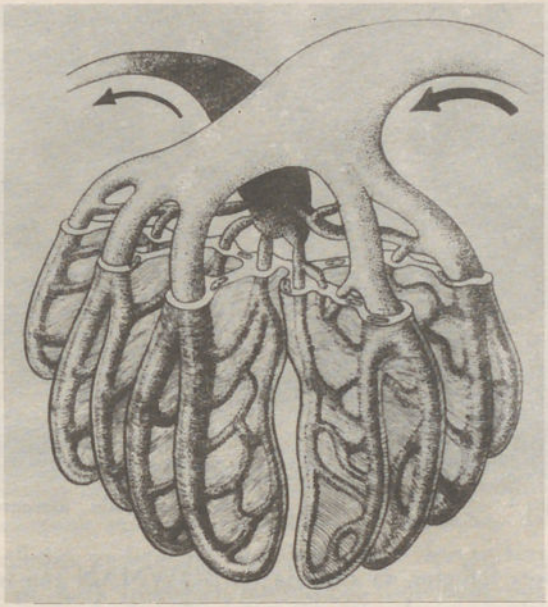


Fig. 3 — Esquema do glomérulo renal, segundo ELIAS

Os estudos da histogénese do rim ensinam que a diferenciação do glomérulo é acompanhada pela diferenciação simultânea dum invólucro epitelial, dependência da extremidade proximal do tubo urinífero embrionário. Esse invólucro é a cápsula de BOWMAN. Durante o desenvolvimento embrionário, é evidente que esta cápsula é constituída por duas paredes ou folhetos que entre si limitam um espaço — o espaço capsular. Desses dois folhetos, um é externo — é o folheto parietal da cápsula de BOWMAN; o outro adere às anas capilares — é o folheto visceral da mesma cápsula. O folheto parietal, constituído por um epitélio simples muito achatado, continua-se com o início do tubo contornado de 1.ª ordem; por sua vez, o espaço capsular continua-se com a cavidade do mesmo tubo. O território da cápsula de BOWMAN em que se dá aquela continuidade designa-se o *polo urinífero* do glomérulo (Fig. 5).

Polos vascular e urinífero ocupam geralmente posições opostas no contorno do glomérulo. Em virtude do pequeno território que representam, não se observam na maioria dos glomérulos que se observam em cada corte. Mais difícil ainda é a observação simultânea dos dois polos do mesmo glomérulo.

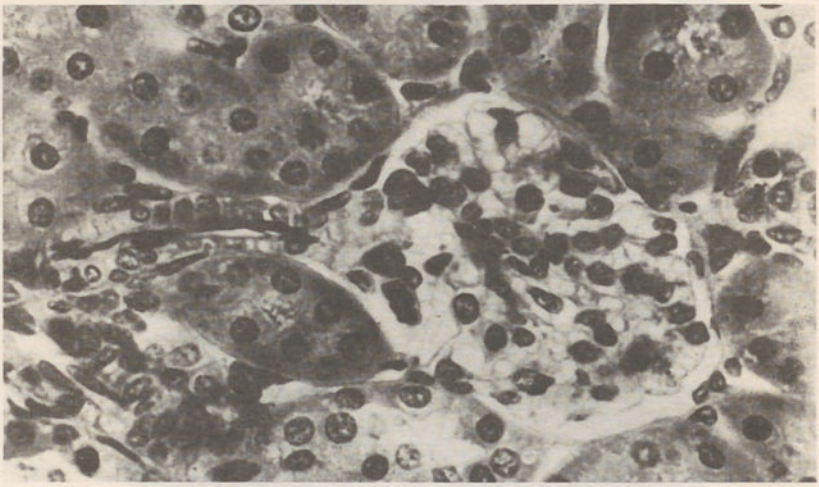


Fig. 4 — Glomérulo renal de cão. Arteríola aferente.

Se os dois folhetos da cápsula de BOWMAN são indiscutíveis durante a histogénese do rim, já assim não sucede, quando se trata de glomérulos adultos. Neste último caso, o folheto externo é sempre fàcilmente observável, ao contrário do que sucede com o folheto interno da cápsula de BOWMAN, o que justifica que se lhes dediquem algumas palavras em especial.

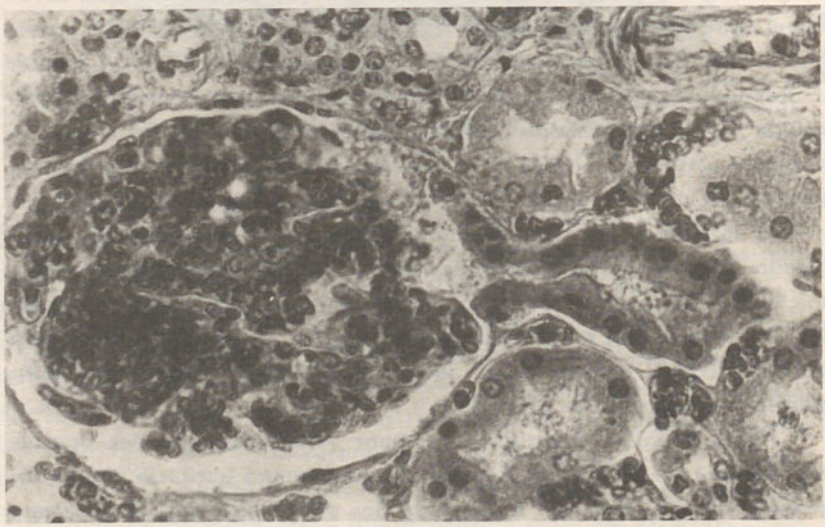


Fig. 5 — Glomérulo renal de cão. Polo urinífero: continuidade entre o folheto parietal da cápsula de BOWMAN e o tubo contornado de 1.ª ordem.

Como sabem, os elementos do folheto visceral da cápsula de BOWMAN aderem fortemente às ansas capilares, o que torna extraordinàriamente difícil a sua distinção. E a este respeito surgem sérios motivos de discussão. Para uns não existe, as ansas capilares estão nuas dentro da cavidade capsular; para outros o revestimento epitelial dos capilares existe, mas é descontínuo; para outros ainda é um sincício. Em qualquer dos casos, porém, a sua insignificância morfológica explicava que fisiologistas e fisiopatologistas se tivessem desinteressado de semelhante estrutura, apenas com significado embriológico e que parecia destinada a regressar total ou parcialmente durante a histogénese do rim.

Deve ser essa razão por que a fisiologia e a fisiopatologia glomerular se debruçaram essencialmente sobre os problemas da permeabilidade das células endoteliais dos capilares e foram levadas a pôr inteiramente de lado qualquer intervenção funcional dos elementos celulares representantes do folheto visceral da cápsula de BOWMAN.

Outro problema que tem sido muito discutido por alguns histologistas é a existência de uma porção central de tecido conjuntivo a servir de eixo ao glomérulo, seus lóbulos e suas ansas (*mesângio* de ZIMMERMAN). Esta questão está ìntimamente ligada com os conceitos da diferenciação do glomérulo e sua origem embrionária, aspecto sobre o qual não poderemos insistir.

Quem primeiro descreveu células epiteliais a revestir os capilares glomerulares foi GERLACH, em 1845 e 1848. Mas ao passo que LUDWIG (1827) punha em dúvida a continuidade dessa camada epitelial, dois anos depois, HEIDENHAIN, afirmava-a. A noção de que aquelas células formariam um sincício surge com DRASCH (1877) e von EBNER (1902) no que foram mais tarde acompanhados por muitos histologistas: ZIMMERMAN (1915), von MÖLLENDORF (1927), BARGMAN (1933), etc. Todos estes autores aceitavam a existência de uma camada descontínua. von MÖLLENDORF chamou-lhes *Deckzellen* (células de revestimento) e MAX CLARA designa-as como *epicitos*. O primeiro admitia mesmo que, morfològicamente, a camada de revestimento dos capilares não devia ser considerada um epitélio; antes se semelhavam a células adventícias dos capilares, com origem conjuntiva, isto é, em relação com o mesângio.

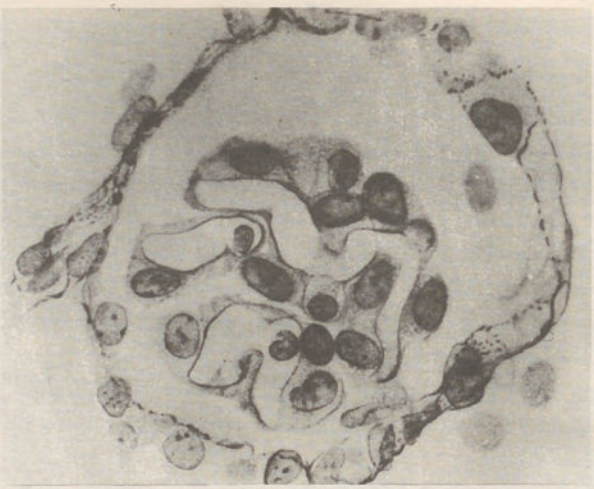


Fig. 6 — Glomérulo renal, segundo BENSLEY e BENSLEY. O epitélio pericapilar é constituído por células bem limitadas, que constituem um revestimento contínuo.

Cite-se ainda a opinião de von EBNER que, em 1910, considerava os capilares glomerulares forrados por uma membrana plasmática sem núcleos.

Só em 1929, MC GREGOR, seguido por R. R. BENSLEY e R. D. BENSLEY (1930) (Fig. 6), restabelece as ideias de HEIDENHAIN. Afirma-se de novo que as células do folheto interno da cápsula de BOWMAN constituíam uma membrana contínua, separada da parede dos capilares pela membrana basilar. Quanto ao mesângio de ZIMMERMAM, BENSLEY e BENSLEY afirmaram que a quantidade de tecido conjuntivo intraglomerular é muito pequena e limitada ao polo vascular. O seu aumento deve ser considerado como um sinal patológico.

4

Antes de se abordar a questão dos aspectos ultra-estruturais já conhecidos, relativos à passagem de substâncias do lumen dos capilares glomerulares para o espaço capsular, seja-me permitido fazer-lhes algumas considerações acerca da permeabilidade celular em geral.

É evidente que a saída e a entrada de substâncias na célula tem de estar relacionada com propriedades da sua membrana. Natural-

mente, a primeira ideia que surgiu ao espírito dos estudiosos foi que a membrana celular se comportasse como uma membrana físico-química, semi-permeável, e que o trânsito das substâncias através dela se realizasse por um simples mecanismo de osmose. Mas, o conhecimento de que algumas substâncias, por exemplo o Na e o K, se encontram sempre em concentrações diferentes no citoplasma das células e nos espaços intercelulares, levou os citofisiologistas a admitir que, embora a osmose explicasse a passagem de algumas substâncias, esse fenómeno físico não poderia aplicar-se a todos os iões e moléculas. Diferentes teorias foram, por isso, surgindo, tendentes a explicar as características particulares da permeabilidade da membrana celular. Citaremos apenas, sem mais pormenores, a *teoria lipóide* de OVERTON (1895) e a *teoria do filtro* (RUHLAND, 1952); segundo a primeira, as substâncias atravessariam a membrana celular, melhor ou pior, conforme a sua maior ou menor solubilidade nos lipóides, dada a natureza lipídica da mesma membrana; de acordo com a segunda, as moléculas passariam para dentro ou para fora das céluls em relação com as suas dimensões e as dos poros que existiriam na membrana celular. Mais tarde (1933), COLLANDER sugere a *teoria do mosaico*. Para este, a membrana celular é de natureza lipóide e provida de poros; umas substâncias atravessam-na em virtude da sua lipofilia, outras, hidrófilas, através dos orifícios e conforme as suas dimensões moleculares. A teoria do mosaico, a que tem maior número de adeptos, não explica, porém, o fenómeno da chamada *permeabilidade selectiva*, a que já se fez referência a propósito da permeabilidade dos iões de Na e de K, e que consiste no facto de iões ou moléculas com propriedades e dimensões muito semelhantes se concentrarem de maneira diferente no citoplasma e nos líquidos intercelulares e contra as leis da osmose. É a chamada *concentração preferencial*.

Tais factos levaram a admitir que para muitas substâncias a permeabilidade da membrana resulta duma função activa da célula, com dispêndio de energia, que muito provàvelmente resulta dum mecanismo enzimático. É a permeabilidade por *transporte activo*.

Fenómenos que se realizam em escala iónica ou molecular têm estado para além das possibilidades de observação do microscopista; mas, desde que METCHNIKOFF descreveu a fagocitose se sabe que partículas microscòpicamente identificáveis podem ser incorporadas em certas células por um mecanismo activo de englobamento. Também a noção morfológica de sistema retículoendotelial foi acompanhada da noção da permeabilidade de certas células dos organismos animais

a partículas coloidais que dentro da célula floculam e se aglomeram (*athroos*, em grego significa reunido) e, portanto, se tornam visíveis. É o chamado fenómeno da *atrocitose*. O microscopista pôde, então, pelo estudo da concentração de corantes e pela observação da atrocitose, atacar o fenómeno da permeabilidade celular, embora de forma indirecta, dado que, verdadeiramente, a travessia da membrana lhe escapa por razões óbvias.

Fenómeno idêntico ao da fagocitose, mas que dela se distingue pela natureza líquida da partícula é o da *pinocitose* (*piein*, em grego, significa beber). Descrita pela primeira vez por LEWIS, em 1931, em células em cultura de tecidos, consiste no englobamento intracelular de gotículas do líquido do meio.

É claro que fagocitose e pinocitose não representam verdadeiramente tipos de permeabilidade celular. Em qualquer dos casos, a partícula englobada fica, durante algum tempo, separada do citoplasma pela parede do vacúolo que a contém. Esta parede, por sua vez, é uma dependência da membrana celular invaginada na ocasião do englobamento da partícula. Enquanto as partículas se conservam nos vacúolos, tudo se passa como se se encontrassem fora da célula, junto da membrana, e a absorção das substâncias que as constituem, através da parede dos vacúolos levanta os mesmos problemas de permeabilidade da membrana celular.

A microscopia electrónica não podia deixar de se ter chocado com problemas relacionados com a permeabilidade da membrana.

Duma forma muito resumida dir-se-á que não se verificou a existência de poros, o que não quer dizer que eles não existam numa escala dimensional inferior ao poder de resolução dos microscópios; verificou ainda a existência permanente de uma membrana celular que, num ou noutro caso de células animais, pode, porém, interromper-se de forma localizada e permitir o estabelecimento de verdadeiros *plasmodesmos* semelhantes aos das células vegetais (*desmos*, em grego, significa laço).

Mas, para o problema que hoje nos interessa, importa salientar essencialmente dois pontos: o fenómeno da *rofeocitose* (do grego — *ropheo*, eu aspiro) e a existência de poros nas células endoteliais de alguns capilares do organismo.

A rofeocitose ou ultrapinocitose consiste num fenómeno que apenas se distingue da fagocitose de METCHNIKOFF ou da pinocitose de LEWIS pela sua reduzida escala dimensional. Pequenas invaginações da membrana isolam-se, transformam-se em vacúolos ou cana-

lículos internos, os quais, arrastados pelas correntes citoplásmicas, se deslocam e podem vir a abrir-se noutros pontos da membrana celular. Assim se criou a noção da existência duma circulação citoplásmica ao nível ultra-estrutural e da possibilidade de transporte de substâncias químicas através das células, fundamentado no mecanismo da rofeocitose.

Último ponto que merece referência neste parágrafo introdutório ao estudo da estrutura do glomérulo renal é o que se refere à ultra-estrutura da parede dos capilares.

Como se sabe, os capilares sanguíneos são constituídos por células endoteliais muito achatadas, cuja porção nucleada faz certo grau de saliência no lumen do capilar. À volta, existe uma membrana basilar anista, rica de fibras precolagénias e de mucopolissacáridos.

Por vezes, o citoplasma duma só célula endotelial forra todo o contorno do capilar.

A microscopia electrónica confirmou os caracteres gerais já conhecidos, mas revelou também certos pormenores que convém referir.

A célula endotelial tem uma ultra-estrutura idêntica à de qualquer outra célula. É muito frequente, à superfície, a existência de microvilosidades desiguais, bem como a presença de abundantes vacúolos, limitados por uma membrana, desprovidos de conteúdo aparente e dos quais alguns estão abertos para qualquer das faces da célula; neste caso, a membrana vacuolar continua-se e identifica-se com a própria membrana celular. Isto é, as células endoteliais dos capilares apresentam abundantes imagens de rofeocitose.

Quanto à membrana basilar, apresenta-se como uma camada densa e homogénea, às vezes, vagamente fibilhar. Por vezes, é constituída por três zonas, uma média, densa, e duas zonas, interna e externa, muito mais claras. Entre a membrana basilar e as células endoteliais é muito frequente a existência de um espaço de largura variável (espaço periendotelial).

Na totalidade dos capilares, incluindo os sinusóides, o revestimento endotelial é contínuo e nas zonas de contacto de células vizinhas, os seus bordos sobrepõem-se. Mas, nos capilares das glândulas endócrinas e dos glomérulos renais, observam-se regularmente poros cujo diâmetro, no primeiro caso, oscila entre 300 e 400 A°, que atravessam toda a espessura das células endoteliais e põem em comunicação directa o lúmen do capilar com o espaço periendotelial.

Tanto as citadas imagens de rofeocitose como a existência de poros no endotélio capilar ilumina com nova luz os problemas relativos à permeabilidade daquele endotélio.

5

Quase simultâneamente, PEASE e BAKER (1950), na América, e OBERLING, GAUTIER e BERNHARD (1951), em França, divulgaram as primeiras imagens e descrições da estrutura do glomérulo renal estudado ao microscópio electrónico. As numerosas observações subsequentes têm confirmado aqueles dois trabalhos iniciais.

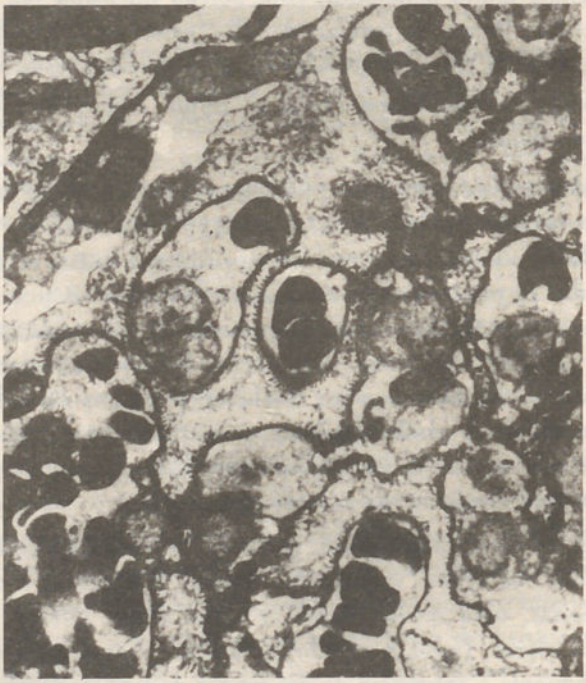


Fig. 7 — Imagem electrónica do glomérulo renal, fraca ampliação, segundo POLICARD e col. Entre os capilares, células com muitos prolongamentos, os quais se inserem na membrana basilar.

Ao lado da confirmação dos dados obtidos anteriormente pelo microscópio óptico, a microscopia electrónica deu algumas surpresas aos morfologistas e aos fisiologistas.

Confirmou que a parede dum capilar glomerular normal é constituída por três ordens de elementos: o endotélio, a membrana basilar

e o epitélio. Verificou-se também que o epitélio representa um revestimento contínuo, o que reafirma as ideias de McGREGOR e tantos outros.

As surpresas iniciam-se com as particularidades do endotélio. a) Na verdade, este apresenta-se fenestrado; nos cortes transversais a célula endotelial parece interrompida. Os poros que têm um diâmetro médio de 1.000 Å permitem uma comunicação directa entre o lumen do capilar e a membrana basilar que reveste este último. Em cortes tangenciais, verifica-se que têm contorno circular (Fig. 8).

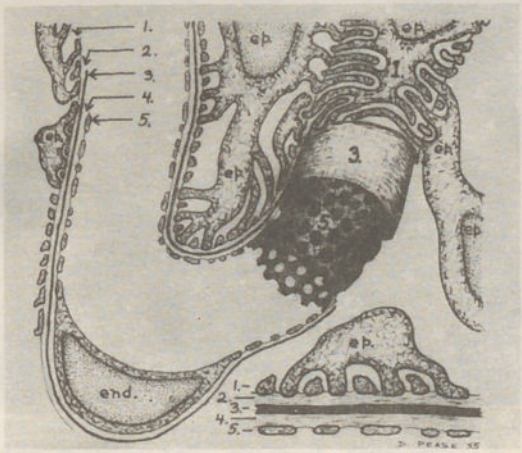


Fig. 8 — Esquema da constituição da parede dum capilar glomerular, segundo PEASE *ep.* parte de 3 células epiteliais cujos prolongamentos se apoiam na superfície do capilar (camada 1). A imagem do corte transversal destes pedículos está representada à esquerda e, no pormenor, à direita em baixo. Os pedículos inserem-se na zona clara externa da membrana basilar (camada 2) que, por seu turno, fica sobre a porção densa (camada 3). A camada clara interna (camada 4) serve de apoio ao endotélio (camada 5). O endotélio apresenta poros.

b) A membrana basilar encontra-se entre o endotélio e o epitélio. É constituída por três zonas; uma, densa, interposta entre duas camadas, menos densas (Fig. 9). Com determinados métodos de inclusão e de contraste, a membrana mostra um certo grau de estrutura fibrilhar. g sinal de fibrilo

c) As células epiteliais que se dispõem externamente à membrana basilar possuem um citoplasma que contém os organitos celulares habituais: condrioma, aparelho de GOLGI e ergastoplasma; mas, o que fàcilmente as distingue são os seus numerosos prolongamentos, às vezes um pouco ramificados (Fig. 7). São eles que dão à ultra-estrutura do

glomérulo renal uma peculiaridade rara. Os citados prolongamentos inserem-se na face externa da membrana basilar e limitam entre si *arcadas* com a largura média de 1.000 A. São frequentemente mais densos do que o corpo da célula epitelial e ao nível da sua inserção na membrana basilar alargam-se e formam uma pequena sola, o que diminui o espaço que separa os prolongamentos vizinhos. Aos espaços que chamamos *arcadas dos glomérulos*, HALL (1957) deu o nome de *fendas de filtração* (Figs. 8 e 9).

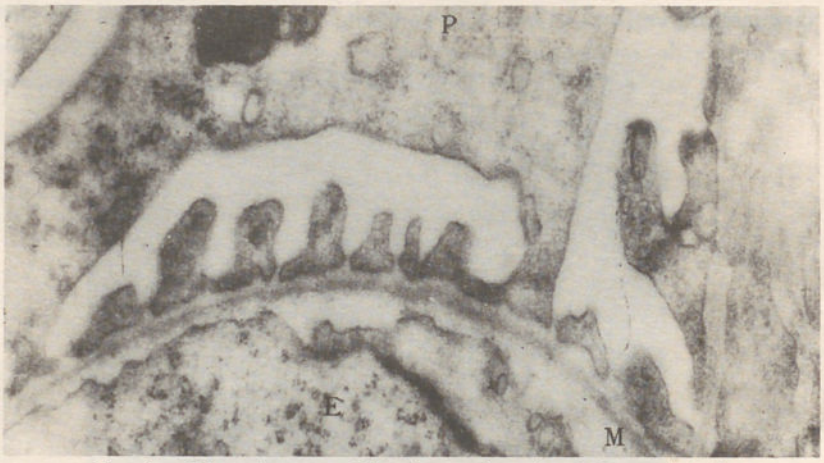


Fig. 9 — Rim de rato. Microfotografia electrónica original.
P — podocito; *E* — citoplasma da célula endotelial, por cima da qual se observa a membrana basilar (M).

As células epiteliais do glomérulo mereceram dos autores a designação de *podocitos* (do grego — *pous*, pé; *kytos*, ôco, célula) e aos seus prolongamentos dá-se também o nome *pedicelos* (do latim — *pediculus*, pé pequeno).

Estes dados morfológicos fornecidos pela microscopia electrónica extinguiram a maior parte dos litígios entre os morfologistas, acerca da existência de um revestimento celular por fora do endotélio dos capilares do glomérulo renal e ainda quanto à sua disposição numa camada contínua. Persistem dúvidas, porém, quanto à sua origem embriológica e as suas relações com o mesângio.

Mas, se a morfologia viu resolvidos grande número dos seus problemas, a fisiologia, pelo contrário, encontrou-se perante uma alteração completa dos conceitos em que se baseavam os nossos conhecimentos acerca da actividade funcional do glomérulo renal.

O primeiro ponto diz respeito à existência de poros nas células endoteliais. As suas dimensões admitem a passagem das maiores partículas coloidais de polimeros macromoleculares biológicos.

A que se deverá então que as grandes moléculas proteicas não passem para o líquido glomerular? É intuitivo admitir que seja a membrana basilar que represente o papel de filtro; e a estrutura fibrilhar a que se fez referência, está de acordo com esta hipótese (VERNIER, 1961).

Por outro lado, o estudo ao microscópio electrónico de biópsias renais humanas e ainda de animais com nefrose experimental vieram mostrar, nesses casos, a alteração da membrana basilar e dos podocitos, assim como a participação das células epiteliais na eliminação da proteína para o espaço capsular. As alterações consistem num aumento de espessurra da membrana basilar, espessamento que se mostra irregular; acrescente-se a fusão dos pedicelos com desaparição das arcadas dos glomérulos, do que resulta a formação duma camada celular contínua que forra exteriormente a membrana basilar.

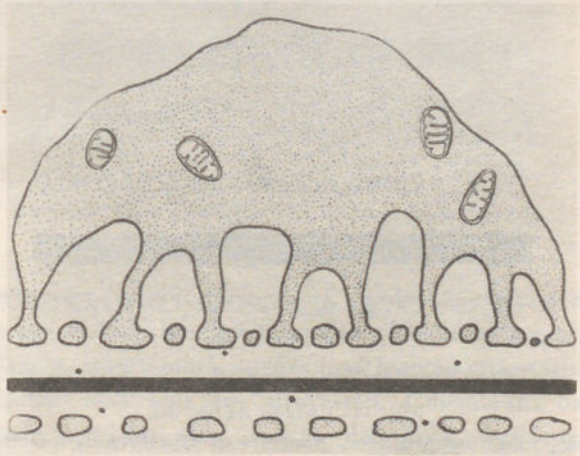


Fig. 10 — Esquema da intervenção da membrana basilar dos podocitos na eliminação glomerular das moléculas proteicas, representadas por grãos densos. Inspirado nas experiências de FARQHUAR e PALADE. Caso normal.

Na impossibilidade, de analisar a já vasta bibliografia acerca deste assunto referir-lhes-ei, apenas e a propósito do mecanismo da proteinúria, as elegantes experiências de FARQHUAR E PALADE (1960).

Estes dois autores por via endovenosa injectam ferritina [1] a ratos normais e experimentalmente nefróticos [2]. Dada a opacidade da ferritina é possível reconstituir a progressão desta molécula proteica. Verificou-se assim que, tanto nos testemunhas como nos animais nefróticos, as moléculas atravessavam os poros do endotélio e se encontravam a várias alturas da membrana basilar. A grande diferença estava na quantidade de ferritina incorporada nas células epiteliais. Nos testemunhas, normais, observam-se algumas moléculas em invaginações da membrana celular, ao nível dos pedicelos ou dentro de pequenos ou grandes vacúolos do corpo das células epiteliais (Fig. 10). Nos animais nefróticos a incorporação das moléculas proteicas, por ultrapinocitose ou rofeocitose, era muito evidente e muito intensa e as imagens observadas sugeriam a abertura das vesículas com proteína para o espaço capsular (Figs. 11, 12 e 13).

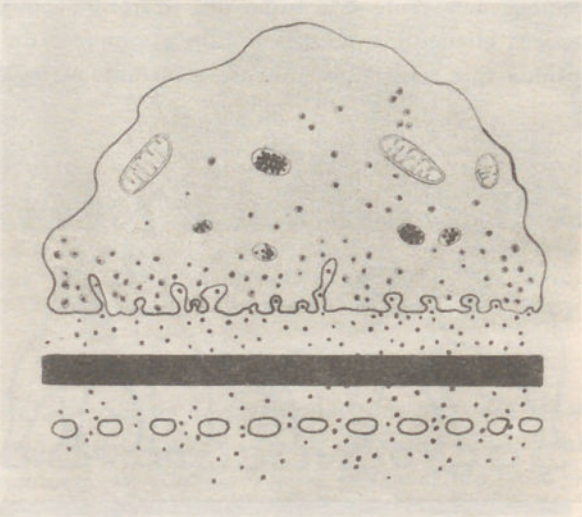


Fig. 11 — Como na fig. 10.
Rim nefrótico, fusão dos pedicelos. Aumento de espessura da membrana basilar. Numerosas imagens de ultrapinocitose. Acumulação de moléculas proteicas em vesículas e vacúolos, no citoplasma do podocito.

---

[1] A molécula da ferritina é constituída por um núcleo de hidróxido de ferro rodeado por uma camada de proteína. A totalidade da molécula tem um diâmetro de + 100 Å. Só o núcleo férrico, com um diâmetro de ± 55 A, é visível ao microscópio electrónico.

[2] A nefrose experimental foi provocada pela injecção diária de amino-nucleósido da Puromicina.

Estas experiências e os dados colhidos da anatomia patológica do rim humano obtido por biópsia são perfeitamente concordantes em admitir que na permeabilidade dos glomérulos renais não intervém ou, pelo menos, não parece intervir o endotélio capilar e que as funções de filtração competem à membrana basilar; além disso, nas nefroses e nas nefrites ao espessamento irregular da membrana basilar associam-se nítidas modificações estruturais das células epiteliais, as quais intervêm directamente na eliminação das proteínas para o espaço capsular.

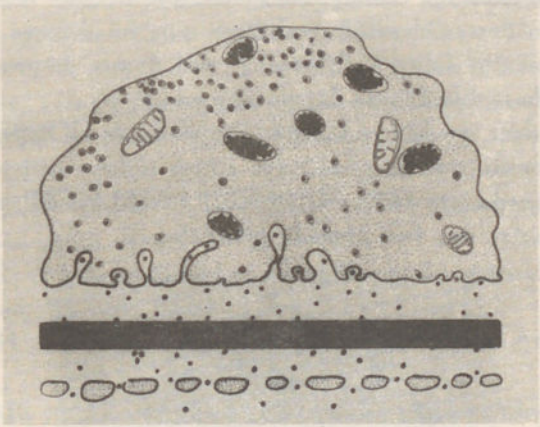


Fig. 12 — Como na fig. 10.
Aumento da acumulação das moléculas de ferritina.

Intervirão estas células também na eliminação normal dos cristalóides ou a sua atitude funcional perante as moléculas proteicas, nos casos patológicos, representará, apenas uma reacção atrocitária à grande riqueza daquelas moléculas que atravessam a membrana basilar? Se fosse obrigado a tomar uma posição definitiva, decidir-me-ia pela segunda hipótese, tanto mais que, as células dos tubos contornados também atrocitam as proteínas que passam pelo lumen do tubo urinífero

Chegado, meus senhores, ao final desta exposição, que poderei dizer-lhes a título de conclusão?

Tudo concorre para atribuir as chamadas funções de filtração do glomérulo renal não ao endotélio dos capilares, mas sim, a uma membrana anista que os recobre — a membrana basilar. E, dado que certos dados de observação levam a admitir que esta membrana per-

tence mais ao epitélio externo do que ao endotélio capilar, justo será aceitar, embora como hipótese, que a constituição química dessa membrana e o grau de polimerização dos mucopolissacáridos que entram na sua constituição dependam da actividade elaboradora e enzimática dos podocitos. A ultra-estrutura destas células concorda com a possibilidade de serem, de facto, elementos elaboradores. Por último não esqueçamos que as mesmas células, já nos glomérulos normais, mas muito mais, nos glomérulos patológicos, apresentam uma intensa actividade no domínio da rofeocitose; acentuemos que a simples albuminúria, esse sintoma tão comum, tão banal, nas afecções renais, implica a intervenção desses elementos celulares que, no decurso da história dos conhecimentos sobre o glomérulo renal, foram desprezados e até negados, dada a dificuldade da sua observação.

Havia talvez um pouco de razão nas ideias de HOEBER quando, em 1927, admitia que os glomérulos renais tinham actividade secretória [1] e quando, em 1669, MARCELLO MALPIGHI, ao observá-los pela prmeira vez, lhes chamou glândulas.

Fig. 13 — Como na fig. 10.
Passagem da proteina para o espaço capsular.

[1] W. von MOLLENDORF (1927), a propósito das opiniões de HOEBER, escrevia ser difícil tomar objectivamente a palavra secreção empregada por HOBER. Admitia que este autor quereria dizer que o trabalho glomerular, como qualquer trabalho da substância viva, é regido pelas particularidades da vida e não deve ser considerado como um trabalho puramente físico, idêntico ao de uma membrana morta. Mas entendia que se não poderia falar de secreção em sentido estrito, visto que a suposta actividade glomerular não dava origem a substâncias novas.

BIBLIOGRAFIA CITADA

BARGMANN, W. — Weitere histologische Untersuchungen am Nierenkorperchen. *Zeits. Zellforsch. Mikr. Anat.*, 18, 166, 1933.

BARGMANN; W.; A. KNOOP und Th. H. SCHIEGLER — Histologische, cytochemische und elektronenmikroskopische untersuchungen am nephron. *Zeits. Zellsforsch. Mikrosk. Anat.*, 42, 386, 1955.

BENSLEY, R. R. and R. D. BENSLEY — The structure of the renal corpuscles. *Anat. Rec.*, 47, 147, 1930.

von EBNER, V. A. — Koelliker's Handbuch der Gewebelehre des Menschen. III, 363, 1902.

ELIAS, A. H. — De structura Glomeruli renalis. *Anat. Anz.*, 104, 26, 1957.

FARQHUAR, M. G. and G. E. PALADE — Segregation of ferritin in glomerular protein absorption droplets. *J. Biophysic. Biochem. Cytol.*, 7, 297, 1960.

FARQUAR, M. G.; R. L. VERNIER and R. A. GOOD — An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis, and lupus erythematosus. *J. Exper. Med.*, 106, 649, 1957.

McGREGOR, L. — The finer histology of the normal glomerulus. *Amer. J. Path.*, 5, 545, 1929.

von MÖLLENDORF, W. — Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nierenglomerulus. *Zeits. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*, 6, 441, 1927.

OBERLING, Ch., A. GAUTIER et W. BERNHARD — La structure des capillaires glomérulaires vue au microscope électronique. *Presse Médicale*, 59, 938, 1951.

PEASE, D. C. — Fine structures of the kidney seen by electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, 3, 295, 1955.

PEASE, D. C. and R. F. BAKER — Electron microscopy of the kidney. *Amer. J. Anat.*, 87, 349, 1950.

POLICARD, A.; A. COLLET et L. GILTAIRE-RALYTE — Structures péricapillaires et mésangium. *Arch. Anat. Microsc. Morph. Exper.*, 44, 1, 1955.

VERNIER, R. L. — Ultrastructure of the glomerulus and changes in fine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein. In *Renal Biopsy — Ciba Foundation Symposium*, 1961.

WIMTRUP, B. J. — On the number, shape, structure and surface area of the glomeruli in the kidneys of man and mammals. *Amer. J. Anat.*, 41, 123, 1928.

ZIMMERMAN, K. W. — Zur Morphologie der Epithelzellen der Säugetierniere. *Arch. Mikr. Anat.*, 78, 199, 1911.

——————— — Über das epithel des glomerularen Endkammerblattes der Säugerniere. *Anat. Anz.*, 48, 335, 1915.

——————— — Die feinere Bau der Blutcapillaren. *Zeits. Anat. Entwicklungsgesch.*, 68, 30, 1923.

REVISÃO SOBRE O PAPEL DOS SISTEMAS DE CORRENTES CONTRÁRIAS NOS PROCESSOS DE CONCENTRAÇÃO E DILUIÇÃO URINÁRIA

Por

*Nápoles Sarmento**

Encarregou-me o Sr. Prof. A. Cordeiro de lhes falar sobre o papel dos sistemas de correntes contrárias nos processos de concentração e diluição urinária. Procuraremos resumir tanto quanto possível os conhecimentos actuais sobre o problema evitando entrar em detalhes exaustivos, nomeadamente no que respeita à tradução matemática das diversas expressões destes sistemas, à discussão dos aspectos ainda menos claros desta teoria e à análise demorada dos numerosíssimos trabalhos experimentais que parecem demonstrar a sua validade. Deste modo julgamos que o esquema esboçado possa ser de mais fácil apreensão, habilitando-nos a encarar os problemas relacionados com a fisiopatologia da concentração urinária à luz destes conceitos relativamente recentes.

É curioso atentarmos desde já que, embora o conjunto dos mecanismos que estudaremos possam parecer complexos, a natureza atingiu o objectivo da formação duma urina hiperconcentrada por uma forma de extrema simplicidade: emprestando às estruturas tubulares renais uma configuração em «gancho de cabelo» (hair-pin). E se nos lembrarmos que a concentração urinária é a operação essencial pela qual os animais terrestres conseguem eliminar os produtos finais do seu

* Assistente da Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

metabolismo conservando a água, e que este processo de conservação da água é essencial para a vida fora do meio aquático donde esses animais provieram há mais de cem milhões de anos, não nos causa espanto que Elkinton tivesse escrito num editorial recente, que o aparecimento dessa configuração tubular constitui um dos passos mais importantes da evolução filogenética «desde o peixe ao filósofo» a que se referia H. Smith.

Deve-se a Kuhn e Ryffel a primeira tentativa para explicar a formação de urina hiperconcentrada, em relação ao plasma sanguíneo, através de um sistema de correntes contrárias. O esquema desta teoria, publicado em 1942, caiu no esquecimento, sobretudo porque não parecia necessário procurar para o processo de concentração urinária uma explicação diferente da proposta pela teoria clássica elaborada por Cushy em 1917. Esta, como se sabe, admitia uma reabsorção activa de água, contra gradientes osmóticos, no tubo colector, como mecanismo fundamental do processo de concentração urinária. Ora em 1955, Brodsky e col. comprovaram que a energia necessária para promover essa reabsorção activa da água era cerca de 1 000 vezes superior àquela que na realidade a célula tubular era susceptível de produzir. Esta demonstração e ainda o resultado dos trabalhos experimentais de Wirz, Hargitay e Kuhn publicados em 1951 e que adiante referiremos, impuseram a aceitação largamente generalizada desta teoria que desde então tem sido confirmada por numerosos trabalhos experimentais e múltiplas noções teóricas.

De resto, a ideia de que a ansa de Henle, que é precisamente o sector do nefrónio capaz de reproduzir as propriedades de um sistema de correntes contrárias, deveria de qualquer modo ser responsável pela formação de urina hiperconcentrada vem já de alguns anos atrás: assim, em 1927 Crane chamou a atenção para o facto de só a aves e mamíferos, únicos animais com ansas de Henle, serem capazes de concentrar a urina, e, mais cedo ainda, em 1907, Peter focou a relação existente entre o comprimento desse sector do nefrónio, nas diferentes espécies animais, e a possibilidade de formar uma urina mais ou menos concentrada. Esta última constatação foi recentemente confirmada por O'Dell e B. Schmidt Nielsen (fig. 1).

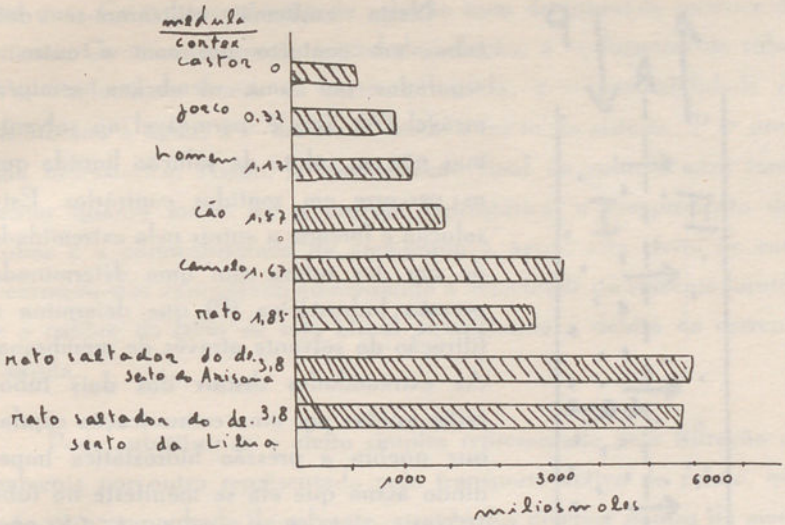


Fig. 1 — Relação entre o cociente espessura da medula/espessura do córtex e a osmolalidade máxima urinária em diferentes espécies animais. Vê-se que a possibilidade de formar urina muito concentrada é proporcional ao tamanho relativo da zona medular renal (Schmidt-Nielsen-1960).

*

* *

Antes de analisarmos o papel das correntes contrárias na elaboração de urina concentrada vejamos em que consistem estes sistemas e quais sa suas propriedades.

Estudaremos separadamente dois tipos de sistemas de correntes contrárias, os de multiplicação e os de troca. Os primeiros permitem que da repetição de um pequeno efeito simples resulte uma propriedade quantitativamente apreciável; os segundos impedem que uma determinada propriedade se transmita ao sistema, alterando-o consideràvelmente, em virtude da troca entre os elementos desse sistema de algumas das suas características.

Um sistema de correntes contrárias de multiplicação pode reproduzir-se esquemàticamente como na fig. 2.

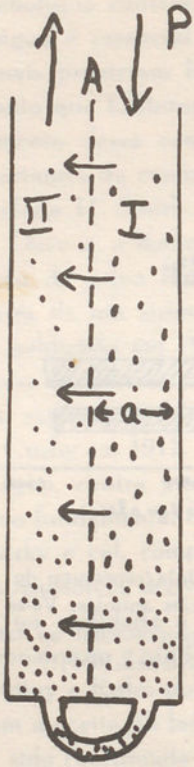


Fig. 2 — Modelo de um sistema de correntes contrárias de multiplicação.

Neste esquema utilizaram-se dois tubos em contacto um com o outro e separados por uma membrana semipermeável (A), isto é, permeável ao solvente mas não ao soluto da solução líquida que os percorre em sentidos contrários. Esta solução é forçada a entrar pela extremidade de um dos tubos com uma determinada pressão hidrostática (P) que determina a filtração do solvente através da membrana. As extremidades distais dos dois tubos estão unidas por uma comunicação capilar que quebra a pressão hidrostática impedindo assim que ela se manifeste no tubo eferente anulando a pressão de filtração.

O efeito simples neste modelo é a filtração do solvente, quantitativamente pouco importante em cada ponto do trajecto da corrente líquida mas que permite, por multiplicação da sua acção ao longo deste trajecto, que o resultado final deste mecanismo seja apreciável. Este resultado é como se compreende um aumento da concentração do soluto em relação à concentração inicial, consequência dos pequenos aumentos progressivos do soluto nos diversos pontos do trajecto dos tubos devidos ao efeito simples ou seja à filtração do solvente nesses pontos. Sendo assim é evidente que, para a mesma pressão hidrostática, a concentração do soluto será tanto maior na extremidade do sistema quanto maior for o seu comprimento. De resto as propriedades deste sistema podem traduzir-se matemàticamente pela fórmula:

$$C_x = \frac{C_o}{1 - \frac{\gamma P}{a V_o} x}$$

em que: Cx = concentração da solução num determinado ponto x do sitema; Co = concentração inicial da solução; a = diâmetro do tubo; Vo = velocidade linear da corrente líquida; γ = permeabilidade da membrana à água; x = distância desde o início do sistema; P = pressão hidrostática. Assim, a concentração final da solução será tanto maior quanto maior fôr a pressão hidrostática, o comprimento dos tubos e a permeabilidade da membrana à água; este efeito de concentração será contrariado aumentando a velocidade da corrente líquida e o calibre do tubo ou seja afinal aumentando o débito da corrente líquida.

Pode substituir-se o efeito simples representado pela filtração do solvente por outro representado pelo transporte activo de soluto, que não vá acompanhado de solvente, através dos diversos pontos da membrana A mas em sentido contrário ao da filtração do solvente, isto é, do tubo II para o tubo I que, como é evidente o resultado final é idêntico. Como veremos mais adiante, no rim, onde a pressão hidrostática é insuficiente para actuar como pressão de filtração ao nível da ansa de Henle, o sistema de correntes contrárias de multiplicação utiliza o transporte activo de soluto (Na^+) do ramo ascendente da ansa de Henle como efeito simples de cuja repetição resulta uma hiperconcentração considerável.

No modelo descrito constata-se que o líquido à saída tem a mesma concentração que inicialmente, embora na sua extremidade tivesse sofrido um notável aumento de concentração. Isto deve-se ao facto da solução ser progressivamente diluída no trajecto do tubo II pelo solvente que nele entra a partir do tubo I ou, se o efeito simples fôr o transporte de soluto, pela passagem activa deste do tubo II para o tubo I.

Admitamos agora que a este modelo juntamos um terceiro tubo, separado dos outros por uma membrana permeável à água recebendo uma solução que liberta pela extremidade situada ao nível da zona de hiperconcentração do sistema (fig. 3).

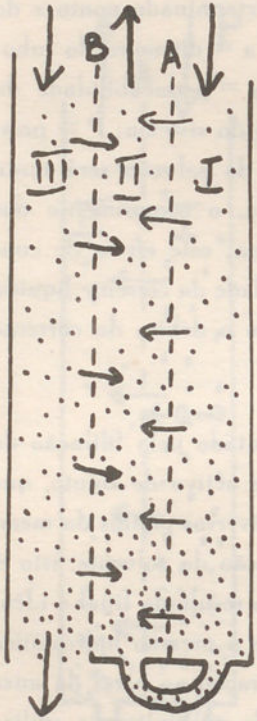


Fig. 3 — Modelo de um sistema de correntes contrárias de multiplicação atravessado por uma corrente líquida adjacente.

O líquido deste terceiro tubo pode não modificar apreciàvelmente as propriedades do sistema de correntes contrárias, não contribui em nada para a realização da sua finalidade, mas sofre-lhe nìtidamente a influência. Para entrar em equilíbrio osmótico com os diferentes pontos do sistema de correntes contrárias, a membrana B é atravessada pelo solvente do tubo III de forma que a concentração final do líquido que dele sai é idêntica à da extremidade daquele sistema. Deste modo, uma corrente líquida que atravesse a vizinhança de um sistema de correntes contrárias dá saída a uma solução hiperconcentrada embora o líquido que entra e sai naquele sistema seja pràticamente iso-osmótico entre si.

Na realidade a solução que deixa o tubo II, é ligeiramente hipo-osmótica em relação à que entra no tubo I dado que sofre uma diluição proveniente do solvente do tubo III que nele se difunde. Se este solvente exceder um certo volume, o que depende sobretudo do débito do líquido no tubo III, pode mesmo chegar a diluir a solução ao nível da extremidade do sistema de correntes contrárias a ponto de prejudicar apreciàvelmente o o seu mecanismo de hiperconcentração. Veremos mais adiante que também no rim o solvente reabsorvido no tubo colector, que representa o tubo III do modelo da fig. 3, tende a diluir a hiperconcentração criada pelo sistema de correntes contrárias de multiplicação a ponto de, se o débito urinário no tubo colector fôr muito grande, poder ultrapassar as possibilidades daquele mecanismo hiperconcentrador.

Vejamos agora em que consiste um sistema de correntes contrárias de troca e quais as suas propriedades. Mais adiante veremos que, no rim, é graças a um arranjo deste tipo que os vasos sanguíneos da medula impedem que o plasma sanguíneo que neles circula deixe o rim hiperconcentrado e, por outro lado, que este plasma vá contribuir

também para a diluição da hiperconcentração criada pela ansa de Henle, o que teria forçosamente de acontecer se os vasos atravessassem a medula renal de forma semelhante à do tubo III do modelo da fig. 3.

Para uma fácil explicação de um sistema deste tipo é de uso exemplificar com um modelo simples em que o elemento de troca é o calor.

Se no trajecto de um tubo bom condutor de calor e conduzindo um líquido se interpuser uma tina com gelo, da forma indicada na fig. 4 A ou B, é evidente que o líquido na extremidade eferente do tubo terá uma temperatura nìtidamente inferior ao da extremidade aferente. Por outro lado este líquilo perde calor para a tina que assim terá o seu gelo derretido em pouco tempo.

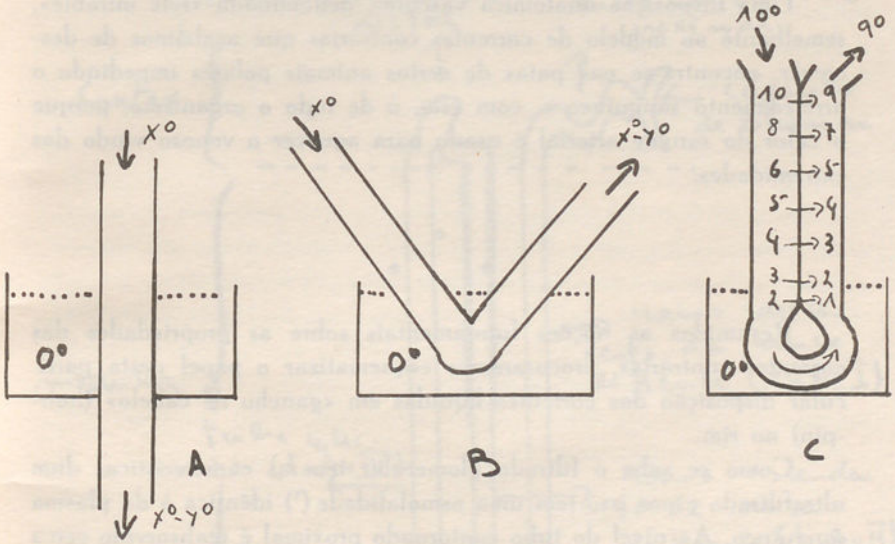


Fig. 4 — Modelo de um sistema de correntes contrárias de troca em que o elemento trocado é o calor.

Se agora dobrarmos o tubo de forma a juntar os dois ramos, aferente e eferente, (Fig. 4-C) vamos permitir que o líquido do ramo descendente perca gradualmente calor par aquecer o do ramo ascendente de forma que o líquido que sai do sistema tem quase a mesma temperatura daquele que nele entra. É claro que a eficiência deste mecanismo está também condicionada ao débito da corrente líquida sendo tanto maior quanto menor este fôr.

Como vemos este sistema de correntes contrárias de troca impede que o frio se lhe transmita, alterando consideràvelmente a temperatura

do líquido que dele sai, em virtude da troca de calor entre os dois ramos do tubo. Mas, por outro lado, impede ainda que o líquido vá alterar ràpidamente a temperatura da tina pois que quando nela entra já se encontra a uma temperatura bastante baixa em consequência da perda de calor para o líquido eferente.

Em resumo, um sistema deste tipo em comparação com os esquemas da fig. 4-A e B impede um arrefecimento pronunciado do líquido e o rápido aquecimento do gelo da tina.

É ainda curioso notar que, no modelo da fig. 4-C, embora a diferença de temperatura linear nos tubos seja de 10°, esta diferença em pontos contíguos dos dois tubos é apenas de 1°.

Uma disposição anatómica vascular, denominada «rete mirable», semelhante ao modelo de correntes contrárias que acabámos de descrever, encontra-se nas patas de certos animais polares impedindo o arrefecimento sanguíneo e, com este, o de todo o organismo, porque o calor do sangue arterial é usado para aquecer o venoso vindo das extremidades.

*

* *

Resumidas as noções fundamentais sobre as propriedades das correntes contrárias, procuraremos esquematizar o papel desta particular disposição das correntes líquidas em «gancho de cabelo» (hair-pin) no rim.

Como se sabe o filtrado glomerular tem as características dum ultrafiltrado e por isso tem uma osmolalidade [1] idêntica à do plasma sanguíneo. Ao nível do tubo contornado proximal é reabsorvido cerca de 80 % a 85 % do volume do ultrafiltrado glomerular. Neste segmento do nefrónio a reabsorção aquosa é consequênca da reabsorção activa de soluto, particularmente do ião Na +: Aqui portanto a água acompanha passivamente o movimento activo do Na +, que se supõe estar a cargo da aldosterona, a fim de restabelecer o equilíbrio osmótico entre o líquido tubular e o interstício. Deste modo ao entrar na ansa de Henle o líquido tubular continua iso-osmótico em relação ao plasma.

---

[1] Osmolalidade = osmoles por quilo de solvente puro.
Osmolaridade = osmoles por litro de solução.
As técnicas de crioscopia determinam a osmolalidade que é de uso referir a miliosmoles.

É agora nas ansas de Henle dos nefrónios justamedulares que se irão processar os fenómenos responsáveis pela hiperconcentração urinária. Antes de mais, se atentarmos na disposição anatómica do fino segmento destes nefrónios vemos que reproduz precisamente a configuração das correntes em «gancho de cabelo» com um ramo descendente e outro ascendente paralelos. Por outro lado se repararmos que também paralelamente aos ramos da ansa corre o tubo colector, temos reproduzido um esquema (fig. 5) análogo ao modelo da fig. 3 em que os ramos descendente e ascendente da ansa de Henle e o tubo colector equivalem respectivamente ao tubo I, II e III daquele modelo.

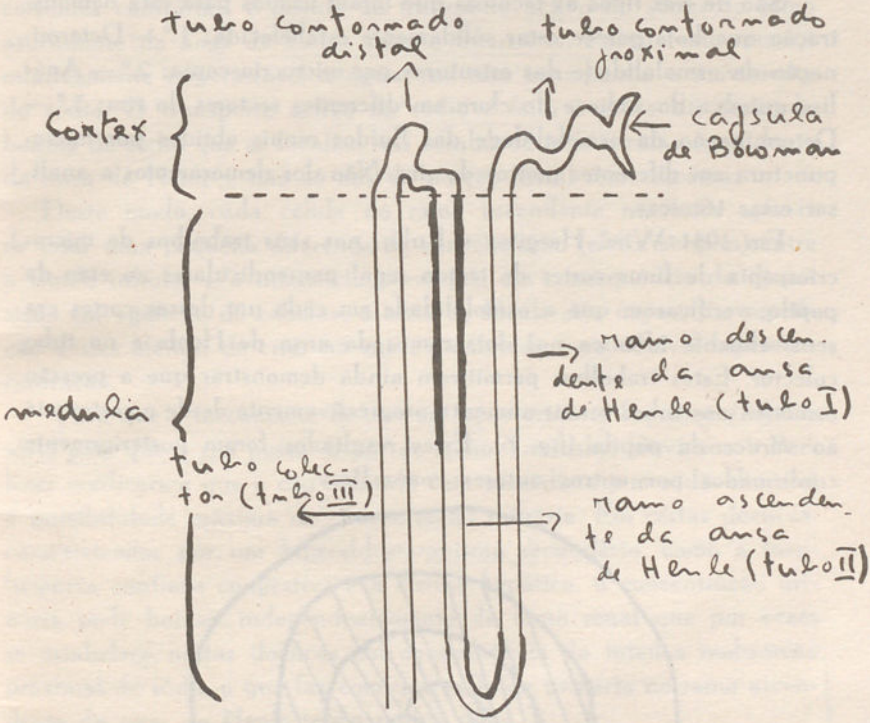


Fig. 5 — Esquema de um nefrónio. Reparar na semelhança do modelo da fig. 3 com a disposição anatómica dos ramos da ansa de Henle e tubo colector.

É certo que aqui entre um e outro ramo da ansa e o tubo colector existe um tecido intersticial mas de espessura microscópica, e, sendo assim, este tecido, em conjunto com as paredes celulares dos tubos, comporta-se como as membranas A e B do modelo da fig. 3.

Se na realidade a ansa de Henle se comporta como um modelo de correntes contrárias de multiplicação, originando no seu topo uma hiperosmolalidade, que, em consequência da permeabilidade das membranas e do estabelecimento do equilíbrio osmótico, se deve transmitir à sua vizinhança, quer se trate do conteúdo dos tubos colectores, «vasa recta» ou celular quer seja o conectivo intersticial. deverá ser possível demonstrar que neste sistema a pressão osmótica aumenta progressivamente da base para o topo, isto é do cortex para o vértice da papila renal, e que esta pressão é idêntica em qualquer ponto do mesmo plano perpendicular ao eixo da papila.

São de três tipos as técnicas que foram usadas para esta demonstração que hoje parece estar sòlidamente estabelecida: 1.º — Determinação da osmolalidade das estruturas por microcrioscopia; 2.º — Análise química do sódio e do cloro em diferentes sectores do rim; 3.º — Determinação da osmolalidade dos fluídos renais obtidos por micropunctura em diferentes pontos do rim. Não dos demoraremos a analisar estas técnicas.

Em 1951 Wirz, Hargitay e Kuhn, nos seus trabalhos de microcrioscopia de finos cortes de tecido renal perpendiculares ao eixo da papila, verificaram que a osmolalidade em cada um desses cortes era sensívelmente idêntica nos dois ramos da ansa de Henle e no tubo colector. Estes trabalhos permitiram ainda demonstrar que a pressão osmótica nos tubos renais aumenta progressivamente desde o cortex até ao vértice da papila (fig. 6). Estes resultados foram posteriormente confirmados por outros autores como Bray.

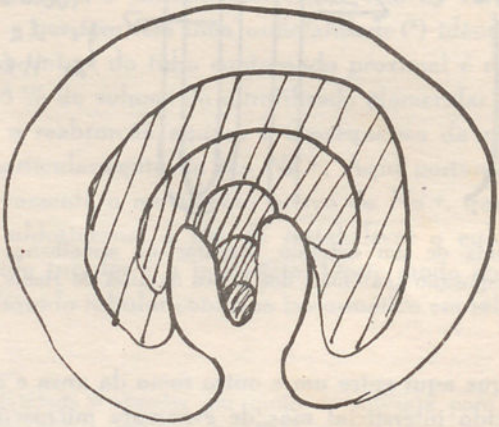


Fig. 6 — As osmolalidade, não só do fluído tubular mas de todas as estruturas renais aumenta progressiva e concêntricamente do córtex até ao topo da papila.

Posteriormente, Wirz, em 1953, demonstrou que o sangue dos «vasa recta» ao nível da papila tinha a mesma osmolalidade que o conteúdo dos tubos colectores, demonstração também largamente confirmada mais tarde por outros autores como Gottschalk e Mylle, Ullrich, Drenckhahn e Jarausch em 1955 verificaram ainda que o conteúdo celular sofre também a influência da corrente contrária de multiplicação dado que a sua osmolalidade aumentava do cortex para a papila sendo no vértice desta sensìvelmente idêntica à da própria urina.

Vários trabalhos experimentais parecem demonstrar que o efeito simples responsável pela hiperconcentração criada neste sistema de correntes contrárias, é devido ao transporte activo do sódio do ramo ascendente da ansa de Henle para o interstício. Porque este ramo é relativamente impermeável à água esta não acompanha o movimento do sódio. O transporte activo do sódio é feito à custa da chamada bomba de sódio que se localiza nas células de todo o ramo ascendente da ansa de Henle e não só nas da porção distal mais espessa.

Deste modo, cada célula do ramo ascendente necessita apenas de criar uma pequena diferença de concentração (efeito simples) entre o fluído tubular e o interstício para que, em consequência da disposição em «gancho de cabelo», a ansa de Henle seja capaz, por repetição destes efeitos, de criar na sua extremidade uma notável hiperconcentração.

Para que o mecanismo de concentração urinária funcione é necessário pois que o rim possa dispôr de sódio. Levinsky, Davidson e Berliner verificaram que o cão mantido com uma dieta sem sódio diminui a possibilidade máxima de concentração urinária. Em certas doenças, caracterizadas por um hiperaldosteronismo secundário, como a insuficiência cardíaca congestiva e a cirrose hepática, a concentração urinária pode baixar, independentemente da lesão renal que por vezes se estabelece nestas doenças em consequência da intensa reabsorção proximal de sódio o que faz com que o fluído urinário no ramo ascendente da ansa de Henle tenha pouco sódio.

Não se sabe ainda se o sódio, uma vez no interstício, passa, quer activa quer passivamente, para o ramo descendente da ansa de Henle, se esta passagem é ou não acompanhada de água ou se há apenas uma passagem desta para o interstício a partir da ansa descendente que é relativamente permeável à água em oposição à ansa ascendente que é relativamente impermeável como dissemos.

Em consequência deste transporte activo de sódio, e ainda das razões expostas ao explicar o funcionamento de um modelo de correntes

contrárias atravessado por uma corrente líquida (pág. 38), o fluido urinário ao entrar no tubo contornado distal é hipo-osmótico em relação ao que entra no ramo descendente da ansa de Henle e portanto ao plasma sanguíneo, como foi demonstrado por Wirz em 1956 e confirmado por outros autores.

O fluido urinário hipo-osmótico ao entrar no tubo contornado distal readquire a iso-osmolalidade neste segmento do nefrónio por reabsorção passiva de água cuja finalidade é a de restabelecer o equilíbrio osmótico com o interstício cortical a esse nível. Assim, ao entrar no tubo colector, fluido urinário é outra vez iso-osmótico em relação ao plasma sanguíneo. À medida que a urina progride neste tubo terminal vai-se tornando progressivamente mais concentrada, também em consequência duma reabsorção passiva de água destinada a restabelecer o equilíbrio osmótico com o interstício medular que, como vimos, é também progressivamente concentrado desde a base ao topo da papila (Fig. 7). Este movimento passivo da água está na dependência da hormona anti-diurética (H. A. D.) que torna permeáveis as paredes celulares do tudo contornado distal e tubo colector. A água reabsorvida no tubo contornado distal é removida pelos vasos sanguíneos que irrigam essa zona do cortex renal.

Se atentarmos neste sistema de correntes contrárias de multiplicação fàcilmente nos aperceberemos de que o seu efeito final pode ser prejudicado por um débito excessivo de fluído urinário. É o que acontece na diurese osmótica [1] em que uma sobrecarga de soluto, obrigatòriamente acompanhada de solvente em quantidade proporcional, percorre o nefrónio. Neste caso o aumento do débito ao nível da ansa de Henle pode prejudicar o mecanismo concentrador pois, como já atrás dissemos, a concentração originada é inversamente proporcional ao débito que percorre os tubos. Por outro lado, a grande quantidade de líquido que entra no tubo colector condiciona também uma maior reabsorção aquosa a esse nível que pode ir ao ponto de diluir o interstício e a hiperosmolalidade da ansa de Henle, ao mesmo tempo que acentua a hipo-osmolalidade do fluido urinário que entra no tubo contornado distal obrigando os vasos desta região a uma maior remoção

---

[1] A diurese osmótica é por definição um aumento do débito urinário devido a um aumento da excreção do soluto. Um exemplo deste tipo de diurese é o que surge na tão falada «Salt-losing nephritis» na qual há um defeito de reabsorção do Cl Na ao nível do tubo contornado proximal o que obriga a um enorme débito de sal e água através no nefrónio.

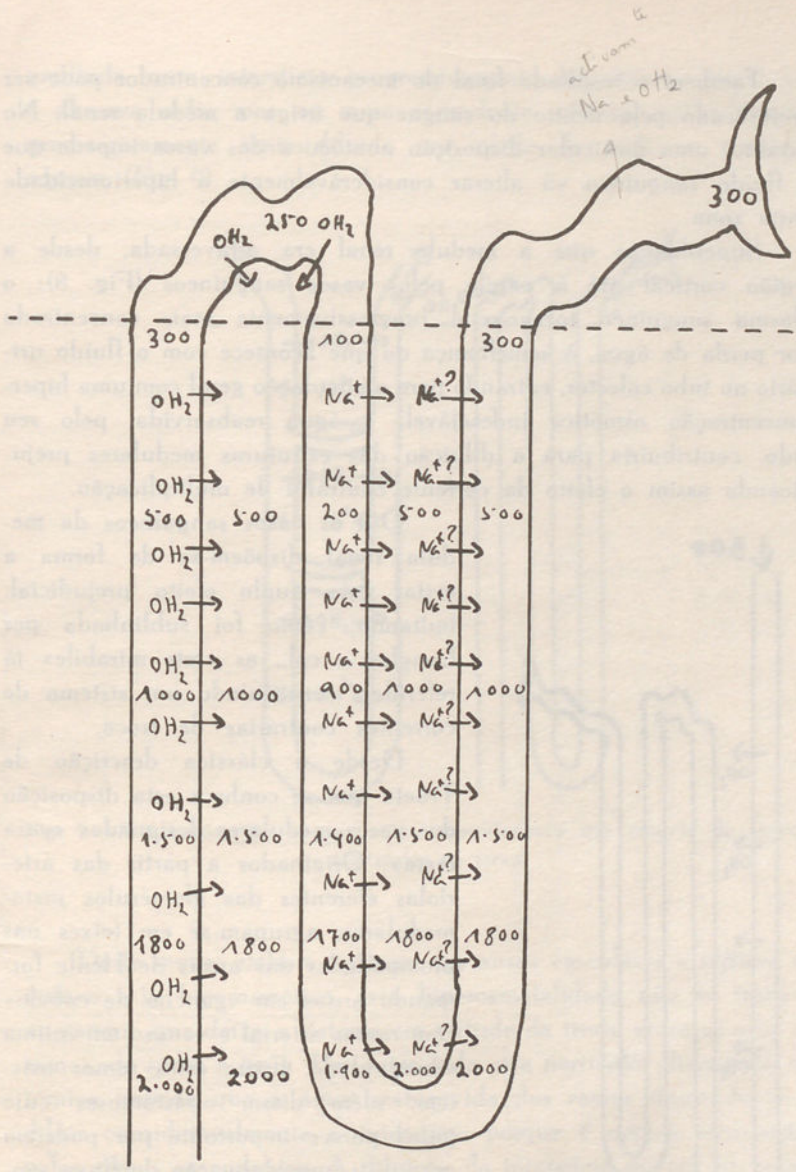


Fig. 7 — Representação esquemática do mecanismo de concentração urinária (os números representam miliosmoles e são simplesmente figurativos).

aquosa. Deste modo uma diurese osmótica pode conduzir à formação de uma urina muito diluída exclusivamente em consequência do aumento de débito de fluído urinário no nefrónio.

Também o resultado final do mecanismo concentrador pode ser prejudicado pelo débito do sangue que irriga a medula renal. No entanto, uma particular disposição anatómica dos vasos impede que o fluído sanguíneo vá alterar consideràvelmente a hipertonicidade desta zona.

Suponhamos que a medula renal era atravessada, desde a região cortical até à papila pelos vasos sanguíneos (Fig. 8): o plasma sanguíneo tornar-se-ia progressivamente mais concentrado por perda de água, à semelhança do que acontece com o fluído urinário no tubo colector, entrando para a circulação geral com uma hiperconcentração osmótica indesejável; a água reabsorvida, pelo seu lado, contribuiria para a diluição das estruturas medulares prejudicando assim o efeito da corrente contrária de multiplicação.

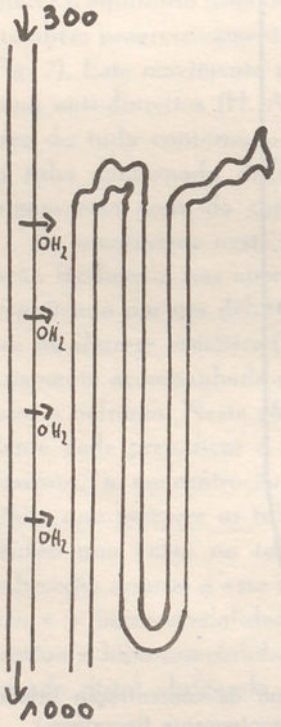


Fig. 8 — Representação esquemática do que aconteceria se o sangue atravessasse a medula renal desde o córtex até à papila.

Ora os vasos sanguíneos da medula renal dispõem-se de forma a evitar este duplo efeito prejudicial, imitando, como foi sublinhado por Longley e col., as «rete mirabile» já referidas, constituindo um sistema de correntes contrárias de troca.

Desde a clássica descrição de Trueta que se conhece esta disposição dos vasos medulares designados «vasa recta». Originados a partir das arteríolas eferentes dos glomérulos justamedulares, agrupam-se em feixes nas proximidades das ansas de Henle formando ansas em «gancho de cabelo» com ramos arterial e venoso em íntima contiguidade. Entre estes ramos existem, além disso, anastomoses cujo papel parece importante por poderem constituir uma derivação do fluxo sanguíneo que assim diminui a medida que se aproxima do vértice da papila, ou seja da zona de hiperconcentração que poderia ser prejudicada com um grande débito de fluído plasmático.

O sangue iso-osmótico que entra nestas ansas à medida que vai pro-

gredindo num interstício progressivamente hipertónico perde água e absorve sódio mas no ramo ascendente, venoso, vai-se tornando progressivamente mais diluído por perda de sódio e reabsorção aquosa. (Fig. 9).

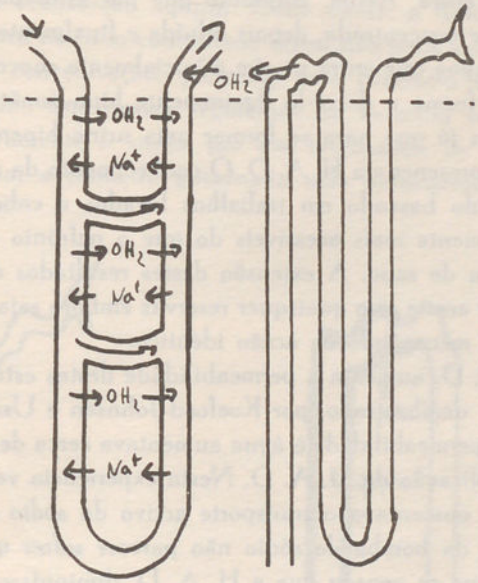


Fig. 9 — Disposição dos «vasa recta» reproduzindo um modelo de correntes contrárias de troca.

Deste modo, embora no topo das ansas vasculares o plasma sanguíneo seja hiperosmótico, esta hiperosmolalidade não se transmite ao sangue que deixa o sistema em virtude da troca, entre os seus dois ramos, de sódio e água. Por outro lado esta particular disposição anatómica impede que a água reabsorvida dos ramos descendentes vá diluir consideràvelmente o interstício porque é depois transportada pelos ramos ascendentes. A diluição do interstício poderá no entanto ser apreciável se o débito sanguíneo exceder uma certa medida.

Apesar deste mecanismo de troca o plasma sanguíneo proveniente dos «vasa recta» ao entrar no cortex é ainda ligeiramente hiperosmótico em relação ao que neles entra. Usando a expressão de Winters e Davies este facto é porém desejável pois, caso contrário, o sódio reabsorvido no ramo ascendente da ansa de Henle não seria removido e a totalidade do sódio do organismo acabaria na medula renal. Esta

ligeira hiperosmolalidade é compensada em excesso pela água reabsorvida no tubo contornado distal e que é removida pelos vasos que irrigam esta zona do cortex, como já foi referido. No final o plasma sanguíneo que sai do rim é muito ligeiramente hipo-osmótico em relação ao que nele entra. Assim, enquanto que por estes processos a urina é inicialmente concentrada, depois diluída e finalmente tornada a concentrar, o sangue que entra no rim é inicialmente concentrado e depois rediluído de forma a deixá-lo ligeiramente hipo-osmótico.

Dissemos já que para se formar uma urina hiperconcentrada era necessária a presença da H. A. D. O conhecimento da acção desta hormona tem sido baseado em trabalhos levados a cabo em estruturas experimentalmente mais acessíveis do que o nefrónio como a pele de rã e a bexiga de sapo. A extensão destes resultados ao nefrónio não pode pois ser aceite sem quaisquer reservas embora seja sugestivamente provável um mecanismo de acção idêntico.

A H. A. D. aumenta a permeabilidade destas estruturas como foi por exemplo, demonstrado, por Koefoed-Johnsen e Ussing, na pele de rã em que a permeabilidade à água aumentava cerca de 100 % a 200 % depois da aplicação da H. A. D. Nesta experiência verificou-se ainda que também aumentava o transporte activo do sódio apesar da força electromotriz da bomba de sódio não parecer sofrer qualquer modificação pelo que se pensou que a H. A. D. diminuísse apenas a resistência ao seu transporte.

Em analogia com estas propriedades, supõe-se que nos rins dos mamíferos a H. A. D. actue aumentando a permeabilidade da parede dos tubos contornados distais e tubos colectores. Além deste papel, seguramente o mais importante, julga-se ainda que a H. A. D. poderá aumentar o efeito simples dos sistemas de correntes contrárias de multiplicação representado pelo transporte activo do sódio do ramo ascendente da ansa de Henle. A H. A. D. parece ainda capaz de diminuir o débito sanguíneo ao nível da medula renal. Estes três efeitos são favoráveis à formação de urina hiperconcentrada como bem se compreende pelo que já foi dito.

O que acontecerá se a H. A. D. não existir ou estiver muito diminuída como acontece durante a diurese aquosa? O sistema de correntes contrárias de multiplicação, origem da hiperosmolalidade medular, continua a funcionar como foi demonstrado por vários investigadores. Gottschalk e Mylle, por exemplo, determinaram a osmolalidade do conteúdo das ansas de Henle e «vasa recta», obtido por micropunctura de rins de ratos com diabetes insípida, e verificaram que oscilava pelos

500 miliosmoles apesar do fluído urinário dos tubos colectores a esse nível ser apenas de cerca de 100 miliosmoles.

Durante a diurese aquosa o que parece haver é, pois, uma impermeabilização da parede dos tubos contornados distais e tubos colectores que impede a reabsorção aquosa. Deste modo, o fluído urinário hipotónico que entra no tubo contornado distal não pode sofrer o habitual processo de concentração, podendo pelo contrário sofrer uma maior diluição dado que nesses segmentos do nefrónio se continua a reabsorver activamente o sódio, por um mecanismo de troca com iões H^+ e amónia, a primeira governada pela aldosterona segundo se supõe. (Fig. 10).

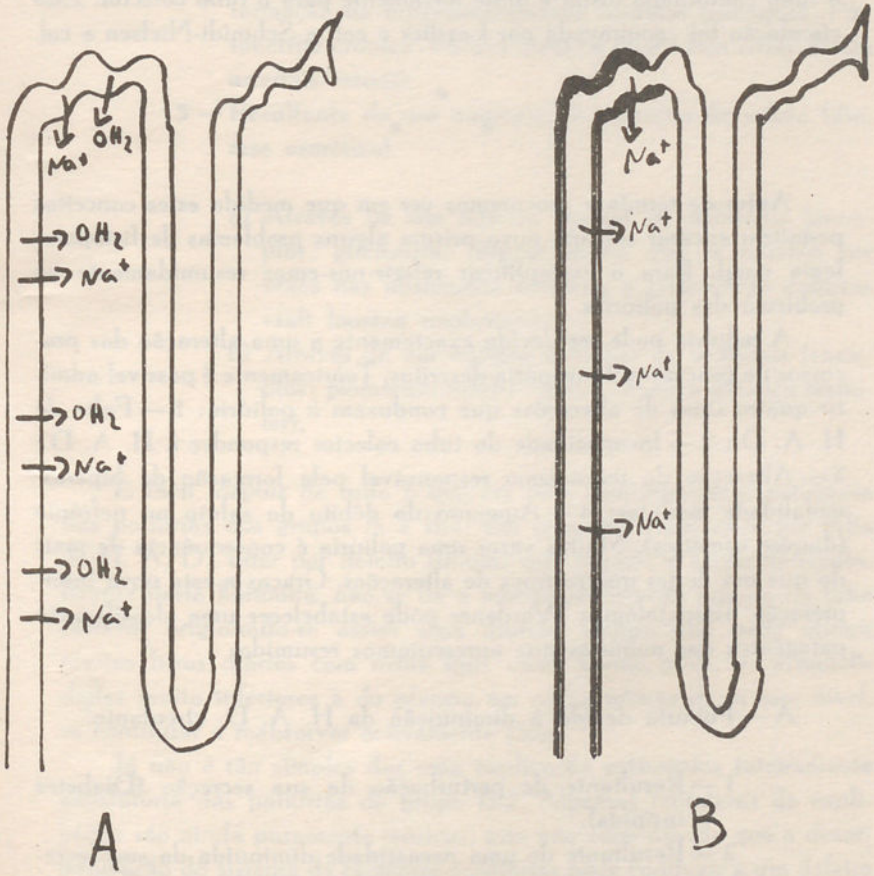


Fig. 10 — Representação esquemática do nefrónio durante a antidiurese (A) e a diurese aquosa (B).

Queremos ainda dizer algumas palavras sobre a contribuição da ureia para a concentração urinária .50 % ou mais da osmolalidade da urina final é devida à ureia enquanto que esta apenas contribui para cerca de 20 % a 30 % da osmolalidade do fluído urinário no topo da ansa de Henle onde o sódio desempenha o papel mais importante no determinismo da pressão osmótica (Gottschalk e Mylle).

Pensa-se que esta diferente composição dos principais elementos que determinam a pressão osmótica seja explicada por uma circulação intrarrenal da ureia. Ao nível do tubo colector uma parte da ureia é reabsorvida e desta alguma é removida pelos vasos sanguíneos sendo a restante drenada através do ramo ascendente da ansa de Henle para o tubo contornado distal e deste novamente para o tubo colector. Esta circulação foi comprovada por Lassiter e col. e Schmidt-Nielsen e col.

*

* *

Antes de terminar procuremos ver em que medida estes conceitos permitem encarar sob um novo prisma alguns problemas de fisiopatologia renal. Para o exemplificar referir-nos-emos resumidamente ao problema das poliúrias.

A poliúria pode ser devida exactamente a uma alteração dos processos de concentração urinária descritos. Teòricamente é possível admitir quatro tipos de alterações que conduzam à poliúria: 1 — Falta de H. A. D.; 2 — Incapacidade do tubo colector responder à H. A. D.; 3 — Alteração do mecanismo responsável pela formação da hiperosmolalidade medular; 4 — Aumento do débito do soluto no nefrónio (diurese osmótica). Muitas vezes uma poliúria é consequência de mais do que um destes quatro tipos de alterações. Graças a esta nova interpretação fisiopatológica Wardener pôde estabelecer uma classificação patogénica das poliúrias que apresentamos resumida:

A — Poliúria devida à diminuição da H. A. D. circulante.

1 — Resultante de perturbação da sua secreção (Diabetes insípida).

2 — Resultante de uma necessidade diminuída da sua secreção em consequência de ingestão forçada de água (Exemplos: ingestão aquosa forçada de causa psíquica ou por lesão do centro da sede).

B — Poliúria em presença de quantidades adequadas de H. A. D.

1 — Resultante de incapacidade tubular de resposta à H. A. D.

b) Adquirida (Exemplo: lesão tubular nas situações de sindroma de Fanconi).

a) Congénita (Exemplos: diabetes insípida nefrogénica; hipopotassémia).

2 — Resultante de alterações do mecanismo responsável pela formação da hiperosmolalidade medular (exemplos: Pielonefrite crónica; doença quística da medula renal; lesões arteriais renais).

3 — Resultante de um aumento de excreção de soluto (diurese osmótica).

a) Através de um número normal de nefrónios (exemplos: glicosúria; diurese salina que se observa por vezes nas obstruções ureterais e pielonefrite crónicas «salt loosing nephritis»).

b) Através de um número reduzido de nefrónios (exemplos: glomerulo-nefrite crónica, doença quística medular).

E fácil, depois de tudo o que foi dito, compreender a patogenia das poliúrias dos grupos A e B-1. Em qualquer caso, quer por falta de H. A. D., quer por defeito tubular que impede a acção permeabilizante desta hormona, não se dá a normal reabsorção aquosa no tubo colector originando-se assim uma diurese aquosa que pode atingir muitos litros diários com urina que, como vimos, pode ter osmolalidades muito inferiores à do plasma em consequência de, a esse nível, se continuar a reabsorver activamente sódio.

Já não é tão simples dar uma explicação patogénica inteiramente satisfatória das poliúrias do grupo B-2. Algumas tentativas de explicação são ainda puramente teóricas, mas não cabe dúvida que a desorganização do sistema de correntes contrárias pode conduzir a um defeito de concentração urinária. Em certos casos de pielonefrite crónica a poliúria observada se por vezes é consequência de uma diurese osmótica, de causa também obscura, noutros parece antes ser devida a uma

desorganização das formações tubulares medulares, em consequência do processo anatomo-patológico destrutivo dessa zona. O mesmo se pode dizer em relação à doença quística medular, doença relativamente rara e que é preciso não confundir com a tão conhecida doença poliquística, que citamos apenas por ter sido objecto de um recente trabalho que parece confirmar o que acabámos de dizer. Admite-se como provável que a pielonefrite possa também, por alteração do interstício, impedir a reabsorção aquosa no tubo colector.

Pensa-se ainda que as perturbações da circulação sanguínea possam originar uma poliúria por aumento do débito medular. Teòricamente pelo menos ,como vimos, é possível admitir que um aumento de débito ao nível dos «vasa recta» perturbe a hiperconcentração criada na medula renal por diminuir a eficiência do sistema de correntes contrárias de troca que aqueles vasos reproduzem. Crê-se, por exemplo, que as lesões renais oclusivas possam dar origem a uma poliúria em consequência de uma redistribuição anormal do débito plasmático que aumentaria na zona medular.

No grupo B-3 estão incluídas as diureses osmóticas. Estas, como já dissemos, definem-se por um aumento de excreção de soluto que é necessàriamente acompanhada de um aumento de eliminação do solvente conduzindo à poliúria. Se nalguns casos, como na poliúria da glicosúria, as densidades urinárias não são baixas, o que se deve à impossibilidade de reabsorção tubular do soluto que confere uma alta densidade urinária, na maioria das diureses osmóticas a urina tem uma baixa osmolalidade. A sua patogenia também já foi referida: Um aumento do débito da solução nos tubos do sistema de correntes contrárias diminui as possibilidades do seu mecanismo hiperconcentrador; por outro lado, o aumento do débito no tubo colector aumenta também a reabsorção aquosa, na unidade de tempo, nesse segmento do tubo urinífero o que pode diluir o interstício alterando a zona de hiperosmolalidade já insuficientemente criada.

Um exemplo deste tipo de poliúria é a que se observa nas obstruções uretrais, ou, o que já era conhecido há mais tempo, depois das intervenções urológicas que desfaziam essas obstruções uretrais. Também as tão faladas «salt loosing nephritis», cuja maioria são criadas por situações de pielonefrite crónica, conduzem a poliúria pelo mesmo mecanismo. Mais difícil é explicar a razão por que se estabelece uma diurese osmótica nestes casos, pensando-se que o defeito possa radicar numa insuficiente reabsorção salina ao nível do tubo contornado proximal de causa pouco clara.

A poliúria compensadora da glomerulo-nefrite crónica é também um exemplo de uma diurese osmótica. Contràriamente ao que se pensava antes, hoje admite-se que na glomerulo-nefrite crónica as alterações fisiopatológicas urinárias sejam exclusivamente devidas a um enorme aumento de débito ao nível dos glomerulos e nefrónios restantes que seriam fisiològicamente normais mas incapazes de desempenhar capazmente a sua função para a enorme sobrecarga a que são submetidos (teoria do nefrónio intacto). Nesta situação a poliúria é pois devida ao aumento de débito do filtrado glomerular pelos nefrónios restantes que têm de eliminar a solução que normalmente é eliminada por todos os nefrónios renais.

Também a poliúria da doença quística medular pode, em parte, ser explicada por uma sobrecarga de solução nos nefrónios intactos.

SEMIOLOGIA GERAL DO RIM

Arsénio Cordeiro e Humberto Costa***

O clínico dispõe, em face dum caso suspeito de nefropatia, duma extensa gama de elementos semiológicos que lhe dão, cada um deles, aspectos parciais mas de extrema importância. Uma parte destes elementos e a técnica de sua colheita, já foram largamente focados no curso de Propedêutica Médica.

Tais capítulos, como os que se referem à anamnese e ao exame objectivo geral, serão portanto apenas mencionados para chamar a atenção para o seu justo valor.

Anamnese

A anamnese é por vezes primordial e certos quadros podem ser diagnosticados só por ela com alta probabilidade como por exemplo a necrose tóxica do sublimado, a glomerulonefrite aguda proliferativa ou a embolia renal. Noutros porém, mais numerosos ,ela apenas orienta no sentido duma localização renal dum processo patológico, a confirmar por exames subsequentes.

Exame Objectivo

A palpação abdominal pode levantar suspeitas quando dum tumor ou duma hidronefrose, ou firmar mesmo um diagnóstico em certos casos de rim poliquístico.

Certos aspectos gerais, tais como coloração da pele, hálito, presença de edemas, são de importância bem conhecida.

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

** Chefe de Laboratório de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Exames Complementares

Mas, na grande maioria dos casos há que recorrer a exames complementares, dos quais os mais importantes são:

1 — Elementos radiológicos;
2 — Características e composição da urina;
3 — Composição do sangue;
4 — Provas de função renal;
5 — Biópsia renal.

I — Exame radiológico

Não nos deteremos longamente na exposição de técnicas que vos foram apresentadas no vosso curso de radiologia e que voltarão a ser citadas no decurso destas lições a propósito de casos particulares.

Basta recordar a importância de ambas as técnicas de urografia para o estudo da morfologia do tracto pielo-calicial, os elementos que o urograma por via endovenosa pode dar sobre a excreção do contraste e o papel importantíssimo da arteriografia no estudo das anomalias, estenoses e obstruções da artéria renal e dos seus ramos.

Um pouco em conexão com os métodos radiológicos se situam as novas técnicas de estudo da eliminação renal com radioisotopos.

II — Estudo da urina

Desde os tempos vetustos em que o «provador de urinas» fazia parte do séquito do médico, em companhia do barbeiro-sangrador e do boticário, até à época corrente, o exame da urina dos doentes tem sido importante manancial de elementos de grande utilidade clínica.

Fugindo a repetições inúteis apenas queremos recordar que para o clínico prático os pontos mais importantes do exame das urinas dum doente são:

a) Volume e relação volume/densidade;
b) Presença de elementos anormais;
c) Características do sedimento.

Deixando os dois primeiros pontos por bem conhecidos de todos, abordaremos o terceiro com certo detalhe por sentir que foi menosprezado frequentemente por vários autores.

Sedimento urinário

No sedimento urinário podemos encontrar os seguintes elementos:

1 — Cilindros
2 — Hematias
3 — Leucocitos
4 — Células tubulares e do tracto urinário
5 — Células escamosas da bexiga
6 — Bactérias
7 — Cristais
8 — Corpos gordos ovais e gotas de gordura
9 — Leveduras
10 — Filamentos de muco

1) *Cilindros*

Os cilindros são moldes dos tubos, formados ao longo do nefron (em regra nos tubos distais e colectores, onde a urina é mais concentrada), resultantes da precipitação de proteínas, ou da aglutinação de elementos presentes na urina.

Conforme a origem podemos classificá-los em:

A) *Cilindros Hialinos* — os produzidos por precipitação de proteínas, podendo ou não englobar:

a) Células — cilindros hialino-celulares (de hematias, leucocitos, ou células tubulares).

b) Grânulos — cilindros hialino granulosos — os grânulos são o resultado da desagregação de células de descamação.

c) Inclusões lipoides — características da degenerescência tubular.

d) Cristais.

B) *Cilindros epiteliais* — formados pela aglutinação de células do epitélio tubular renal.

Estas células quando o débito urinário é baixo e há estase urinária, sofrem um processo de desintegração, decompondo-se em grânulos progressivamente mais finos. Em casos extremos de desintegração, os grânulos transformam-se em uma substância hialina, que só difere da

dos cilindros hialinos por ser mais retráctil — são os *cilindros céreos*, patognomónicos da insuficiência renal grave.

C) *Cilindros hemáticos* — Formandos uma por uma massa aglutinada de hematias, onde ainda é possível individualizar contornos celulares, ou por uma massa homogénea amarelo-alaranjada, sem contornos celulares quando as hematias se desintegram. Estes útlimos são os verdadeiros cilindros hemáticos.

Os cilindros de um modo geral podem ter pequeno ou grande volume. Destacamos pelo seu interesse os cilindros grossos, gigantes, formados em nefrons com capacidade funcional muito diminuída, e débito urinário extremamente baixo, que são patognomónicos da insuficiência renal grave.

2) *Hematias*

3) *Leucocitos*

Os únicos leucocitos que se vêem aparecer na urina, são os neutrófilos. Indicam infecção urinária, e têm sido objecto de estudo, desde que Sternheimer e Malbin comunicaram, que usando determinado corante vital (mistura de violeta de genciana e de safranina), era possível distinguir dois grupos de leucocitos neutrófilos: os pequenos piocitos, coráveis de vermelho ou de violáceo, de grânulos imóveis, que aparecem nas infecções do tracto urinário inferior; e os grandes piocitos, coráveis de azul pálido, com núcleos tendendo para a esfericidade e citoplasma com grânulos animados de movimentos brownianos — São as chamadas «glitter cells», (leucocitos cintilantes), ou células de Sternheimer, consideradas como sugestivas da existência de uma pielonefrite.

No Laboratório deste Serviço, fizemos alguns estudos no sentido de tentar esclarecer o significado destas células, e o seu verdadeiro interesse no diagnóstico das pielonefrites.

Usando plasma rico em leucocitos, aspirados no decurso da sedimentação de sangue venoso heparinizado, foi possível confirmar a existência na urina dos portadores de pielonefrites, de uma substância capaz de transformar os neutrófilos em «glitter cells». Porém, foi-se mais longe. Constatou-se que os leucocitos assim colectados, sem qualquer contacto com urina se transformavam espontâneamente em «glitter cells», ao cabo de certo tempo.

Procurou-se então determinar quais os factores responsáveis pela alteração, e estudou-se a possível interferência dos contaminantes (hematias, plaquetas e plasma), no fenómeno.

Verificou-se que sòmente quando se impedia a aglutinação das plaquetas, fixando o cálcio com um quelante, o EDTA sódico, era possível inibir o fenómeno. Tal facto faz supor a existência no soro de um factor relacionado com as plaquetas, capaz de induzir o «glittering».

Estava pois demonstrado, que o «factor glitter cell», não era apenas produzido na pielonefrite, mas parecia ser o resultado de um fenómeno digamos normal. Também se constatou a passagem de «glitter cells» para neutrófilos vermelhos com grânulos estáticos e o inverso, pelo que se supõe tratar-se de dois estádios diferentes da mesma célula.

A possível explicação para o facto deste factor aparecer na urina nos casos de pielonefrite, e não nas infecções urinárias do tracto inferior, poderia estar relacionada com as funções fisiológicas dos dois órgãos. De facto, e de acordo com a teoria das correntes contrárias, o tecido intersticial do rim — zona onde se passa a infecção — é sujeito a uma verdadeira «lavagem» pelo filtrado urinário, como se depreenderá após a leitura do capítulo sobre este assunto.

Compreendemos que o filtrado, passando no segmento proximal da ansa de Henle para o tecido intersticial, e no segmento distal do tecido intersticial para o segmento distal e voltando posteriormente ao tecido intersticial em quantidades variáveis, conforme a concentração final da urina a obter, deva arrastar consigo quantidades apreciáveis de factores existentes num foco inflamatório, se este existir, o que permitirá que os leucocitos que entram para a urina fiquem permanentemente activados. Como dissemos o fenómeno celular é transitório, de curta duração após a extracção do «factor glittering»; não basta por isso que os leucocitos passem activados, é necessário que o meio onde se encontram, seja rico de factor «glittering». Inversamente, a bexiga, sendo um órgão com funções colectoras, encontra-se em situação diferente — os leucocitos mesmo que passem activados, entram em um meio onde não existe o factor «glittering», pelo que nesta situação, perderiam logo as características de «glitter cells». Esta é a nossa hipótese explicativa do facto de só nas pielonefrites, aparecerem estas células, quando teòricamente poderiam aparecer em qualquer inflamação onde houvesse leucocitos e destruição plaquetária. Mas seja qual for a explicação, um facto subsiste — sob o ponto de vista prático, o aparecimento de mais do que três «glitter cells» por campo microscópico, durante a observação do sedimento, sugere a existência de uma pielo-

nefrite (ou tuberculose renal), salvo raras excepções (por exemplo: casos em que exista uma glomerulonefrite, mas só durante a fase inicial desta situação em que a presença dum componente inflamatório intersticial cria condições semelhantes à pielonefrite).

Outros elementos do sedimento:

4) *Células tubulares e do tracto urinário*

Dificilmente destrinçáveis umas das outras, e de menor interesse.

5) *Células epiteliais escamosas da bexiga*

6) *Bactérias*

7) *Cristais*

a) *Oxalato de cálcio* — em forma de losango com uma cruz no centro.

b) *Ácido úrico* — Losanguicos ou fusiformes, ou em placas de cor amarelada.

c) *Fosfato* — Comparados a um caixão. Incolores.

d) *Granulações de fosfatos amorfos* — cristais sob a forma de grânulos que aparecem em urinas alcalinas ou anfotéricas.

e) *Granulações de uratos amorfos* — aparecem em urinas ácidas.

f) *Cristais de substâncias medicamentosas* (sulfamidas).

8) *Corpos gordos ovais e gotas de gordura*

Os corpos gordos são células carregadas de gotas de gordura. Revelam anisotropismo pela luz polarizada. São características dos sindromas nefróticos.

9) *Leveduras*

Frequentemente em diabéticos mas também em indivíduos normais, prestando-se a confusão com as hematias.

10) *Filamentos de muco*

Os elementos descritos podem-se agrupar de modo a definir certos padrões. Por exemplo: Há um sedimento padrão para cada uma das três fases das glomerulonefrites. Podem esquematizar-se assim:

Fase aguda	*Fase nefrótica*	*Fase crónica*
— Hematias		— Pequenas proteinúrias
— Cilindros hemáticos	— Proteinúrias marcadas	— Cilindros granulosos
— Cilindros hialinos com inclusão de hematias	— Cilindros hialinos	— Cilindros céreos
	— Corpos gordos ovais	— Cilindros gigantes de insuficiência renal
	— Gotas lipídicas	

Um quarto tipo de sedimento, muito característico — *o sedimento telescópico de Krupp*, sugestivo da existência da nefropatia de um lupus eritematoso disseminado ou de uma periarterite nodosa, engloba os três padrões descritos. Chama-se telescópico, por conter simultâneamente todos os elementos das várias fases das nefrites. Isto acontece, porque estas doenças actuam por surtos, encontrando-se as lesões do rim simultâneamente em diferentes estádios de evolução.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O EXAME DE URINA

No estudo das doenças do rim por mais exames que se façam, não é possível dispensar a análise de urina, e particularmente o exame do sedimento urinário. Este exame fornece em muitas casos, orientação segura para o diagnóstico, e pode servir de controle para outros métodos complementares, que venham a ser realizados.

Exemplos:

Uma hematúria não significa necessàriamente doença renal; pode ter origem no rim, mas também em qualquer outra parte do tracto urinário (um cálculo do uretere, um papiloma da bexiga). Se esta hematúria for acompanhada de cilindros hemáticos, ainda que seja um só, ficamos com a certeza absoluta de que existe uma doença glomerular,

e de que essas hematias, ao menos em parte, têm seguramente uma origem renal.

Como exemplo de controle, citemos um caso em que a análise de urina indique densidades de 1020, e tenha por outro lado clearances de creatinina endógena de 15 ou 20, ou uma ureia de 150 mgrs %.

Necessàriamente aquele filtrado glomerular está errado, e aquele valor de ureia não pode significar retenção azotada por retenção renal, por ser incompatível com um rim que concentra em tão boas condições.

O motivo da inclusão neste curso de algumas considerações sobre a semiologia da urina, decorre do facto de usarmos uma designação dos resultados diferente da que encontram em outros Serviços. E também porque temos ideias bem definidas acerca da utilidade deste exame, as quais chocam com certos usos de medíocre rotina, que permitem colheitas efectuadas de qualquer maneira, observações sumárias do sedimento muito divorciadas da clínica, resultados expressos em chapas feitas tantas vezes vazias de sentido.

Justifiquemos a afirmação:

Exemplo de má colheita. Quase invariàvelmente a colheita da urina na mulher (tantas vezes portadora de corrimento), é feita sem lavagem prévia da vulva antes da micção. Daí resulta, aparecer no sedimento um número anormal de leucocitos ou de bactérias, que confundem o clínico. Normalmente, na ausência de sinais clínicos, pensará que aqueles leucocitos devem ser de secreções vaginais.

E nesse momento poderá ter perdido a oportunidade de diagnosticar e tratar uma pielonefrite, a evoluir silenciosamente, com possíveis consequências que podem ser tão graves como: a insuficiência renal, a hipertensão ou uma pré-eclampsia (na grávida).

As pielonefrites crónicas são de facto responsáveis por muitos casos de insuficiência renal, normalmente de velhos ou debilitados, mas também de crianças (como em um caso recente da enfermaria), portadores de pielonefrites evoluindo silenciosamente durante anos, as quais só se manifestam na fase de insuficiência renal declarada ou eminente.

Não basta, repetimos, observar a presença de hematias no sedimento. É preciso saber se o clínico suspeita de doença glomerular, e nesse caso, procurar exaustivamente, não em uma — mas em várias preparações, ao menos um cilindro hemático. Só assim dará uma resposta cabal aos quesitos postos pelo clínico ao pedir a análise de urina.

Outro exemplo: em caso de suspeita de pielonefrite, não é suficiente anotar a piúria. Na hipótese de esta existir, há que dar uma indicação da sua proveniência — verificar se os leucocitos são «glitter cells», se há cilindros leucocitários (marca da sua proveniência renal), e se há aumento do número de bactérias. Estes elementos, integrados com a existência de proteinúria, frequente nas pielonefrites e ausente nas infecções urinárias baixas, onde como é óbvio, não têm razão de existir, podem confirmar a suspeita de pielonefrite.

Mas, mesmo que não se verifique a piúria, perante a suspeita clínica de pielonefrite, o analista deverá fazer um esfregaço com uma gota de urina não centrifugada, corar pelo Gram e observar se existe mais do que uma bactéria por campo (grande ampliação), pois desde os trabalhos de Kass se sabe que é suspeita a existência de infecção renal, quando aparecer na urina mais do que 100.000 bactérias por centímetro cúbico, o que em termos práticos significa a observação no esfregaço de mais do que uma bactéria por campo.

A terceira causa de erro apontada, refere-se à expressão dos resultados:

Não basta indicar qualitativamente os elementos que existem no sedimento. Um ou outro leucocito, um ou outro eritrocito, podem aparecer no sedimento, o que desde logo põe o problema do limite entre o fisiológico e o patológico.

O progresso nos meios de diagnóstico e terapêutica exige uma maior precisão dos limites nesta fronteira, de modo a permitir diagnósticos precoces. A tendência actual da medicina é para diagnosticar cedo, e para tal usar critérios mínimos. Assim como se devem diagnosticar as endocardites sub-agudas, por sinais mínimos e muito antes do aparecimento do quadro florido clássico, única possibilidade de sermos úteis ao doente, assim também não devemos esperar por uma bacteriúria e uma piúria por demais evidentes para diagnosticar uma infecção urinária, ou uma hematúria franca, para diagnosticar uma afecção renal.

Não nos serve portanto uma nomenclatura vaga como: muitos, poucos e alguns, cheia de causas de erro. Exige-se uma expressão numérica que detecte os pequenos, os mínimos desvios da normalidade.

O método ideal, seria usarmos a contagem de Addis. Este método pode realizar-se do seguinte modo: Delimita-se um período exacto de colheita de urina (em regra 9 horas). Centrifuga-se a porção de urina colhida, que corresponda a 1/5 de hora. Reduz-se o centrifugado a 0,5 c.c., redissolve-se o sedimento neste volume. Observa-se

uma gota no hemocitómetro. Conta-se o número de cilindros hialinos que apareçam em 6 quadrados grandes e multiplica-se por 100.000; contam-se os elementos celulares (hematias, leucocitos e células) em treze quadrados médios e multiplica-se por um milhão. Obtém-se assim o número de elementos excretados em 24 horas, cujo normal é o seguinte:

— Dois mil cilindros hialinos
— Cento e trinta mil hematias
— Seiscentos e cinquenta mil leucocitos ou células epiteliais.

Este método é trabalhoso para ser usado como rotina. Pode simplificar-se, usando embora a mesma técnica de colheita, mas observando entre lâmina e lamela o número de elementos por campo (grande ampliação). Considera-se como normal 1 a 2 hematias ou 3 ou 4 leucocitos, ou menos do que três «glitter cells» por campo.

Cuidados na colheita de urina

De acordo com as noções expostas, compreende-se que o exame de urina para ser válido, deva obedecer a regras formais, de que o clínico deve ter consciência — até pela necessidade de esclarecer o doente.

Para que os resultados sejam significativos é necessário:

1 — Fixar um período de colheita de urina — das 21 ou 22 horas, até às seis ou sete horas do dia seguinte.

2 — Há vantagem em escolher o período nocturno:

a) Por reduzir causas de erro como a proteinúria ortostática.

b) Por encurtar o prazo entre a micção e a observação, o que diminui a proliferação bacteriana (a urina é um bom meio de cultura).

O desenvolvimento de bactérias origina a decomposição de ureia, que alcaliniza a urina, o que leva à destruição de cilindros e hematias.

c) Porque durante a noite (salvo em certos doentes — exemplo: insuficiências cardíacas, há menos micções, logo menor contaminação.

3 — No sexo feminino, deve fazer-se lavagem vulvar prévia e desinfecção subsequente, antes de cada micção, para evitar contaminação por elementos de origem vaginal (leucocitos, bactérias, etc.).

4 — Ao jantar, antes do período de colheita, deve o doente fazer total restricção de líquidos e só comer alimentos sólidos, para concen-

trar a urina e permitir a determinação da densidade — dado fundamental para a avaliação da função renal.

5 — No recipiente de colheita deve colocar-se, sempre que possível, 5 gotas de formalina — para limitar a proliferação bacteriana no período entre colheita e observação.

6 — Quando o clínico quiser outros elementos como: proteinúria ortostática, glicosúrias post-prandiais, etc., a colheita de urina para essas finalidades deve ser feita especialmente do modo mais indicado.

Composição química do sangue

As modificações da composição química do sangue nas neofropatias são sempre importantes:

Alterações do Ph
» do ionograma em geral
» da concentração de creatinina, ureia, ácido úrico, etc.

Consequências directas das lesões glomerulares e tubulares serão melhor entendidas no contexto do estudo destas funções (vidé estudo da função glomerular e tubular).

Provas de função renal

Dada a possibilidade de simultâneas determinações da concentração da mesma substância no sangue e na urina, surgiu lògicamente o desejo de através destes dados, correlacionados com os respectivos volumes, se conhecer um pouco da reserva ou capacidade funcional do rim, numa palavra das suas possibilidades máximas de excreção ou poupança e mesmo da determinação doutros parâmetros capazes de nos elucidarem sobre o estado dum rim enfermo.

Num rim normal produzem-se aproximadamente em 24 horas 180 litros de filtrado glomerular que através do seu trânsito pelos tubos se reduz a um volume final de cerca de 1,5 litros de líquido do qual muitas substâncias são reabsorvidas e ao qual outras são acrescentadas até à elaboração da urina.

Nas condições normais este filtrado resulta da perfusão da totalidade dos glomérulos por sangue arterial. Não existem provas de alternância funcional de nefrons nem de encerramento electivo de alguns, excepto em condições de hipotensão arterial extrema, no choque.

Nestas condições cerca de 120 ml. por minuto de filtrado são separados dos 600 ml. de plasma que passam através do rim. A relação filtrado glomerular: débito plasmático, é assim de cerca de 0,2 e designada por «fracção filtrada» e tem natural relação com a pressão oncótica do sangue e a pressão hidrostática no glomérulo. A determinação destes parâmetros tem portanto interesse óbvio para o estudo funcional do rim.

Para essa avaliação servimo-nos das circunstâncias particulares em que certas substâncias são excretadas.

A concentração final de substâncias dissolvidas na urina resulta da inter-acção de variados mecanismos, mas o resultado final pode ser avaliado quando uma substância é fabricada endògenamente em ritmo relativamente constante, como a ureia ou a creatinina, ou quando uma substância estranha e normalmente ausente do sangue seja dele liberta (quando artificialmente introduzida) exclusivamente pelo rim.

São estudos de eliminação destas substâncias que fundamentam os chamados métodos de depuração ou «clearance».

Tomemos por exemplo a inulina ou a creatinina:

Verifica-se empìricamente que a forma mais simples de avaliar a capacidade renal de evitar a acumulação destas substâncias no meio interno é o cálculo do quociente:

$$\frac{\textit{Quantidade de substância excretada por minuto (mg./min.)}}{\textit{concentração de substância no plasma mgr./ml}}$$

ou seja $\frac{UV}{P}$ em que U é a concentração da substância na urina (mgr./100 ml.); V o volume de urina por minuto (ml/min.) e P a concentração no plasma (mgr./100 ml.).

Este quociente pode evidentemente ser calculado para qualquer substância presente no sangue e na urina, mas perde todo o significado de interesse para aquelas cujas variações são influenciadas por funções extra-renais.

Os quocientes em questão, expressos em ml./min. são convencionalmente chamados «clearance» ou depuração. Citando Wardener podemos juntar: «Este curioso termo deriva apenas do facto da divisão da quantidade excretada pela concentração no plasma, dar como resul-

tado o mínimo volume de plasma que contém a quantidade total excretada. Conclui-se portanto que ele representa o volume de plasma que tenha sido completamente privado (*cleared*) da substância em questão.

O conceito de «clearance» é apenas uma forma particular de considerar o quociente $\frac{UV}{P}$; não tem òbviamente nenhuma relação com o que se passa no rim, onde não há nenhuma espécie de evidência que uma certa quantidade de plasma seja totalmente purificada, permanecendo o resto sem modificação.

As desvantagens da palavra «clearance» são as explicações tortuosas e frequentes concepções erradas a que deu origem.»

A primeira aplicação do princípio é a determinação do índice de filtração glomerular, G. F. R. (glomerular filtration rate).

Se injectarmos inulina nas veias dum indivíduo esta substância é eliminada exclusivamente pelo rim, passando livremente os capilares glomerulares e transitando pelos tubos sem que a menor parcela seja reabsorvida ou acrescentada pelas células tubulares.

Ora desde que se demonstrou, com técnicas de punção glomerular que o líquido da cápsula de Bowman é de composição idêntica ao ultra-filtrado plasmático, a quantidade de inulina presente deve ser forçosamente acompanhada no espaço capsular por uma quantidade de água suficiente para que as concentrações sejam iguais no filtrado e no plasma. Portanto, a depuração ou «clearance» de inulina é a medida da filtração glomerular.

Por razões de ordem prática e económica, usa-se cada vez mais a depuração da creatinina, embora não tão exacta. Pequenas quantidades de creatinina são excretadas pelos tubos, mas em quantidade desprezável.

Na grande maioria dos casos o índice de filtração glomerular mantêm uma aproximada constância de relação com o débito plasmático renal, apesar das causas que teòricamente poderiam fazer variar a fracção de filtrção.

Por isso a medição do débito poucas vezes se torna necessária.

Notemos apesar de tudo que é ainda uma técnica de «clearance» o método mais simples para a medição do débito sanguíneo renal.

Longe de empregar o princípio de Fick, um doseamento de gases, exigindo cateterismo da veia renal e punção arterial, utiliza-se de preferência a depuração do para-amino-hipurato (P. A. H.), injectado até obter uma concentração constante no plasma. Como a droga se elimina

ràpidamente e integralmente pelo rim, de tal modo que a sua concentração na veia renal é nula e a diferença artério-venosa igual à concentração arterial, a aplicação do princípio de Fick é muito simplificada.

Portanto, a «clearance» do P. A. H. é igual ao débito plasmático, (R. P. F., renal plasma flow), e esse ponto de importância prática.

Biópsias renais — indicações e contraindicações

O método de biópsia renal que utilizamos no Serviço de Patologia Médica é o percutâneo, com agulha de Vim-Silverman. Embora o método cirúrgico seja preferido em alguns centros, pela eficácia, nas nossas mãos o método percutânea tem resultado em razoável percentagem de casos, e sem acidentes graves até agora.

Nos principais centros nefrológicos as indicações e contraindicações da biópsia renal, são de um modo geral as que reproduzimos e foram tão bem esquematizadas por Schreiner e Berman.

Indicações

1. Para o diagnóstico etiológico em:

a) Hipertensão arterial
b) Sindroma nefrótico
c) Nefropatia diabética
d) Colagenoses
e) Necrose cortical versus tubular
f) Nefrocalcinose

2. Para escolha correcta da terapêutica e indicação prognóstica.

a) Hipertensão devida a pielonefrite
b) Glomerulonefrites agudas ou crónicas
c) Sindromas nefróticos
d) Nefropatia da púrpura Schönlein-Henoch
e) Endocardite sub-aguda

3. Meio de investigação médica.

Descrevemos alguns exemplos da importância que pode ter a biópsia renal, em algumas das indicações apontadas:

Hipertensão

Há uma regra que diz: «Hipertensão arterial antes dos 25 anos ou depois dos 50, é muitas vezes de origem renal, sendo a causa mais frequente a pielonefrite crónica».

Conforme pudemos verificar alguns casos de hipertensão arterial são formas assintomáticas de pielonefrite crónica. Também se verificou que algumas das chamadas «toxémias gravídicas» eram pielonefrites — tão frequentes durante a gravidez.

Sindroma nefrótico

O sindroma nefrótico é uma entidade clínica que pode corresponder a diferentes formas de nefropatia. Desde a nefropatia do lupus ou amiloidose, até às glomerulonefrites proliferativas ou membranosas, é impossível clínica ou laboratorialmente fazer o diagnóstico da forma anatomopatológica presente. Todavia, é indispensável sabê-lo pois disso depende a orientação terapêutica em parte, e o prognóstico.

As glomerulonefrites membranosas, cedem bem à corticoterapia e curam muitas vezes, ao contrário das outras formas, que têm prognóstico reservado.

Nefropatia diabética

É necessário ser-se cauteloso ao diagnosticar fàcilmente uma nefropatia de Kimmelstiel-Wilson; muitas vezes é uma pielonefrite crónica ou uma nefroesclerose, consequência de um processo de aterosclerose.

Glomerulonefrites agudas e crónicas

Temos verificado frequentemente que glomerulonefrites clìnicamente consideradas agudas, (embora exame cuidadoso possa encontrar ligeiras contradições), não o são, desde o início. Se admitirmos como válida a doutrina de que as glomerulonefrites agudas estreptocócicas curam quase sempre e deixam imunidade, ao contrário das formas crónicas compreendemos o valor prognóstico que pode ter uma biópsia.

Nefropatia da Púrpura Reumatoide (Schönlein-Henoch)

É um dos casos em que é possível a partir das lesões verificadas, que são muito características, ter uma ideia exacta do estado clínico do doente e do seu futuro tantas vezes fechado.

Contra indicações

1. Rim único
2. Alterações da coagulação
3. Urémias acima de 100 mgrs %
4. Anúrias
5. Tuberculose e tumores do rim
6. Rim poliquístico

ESTUDO DA FUNÇÃO GLOMERULAR

Do que foi dito depreende-se que uma boa parte da função e integridade do aparelho glomerular pode ser avaliada através do índice de filtração, da pesquisa de sangue e proteínas na urina e do exame do sedimento da mesma.

Na prática corrente os métodos de avaliação do índice de filtração disponíveis são:

1 — Depuração da inulina;
2 — Depuração da creatinina;
3 — Depuração da ureia;
4 — Concentração no sangue da creatinina, da ureia, ácido úrico, etc.

A depuração da inulina, sendo o método teòricamente mais rigoroso, é cada vez menos usado na prática clínica, dado o seu custo e as suas dificuldades técnicas.

Pelo contrário a depuração da creatinina é cada vez mais empregada pela sua simplicidade de execução e os seus resultados francamente aceitáveis.

Na realidade a creatinina não é exclusivamente eliminada por filtração glomerular; pequenas quantidades chegam à urina por excreção tubular, tendendo a falsear o valor da depuração por excesso.

N=120 c.c./m.

Mas por outro lado, o método clorimétrico usado implica a comparação com padrões duma cor alaranjada resultante da acção do ácido pícrico sobre a creatinina. Como no sangue existem pequenas quantidades de substâncias alaranjadas (cromogéneos) a aparente concentração da creatinina no plasma é superior à real o que, introduzido na fórmula geral das depurações: $\frac{UV}{P} = C$ tende a baixar o valor de C.

Destas duas influências contrárias resulta felizmente que na maioria dos casos a depuração da creatinina é um razoável e constante índice da filtração glomerular.

Já assim não é nas grandes insuficiências renais, com grande retenção, em que a creatinina plasmática retirada sobe muito e os cromogéneos se mantêm em concentração invariável, mas é precisamente nestes casos em que esta determinação menos falta faz.

A depuração da ureia, embora largamente usada como prova funcional do rim, é completamente inadequada como meio de avaliação da filtração glomerular, pois embora a ureia seja filtrada provàvelmente nas mesmas condições da inulina e da creatinina, devido à sua pequena molécula, ela é em parte reabsorvida nos tubos.

N= 75 c.c./m ou N = 54 c.c./m.

Esta reabsorção, como é de prever, depende da grandeza e velocidade do fluxo urinário.

É de uso portanto estabelecer valores normais para um fluxo de urina elevado (acima de 2 ml./minuto) a que chamam «máxima depuração ureica» e que é aproximadamente igual a 75 ml./minuto e exprimir os resultados individuais em percentagens em relação a este valor.

O método é inadequado para calcular o índice de filtração e de pouca utilidade como prova funcional do rim.

As concentrações da ureia e da creatinina no sangue são também elementos significativos, mas sòmente nos casos de redução acentuada e prolongada do índice de filtração.

Sòmente os valores superiores ao nível normal têm significado, pois, especialmente para a ureia, as variações do fluxo urinário e da dieta, entre outras, podem modificar grandemente os resultados.

O achado de taxas elevadas de ureia e creatinina no sangue são sempre indicação de baixa no índice de filtração, principalmente se coexistem com poliuria.

A taxa de ureia porém, é òbviamente mais influenciada pela dieta.

ESTUDO DAS FUNÇÕES TUBULARES

Sumàriamente podemos afirmar que as principais funções tubulares consistem na regulação do conteúdo hídrico da urina, na reabsorção total ou parcial de vários componentes do filtrado glomerular e na secreção de substâncias, tanto transportadas pelo sangue como elaboradas no interior das próprias células tubulares.

Todos estes complexos fenómenos se iniciam no tubo proximal, numa forma tal que o filtrado aí mantém a mesma osmolalidade do plasma. Mas, como viram atrás, logo na ansa de Henle se passam fenómenos de que resulta a formação dum líquido intersticial medular hipertónico na extremidade da papila, ao passo que o líquido que chega ao tubo distal é hipotónico. É neste tubo distal, principalmente, e no tubo colector, que se vão passar variados fenómenos de ajuste e correcção do meio interno, com modificações do Ph, osmolalidade e equilíbrio electrolítico, sem que haja reabsorção dos produtos a excretar.

Um estudo funcional do aparelho tubular tem portanto que incidir sobre:

1 — Excreção da água;
2 — Regulação do equilíbrio ácido-básico;
3 — Regulação da excreção de sódio, potássio, cálcio e fósforo;
4 — Avaliação da capacidade de reabsorção de amino-ácidos, proteínas, glucose e conceito de capacidade máxima tubular.

I — Excreção de água

A manutenção do volume e osmolalidade dos líquidos orgânicos depende fundamentalmente da capacidade do rim em variar o volume e a concentração da urina desde uma osmolalidade de cerca de 1.300 m. osmol/Kg. H_2O (densidade de 1.040) até 50 m. osmol/Kg. H_2O (densidade de 1.001).

Esta propriedade depende: da integridade da ansa de Henle, da presença de hormona antidiurética (H. A. D.) e das variações de velocidade e fluxo de líquido intra-tubular.

Na clínica corrente a determinação mais usada para este estudo, é a medição da densidade urinária. É no entanto um método grosseiro, pois que o peso específico dum soluto depende, em últimas análise, do peso das partículas num dado volume e não da sua concentração; que pode ser mais correctamente avaliada pela crioscopia. Como porém as substâncias dissolvidas são, em geral, as mesmas nas urinas normais ou de enfermos, a fácil determinação duma densidade constitui uma aproximação aceitável na clínica.

Dada porém a grande variação de volume urinário, sòmente tem significado como prova funcional em condições de acentuada oligúria que pode ser induzida por vários métodos. Os mais correntes são: a prova seca, de Volhard-Strauss e a injecção de hormona hipofisária (5 unidades de vasopressina, em soluto oleoso).

O primeiro método exige uma dieta rígida e a colaboração do doente. Não é aplicável a doentes edematosos, pois a eliminação de líquido de edema pode impedir a oliguria desejada.

O segundo é inaplicável a doentes coronários, nos quais a vasopressina pode desencadear crises de isquémia miocárdica. Também é relativamente contra-indicado em lactentes, pois dada a ingestão de grandes volumes de líquidos e a conhecida incapacidade de adaptação a variações bruscas de teor hídrico nestas idades, fazem correr o risco de intoxicação aquosa.

A incapacidade de produção duma urina concentrada pode ser devida:

1 — Falta de hormona antidiurética, traduzindo doença ou perturbação funcional da neuro-hipofise. Neste caso a prova de concentração é negativa mas o doente responde à administração de pitressina.

2 — Incapacidade de resposta tubular à H. A. D. como se verifica na febre, nas estenoses do uretero, na expoliação de potássio, hipocorticoidismo, estenose da artéria renal, certas condições alérgicas, diabetes insípida renal e sindroma de Fanconi.

Nestes casos não há resposta à pitressina.

3 — Alterações do fluxo tubular.

É o que sucede na diurese osmótica, mesmo com altos teores de H. A. D. no sangue, quer com número de nefrons normal (diabetes

melitus) quer com redução no número de unidades (nefropatias crónicas glomerulares).

Este último aspecto é porventura o de maior importância para o clínico, pela sua vulgaridade.

A redução importante do número de nefrons conduz, tanto experimentalmente como na patologia humana, a que cada um dos elementos restantes seja sujeito a um aumento de fluxo que leva a uma diurese osmótica.

Na prática clínica, portanto, a incapacidade de concentrar a urina num doente de nefropatia glomerular traduz quase sempre uma inutilização dum número considerável de unidades glomerulo-tubulares.

II — Regulação do equilíbrio ácido-básico

Como todos sabem, a concentração hidrogeniónica do plasma é mantida cerca de Ph = 7,4 por variados mecanismos do tipo tampão. Os excedentes de ácido ou base são expulsos do organismo através do pulmão e do rim, neste último através da capacidade de excretar urina ácida ou alcalina.

Numa dieta normal a regulação do Ph do sangue não exige mais do que a excreção de cerca de 40-60 m Eq. de hidrogénio pela urina (provindo principalmente do radical sulfúrico resultante do metabolismo dos aminoácidos sulfurados), mas estes valores podem variar muito em condições diversas.

A capacidade de realização desta tarefa depende das possibilidades tubulares de excreção de hidrogeniões e de síntese de amónia, pois no fluído tubular os hidrogeniões encontram-se em parte livres, em parte combinados sob a forma de amoníaco.

A determinação da acidez titulável e do amoníaco dão portanto a medida da excreção de hidrogeniões, medindo-se a acidez titulável pela quantidade de alcali que há que juntar a uma urina ácida para lhe trazer o Ph a um valor idêntico ao do sangue.

Convém recordar que um dos mecanismos mais importantes de excreção de hidrogeniões e de poupança de base depende duma reacção enzimática regulada pela anidrase carbónica.

A concentração de hidrogeniões nas células do tubo distal aumenta pela hidratação do anidrido carbónico, dependendo esta reacção da pressão de dissolução deste composto no sangue (P_{CO_2}) e da

concentração do enzima nas células tubulares segundo a reacção reversível:

$$CO_2 + OH_2 \rightleftarrows H.HCO_3$$

Uma parte do ácido carbónico assim formado passa a bicarbonato, por libertação de hidrogeniões que passam para o lume do tubo, em permuta com iões sódio.

A grande parte destes hidrogeniões combina-se no líquido tubular com o bicarbonato aí existente, resultante da filtração glomerular, para formar ácido carbónico que se dissocia em CO_2 e OH_2, passando o anidrido carbónico de novo para dentro das células onde é re-utilizado ou transferido para o sangue.

Os restantes hidrogeniões ficam no líquido tubular, livres ou em combinação com fosfato ou com amónia.

A falha deste mecanismo aumenta a concentração urinária de catiões, especialmente sódio e potássio, o que se verifica bem pela acção de inibidores da anidrase carbónica como a acetazolamida (Diamox).

A importância da tensão do anidrido carbónico no sangue como mecanismo de poupança de base ressalta nas modificações do equilíbrio ácido-básico que se observam na clínica.

Na acidose respiratória, por exemplo, em que a falência dos mecanismos de ventilação pulmonar conduz a uma retenção de CO_2, existe uma considerável intensificação da transferência de CO_2 para as células tubulares, um aumento da hidratação deste composto com consequente aumento de eliminação de hidrogeniões e reabsorção de bicarbonato.

A urina é muito ácida, aumenta a eliminação de cloro e desce a eliminação de catiões metálicos. A reserva alcalina (bicarbonato do plasma) sobe.

Pelo contrário, na acidose metabólica a hiperventilação conduz a uma baixa de PCO_2.

Como porém aumenta a concentração de hidrogeniões no plasma, intensifica-se a sua eliminação renal mas à custa de grandes volumes de líquidos e de perda elevada de catiões metálicos e de bicarbonato.

A reserva alcalina desce.

Na alcalose respiratória, devida a hiperventilação existe uma queda tanto na concentração dos hidrogeniões como no PCO_2.

É lógico que diminuam também simultâneamente a reabsorção do bicarbonato e a acidez da urina.

A reserva alcalina tende a descer.

Na alcalose metabólica, usualmente de natureza iatrogénica, o aumento de concentração do bicarbonato plasmático e a baixa de hidrogeniões conduzem a uma hipoventilação, com aumento secundário do PCO_2. Haveria por isso tendência para aumento de reabsorção tubular de bicarbonato, mas quando a concentração deste sobe muito no sangue tal reabsorção não se dá.

Como a excreção de excessos de alcali não têm outra interferência tubular que não seja a diminuição na reabsorção de bicarbonato, a partir de certos níveis (por exemplo duma reserva alcalina acima de 27 mEq./l), a eliminação do excesso de alcali depende apenas do índice de filtração glomerular o que explica bem os acidentes que podem sobrevir quando se administra bicarbonato a um doente de nefropatia glomerular.

A produção de amónia está circunscrita aos tubos distal e colector a partir da glutamina e por acção dum enzima intracelular, a glutaminase. Uma pequena parte provém de α-aminoácidos por acção de α-amino-oxidases.

A amónia é difundida para o lume do tubo, onde se combina com os hidrogeniões para formar amoníaco.

Esta cadeia de reacções depende grandemente do valor de Ph, variando inversamente, de forma que quanto maior concentração hidrogeniónica maior também a produção de amónia.

Assim, dos valores normais de cerca de 20 mEq. nas 24 horas no indivíduo normal, pode passar-se a valores de 400 mEq. nas grandes acidoses metabólicas, como, por exemplo, o coma diabético.

Falamos até aqui do comportamento do rim normal, em que os dois mecanismos citados são comparados por Wrong aos dois parafusos de regulação dum microscópio. A acidez titulável ao mecanismo rápido, mas de pequena extensão; a síntese de amoníaco, ao mecanismo lento mas de grande amplitude.

Porém, estas propriedades de regulação podem estar gravemente diminuídas, ou por defeito metabólico das próprias células tubulares ou pela considerável redução do número de nefrons.

Há portanto interesse em estudar a resposta a uma acidose provocada. Usualmente emprega-se o cloreto de amónio, numa dose aproximada de 7 gr.diários, durante um dia (prova curta) ou durante cinco dias (prova longa).

O cloreto de amónio é metabolizado em ureia e ácido clorídrico, e este último vai pôr à prova as funções renais de acidificação da urina e de síntese de amoníaco, avaliadas através das determinações do Ph urinário, acidez titulável e excreção de amoníaco.

A eliminação de hidrogeniões é no rim normal quase imediata: O Ph desce para valores inferiores a 5,3, a acidez titulável atinge ou ultrapassa 25 mEq./minuto na prova curta.

Na prova longa verifica-se que a formação de amoníaco aumenta progressivamente até ao último dia.

A incapacidade de baixar o valor de Ph e aumentar a acidez titulável são características da acidose tubular renal, da deficiência de potássio e da hipercalciúria.

Nas nefropatias glomerulares com insuficiência renal é especialmente a síntese do amoníaco que está perturbada.

III — Regulação da excreção de sódio, potássio, cálcio e fósforo

A) *Excreção de sódio*

Em condições normais a eliminação de sódio não sofre a influência do índice de filtração glomerular.

Como vimos atrás, o sódio é reabsorvido activamente na ansa de Henle e no tubo distal, e a diferença na distribuição das cargas eléctricas resultante desta reabsorção condiciona a reabsorção passiva do cloro e de bicarbonato.

As variações no ritmo desta reabsorção activa são desencadeadas por múltiplos factores, tais como modificação do volume sanguíneo, débito cardíaco, pressão arterial, postura, estímulos nervosos, etc., mas a natureza dos fenómenos pròpriamente renais é ainda obscura.

Pensou-se que o mediador de efeito local tubular seria a aldosterona, não estando tão bem esclarecida a acção, por vezes paradoxal, dos outros corticoides. No entanto, a acção da aldosterona tem sido posta em dúvida ùltimamente, sem que se ponha de parte uma interferência decisiva da supra-renal.

As perturbações no mecanismo normal de excreção do sódio podem ser de origem renal ou extra-renal.

O aumento de reabsorção tubular está em geral relacionado com este último grupo, através provàvelmente dum hiper-aldosteronismo, secundário

na grande maioria dos casos secundários, como o que se verifica na insuficiência cardíaca congestiva, na insuficiência hepática e nos vários estádios de hipoproteinémia.

Porém a isquémia renal unilateral, também determina aumento de reabsorção de sódio, por mecanismo diferente e desconhecido.

A baixa na capacidade de reabsorção aparece-nos mais frequentemente na clínica acompanhando uma diurese osmótica, na diabetes, por vezes na insuficiência renal grave e em certas pielonefrites. Também está presente nos estados de hipocorticoidismo, nomeadamente na doença de Addison.

As provas de sobrecarga de sódio são portanto além de inúteis, perigosas em certos doentes.

Pelo contrário, a redução do ingresso de sódio sendo uma prova mais específica para descortinar insuficiência da reabsorção tubular tem interesse e nenhum inconveniente.

Usualmente, um indivíduo em dieta livre, contendo cerca de 100 mEq. de sódio por dia, excreta nessas 24 horas cerca de 85 mEq., a diferença correspondente à eliminação pela pele e pelo intestino, desde que não haja diarreia ou sudação abundante. Se em seguida esse indivíduo for submetido a uma dieta sem sal, que contém cerca de 10 mEq. por dia, no prazo de 5-7 dias a eliminação urinária deve ser inferior a 10 mEq.

Esta prova grosseira é já suficiente para dar indicações úteis.

No entanto, uma útil contraprova consiste na administração de meio miligrama de 9-α-fluorhidrocortisona, estando o doente a consumir uma dieta livre. A excreção de sódio deve descer abaixo de 10 mEq. por dia, se a capacidade de reabsorção for normal.

B) *Excreção de Potássio*

A quantidade de potássio presente no filtrado glomerular é integralmente reabsorvida no tubo proximal.

A excreção está a cargo das células do tubo distal relacionada, em parte com os mecanismos de reabsorção do sódio, com permuta de Na^+ por H^+ e K^+.

Todas as situações que implicam insuficiência renal são portanto acompanhadas de retenção de potássio, passando-se o mesmo com certas situações de incapacidade de reabsorção de sódio, como a doença de Addison.

Todas estas insuficiências de excreção conduzem a um aumento da kaliémia.

Pelo contrário, pode haver expoliação de potássio com kaliémias relativamente normais (acima de 3 mEq./l) e o estudo dos ingressa e excreta pode fornecer prova cabal, especialmente com dietas pobres em potássio.

Admite-se que com uma dieta contendo 20-25 mEq., a excreção do potássio urinário deve descer abaixo desta quantidade após 4 a 7 dias.

Um aumento na eliminação de potássio encontra-se no hipercorticoidismo (sindromas de Cushing e de Cohn) na acidose tubular e em situações iatrogénicas (tiazidas, esteroides).

IV — Capacidade de reabsorção de amino-ácidos, proteínas e glucose

A) *Reabsorção de amino-ácidos*

Os amino-ácidos presentes no filtrado glomerular são na sua maior parte reabsorvidos no tubo, esta reabsorção dependendo para cada um deles de um ou mais enzimas específicos.

Com as técnicas correntes de cromatografia em papel apenas se encontram na urina normal: glicina, taurina, alanina, valina e histidina.

Defeitos congénitos no sistema enzimático tubular podem exteriorizar-se por amino-acidúrias de vários tipos ou por uma excreção excessiva de todos os amino-ácidos, como se verifica no sindroma de Fanconi.

B) *Conceito de capacidade máxima tubular*

A capacidade do aparelho tubular para reabsorver ou para excretar uma dada substância é limitada, se bem que esse limite nunca seja atingido no rim normal em condições de vida habituais.

É no entanto possível com certas manobras, avaliar a quantidade máxima duma dada substância que é transportada através da parede do tubo na unidade de tempo.

Este parâmetro é designado por Tm (Túbulo e Máximo) e dá de certo modo a medida indirecta da massa total de células tubulares funcionantes.

Não sendo uma determinação de rotina, tem grande interesse para a compreensão da função renal.

Provas de reabsorção — Um bom exemplo desta prova é o estudo da reabsorção máxima da glicose.

Nas condições normais de nível glicémico toda a glicose do filtrado glomerular é reabsorvida nos tubos. Aumentando porém a glicémia por meio da administração endovenosa dum soluto de glicose provoca-se glicosúria.

A quantidade de glicose reabsorvida é dada pela expressão:

$$G.\ F.\ R. \times Pg - Ug \times V = Tg$$

sendo G. F. R. o índice de filtração glomerular. Pg a concentração de glicose no plasma, Ug a concentração da mesma substância na urina e V o volume urinário.

Tg é pois o índice da glicose reabsorvida e é expresso em mgr/min.

Por aumentos sucessivos na dose da glicose administrada e contemporâneas determinações chega-se a um ponto em que Tg não aumenta mais e este último valor é considerado Tmg, índice de reabsorção tubular máxima para a glicose, cujo valor normal é de 323 $\pm$ 64 mgr./min.

O valor de glicémia correspondente ao início da glicosúria é como se recordam chamado o «limiar de excreção renal» da glicose e é relacionado grosseiramente com o Tmg, embora inconstantemente, pois depende da filtração glomerular.

Provas de secreção — O emprego de substâncias estranhas que sejam eliminadas exclusivamente pelo rim torna possível o uso duma técnica semelhante para avaliar a sua excreção máxima.

Emprega-se de preferência o ácido para-amino-hipúrico (PAH), injectado até atingir concentração superior à capacidade renal de excreção (20 mgr./100 ml).

O cálculo é o seguinte:

$$\text{PAH excretado} - \text{PAH filtrado} = \text{PAH segregado}$$

ou seja:

$$U_{PAH} \times V - GFR \times P_{PAH} = T_{mPAH}$$

Os valores normais são de 68 $\pm$ 11 mgr./min. 75 mg/m

FISIOPATOLOGIA GERAL DO RIM

Por

Arsénio Cordeiro *

Das lições anteriores é fácil concluir que um órgão tão complexo como o rim pode ser vítima de variadas alterações orgânicas ou funcionais originando os mais diversos efeitos e consequências, que, simples ou agrupadas, determinam as manifestações clínicas das nefropatias.

Algumas destas alterações têm um substracto anatomopatológico bem definido e uma correlação morfológico-funcional evidente.

Outras são identificáveis através de alterações de parâmetros acessíveis aos nossos métodos semiológicos. Porém, em muitos casos, sòmente dispomos de elementos de apreciação dos resultados finais, continuando na obscuridade o processo fisiopatológico determinante.

Como ensaio didáctico, vamos analisar sucessivamente os vários tipos de alterações patológicas que podem afectar as estruturas que compõem a unidade funcional, o *nefron*, e quais os desvios que daí resultam para a sua fisiologia.

Notemos, no entanto, que a extrapolação destes raciocínios para o problema do órgão, como um todo, sòmente é possível para os casos em que todos os nefrons são objecto simultâneamente, da mesma alteração funcional.

Diferente via de abordagem do problema pode ser usada, partindo dos resultados das provas funcionais para atingir, através de método dedutivo um conceito fisiopatológico.

Veremos seguidamente quais as aquisições positivas que ele nos pode dar e quais as correlações destas com as alterações morfológicas observadas no rim.

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

FISIOPATOLOGIA GLOMERULAR

O papel do glomérulo na formação da urina aparece-nos, à luz dos conceitos actuais, de relativa simplicidade se o compararmos com as múltiplas funções tubulares.

É no fundo um dispositivo de ultrafiltração em que esta pode ser alterada patològicamente através de modificações funcionais ou orgânicas.

Notemos porém que as fronteiras entre o «funcional» e o «orgânico» são fictícias e movediças, ditadas apenas pelo poder de resolução dos nossos métodos. Trata-se muitas vezes duma separação convencional entre os estados que se traduzem por alteração morfológica conhecida e aqueles em que, por enquanto, nada se encontrou sob este prisma.

I — *Modificações funcionais*. Como é de prever, a presssão de filtração depende da pressão e débito arteriais renais e de mecanismos de regulação local, por variação de calibre da arteriola aferente e, afectando todos os glomérulos, traduz-se com grande fidelidade pelo índice de filtração glomerular (G. F. R.).

G.F.R. = índice de filt. glomer.

Dum modo geral, apenas nas fases precoces da pielonefrite existem razões para pensar que a hiperemia inflamatória eleva a G. F. R.

Para Bricker seria este aumento a causa da proteinúria nestas situações, por o G. F. R. aumentado trazer consigo uma quantidade de proteínas excedendo as capacidades de reabsorção do tubo. Por vezes co-existe com aminoacidúria.

Pelo contrário, são múltiplas as causas de baixa de débito e do GFR, quer de natureza renal, quer extra-renal, sendo os mais comuns, dentre estas últimas: Hemorragia aguda, o choque, a insuficiência cardíaca e a hipokaliémia.

O G. F. R. pode também baixar por aumento de pressão no sistema tubular, contrariando a pressão de filtração, por exemplo nas hidronefroses.

Todas estas alterações se manifestam portanto por uma baixa do G. F. R. e nos casos extremos, por oliguria ou anuria, sem que o aparelho glomerular esteja intrìnsecamente compremetido.

Por outro lado, alterações na composição do sangue podem ter repercussão funcional sobre o rim, por apresentarem ao aparelho glomerular substâncias anormais de pequena molécula, por exemplo nas

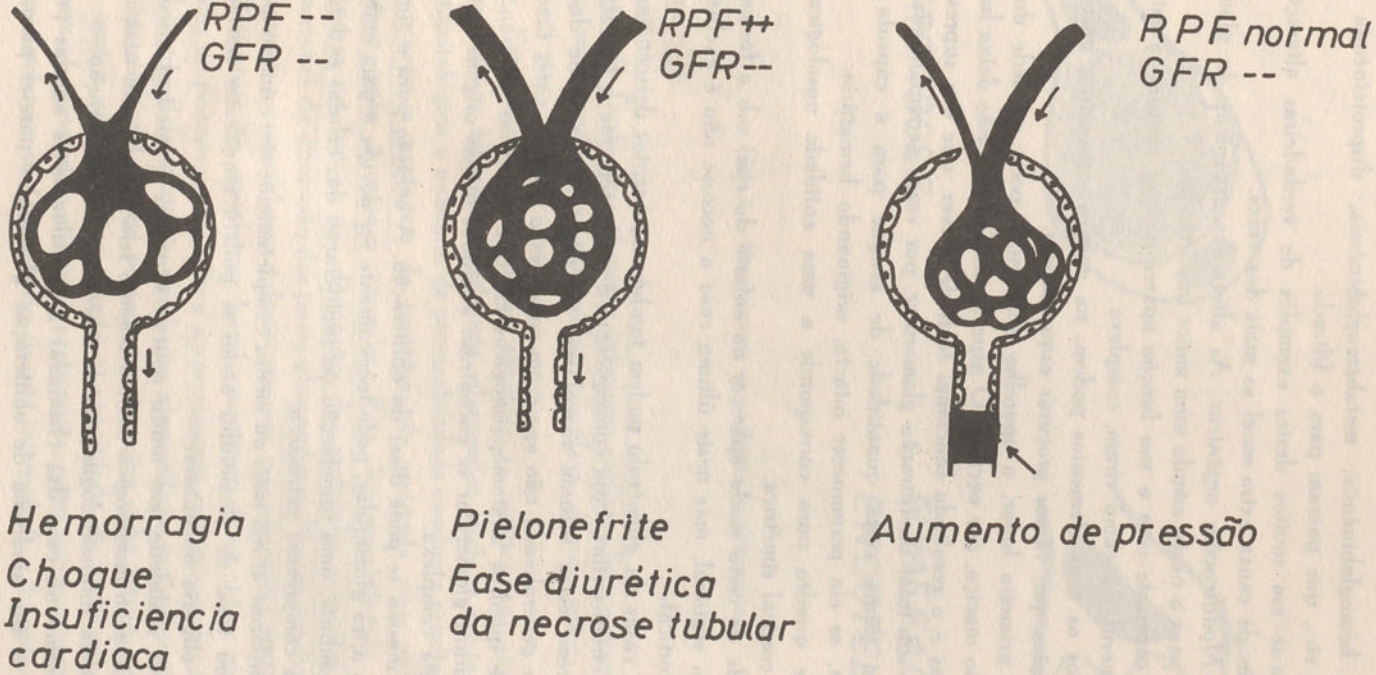


Fig. 1 — Alterações do índice de filtração glomerular

porfírias, hemoglobinémia, metahemoglobinémia, disproteinémia do mieloma, etc., que passam para o filtrado.

Trata-se em muitos destes exemplos de verdadeiras alterações funcionais, de causa extra-renal as mais das vezes.

II — *Modificações orgânicas*. As alterações orgânicas do glomérulo têm para o nosso estudo uma maior importância.

Em contraste com a sua função aparentemente simples, a estrutura glomerular é como viram, complexa.

Todos os seus elementos podem, na doença, apresentar grandes modificações que vamos procurar esquematizar.

Em primeiro lugar, o aparelho glomerular pode ser sede duma destruição maciça, por necrose. O aspecto morfológico não deixa lugar a dúvidas e o resultado funcional fácil de prever, que é a supressão total ou sub-total da filtração glomerular, por vezes acompanhada de passagem duma certa quantidade de sangue para a cápsula de Bowman, se ela permanecer intacta, originando hematúria.

Este quadro puro corresponde a uma entidade nosológica, a necrose cortical simétrica.

Pode de certo modo aparecer no enfarte do rim, sob a forma de alteração regional, mas neste último caso a necrose não é exclusivamente cortical.

Os vasos do glomérulo podem também apresentar deiscências ou roturas circunscritas, cuja consequência é evidentemente a hematúria.

Porém, estas ruturas vasculares, execepto nos casos de doença vascular generalizada não aparecem como lesão isolada, antes fazendo parte de quadros anatomopatológicos em que os vários componentes da estrutura glomerular se encontram alterados dando origem a sintomatologia complexa.

O mesmo se pode dizer da obliteração. A oclusão pura e simples de uma ansa glomerular, pode teòricamente ser devida a uma embolia, uma trombose, uma tumefacção ou proliferação das células endoteliais ou uma compressão extrínseca.

Conforme atinja mais ou menos completamente um número menor, maior ou total de glomérulos assim se poderá manifestar por hipertensão, oliguria ou anuria.

Na realidade, em muito poucas situações é possível encontrar uma alteração morfológica exclusivamente relacionada com uma estrutura e uma sintomatologia pura de acordo com essa alteração.

Mesmo no caso das chamadas glomerulonefrites agudas proliferativas a um sindroma de obliteração glomerular parcial puro, com

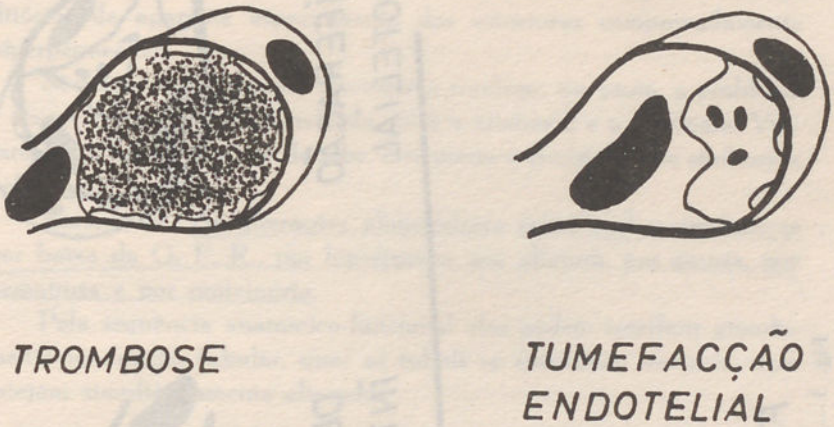


Fig. 2 — Mecanismos de obliteração glomerular

baixa de G. F. R. e funções tubulares conservadas corresponde uma anatomia patológica glomerular complexa e por vezes difícil de interpretar.

Esta mesma discrepância aparente se verifica nas situações de comprovada hiperpermeabilidade glomerular. Sob o ponto de vista fisiopatológico o aumento de permeabilidade conduz a resultados fáceis de prever: a passagem de proteínas de molécula mais pequena, do plasma para o espaço capsular. Esta hipermeabilidade pode ser expressa em função das dimensões das moleculas presentes na urina e portanto da dimensão dos poros glomerulares. Nestas condições, como Hartwick e como Movat o demonstraram, nas alterações mais discretas da estrutura da membrana basal encontram-se na urina apenas proteínas de pequena molecula: é a «proteínuria restrictiva» dos sindromas nefróticos. Pelo contrário nas lesões glomerulares mais grosseiras todas as proteínas do sangue passam para a urina. Um filtrado glomerular em que o teor proteíco excede a capacidade de reabsorção tubular determina evidentemente uma proteinúria, cujas consequências dependem, como veremos mais tarde, da sua intensidade e duração.

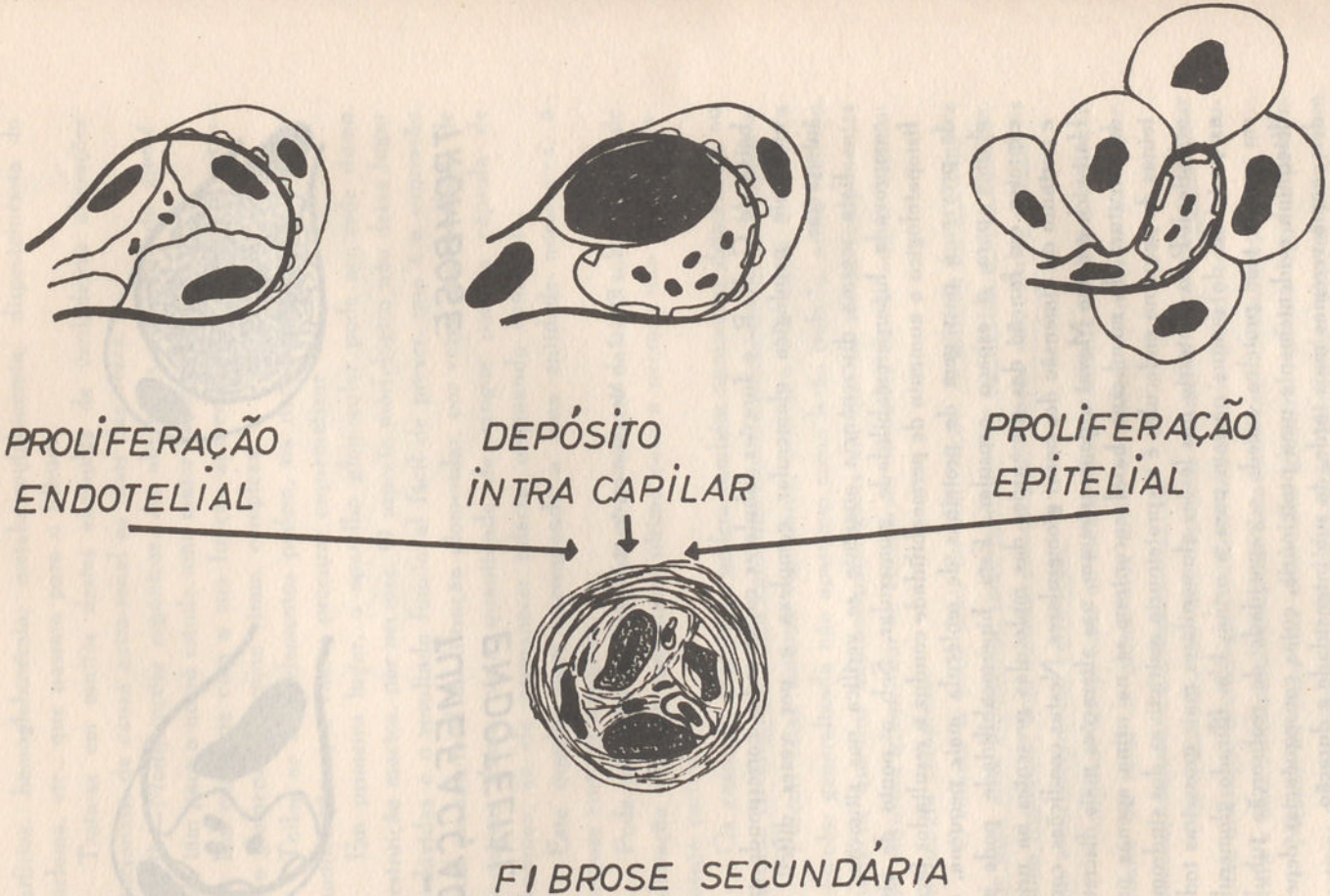


Fig. 3 — Mecanismos de obliteração glomerular

A esta simplicidade funcional opõe-se um complexo aspecto anatomopatológico, em microscopia óptica, pois que se descrevem os mais variados quadros desde a ausência de lesões até aos aspectos contraditórios de aparente espessamento das estruturas comprovadamente hiperpermeáveis.

Sòmente o microscópio electrónico resolveu, em parte, o problema e trouxe compreensível correlação entre a anatomia e a fisiologia. Voltaremos a focar, mais em detalhe, este ponto a propósito dos sindromas nefróticos.

Resumindo: As alterações glomerulares puras podem traduzir-se por baixa da G. F. R., por hipertensão, por oliguria, por anuria, por hematuria e por proteinúria.

Pela sequência anatomico-funcional elas podem interferir grandemente na função tubular, quer os tubuli se encontrem normais, quer estejam simultâneamente alterados.

FISIOPATOLOGIA GERAL TUBULAR

Mais ainda do que para o glomérulo é complexa esta tentativa de análise.

As funções tubulares podem estar alteradas secundàriamente como consequência de modificações quantitativas ou qualitativas do filtrado, estas últimas quer de origem geral glomerular.

Podem, pelo contrário as alterações observadas resultar de doença primitiva dos tubuli, isolada ou associada a uma patologia glomerular.

O contributo morfológico na doença tubular é, por enquanto, muito mais escasso e de difícil interpretação do que nas glomerulopatias.

À parte as alterações grosseiras de necrose, obstrução ou perda das relações anatómicas normais, a anatomia patológica dos tubuli quase se resume (salvo na pielonefrite e nalgumas doenças congénitas como o rim poliquístico e o sindroma de Fanconi) a uma citologia patológica que nos deixa por vezes na maior perplexidade, quando não nos induz em caminhos errados, como por exemplo nos chamados sindromas nefróticos em que as inclusões celulares de lípidos e lipoproteínas resultantes da reabsorção, por parte de tubuli normais, de substâncias filtradas anormalmente por glomérulos doentes levou à cândida suposição que a enfermidade se resumia numa «degenerescência lipoide das células tubulares».

Colocados puramente no plano teórico é-nos, sem dúvida, mais, fácil fazer uma avaliação geral da fisiopatologia tubular.

Assim procurámos esquematizá-la no seguinte quadro:

I — *Desvios ou obstáculos ao fluxo tubular*

1 — Necrose e disrupção, com passagem de fluido para o interstício.

a) necrose tubular isquémica

b) necrose tubular tóxica

2 — Obstrução por precipitados ou cilindros.

a) Hemoglobinúria e metamhemoglobinuria: esforço excessivo, transfusão incompatível, febre biliosa, queimaduras, intoxicações, etc.

b) Medicamentos: sulfamidas.

II — *Alterações quantitativas do fluxo tubular*

1 — Aumento do G. F. R.

a) Absoluto, como número de nefrons conservado.

Polidipsia compulsiva, Pielonefrite (estadio inicial)

b) Relativo, com número de nefrons reduzido

Glomerulopatias crónicas, enfartes extensos, nefroescleroses.

2 — Redução do G. F. R.

Sindroma nefrítico, choque, hemorragia.

III — *Alterações qualitativas do filtrado glomerular*

1 — Excesso de substâncias, com Tm normal

Proteinúria e aminoacidúria de pielonefrite e glicosúria diabética.

2 — Substância anormais no filtrado

Proteinúria e lipidúria do s. nefróticos — proteína de Bence-Jones — aminoacidúria da necrose hepática.

IV — *Alterações na capacidade de reabsorção*

1 — Lesão tubular generalizada (nefron impotente)

2 — Acções hormonais: H. A. D., Aldosterona. Cortisol

3 — Bloqueio ou falta congénita de enzimas: diabetes renal, cistinúria, s. de Lignac Franconi, acidose tubular, defeitos múltiplos, natriurese medicamentosa.

4 — Lesões específicas dos tubos colectores: pielonefrite, estenoses do uretero, amiloidose dos t. colectores.

V — *Alterações vasculares*

Destes grupos o que apresenta um substracto anatomopatológico mais constante é o das necroses tubulares, cuja descrição será feita em detalhe no capítulo da insuficiência renal aguda e que representam um tipo puro de destruição tubular com integridade do glomérulo, mesmo quando visto em microscopia electrónica.

Esta destruição permite o escape de grandes quantidades de filtrado glomerular directamente para os espaços intersticiais e a sua reabsorção pelos vasos da medula. A obstrução de muitos tubuli por cilindros hemáticos e aglomerados de detritos celulares tende, pelo seu lado a opor-se à filtração glomerular. O resultado final, como é lógico é a extrema oligúria ou mesmo a anúria.

Mesmo sem a necrose tubular, este último mecanismo parece ser susceptível de bloquear a formação de urina, como no caso de hemoglobinúria, embora sòmente em certas situações de excepção.

Com efeito, grandes quantidades de hemoglobina podem passar através do rim sem consequências quando injectadas no animal e mesmo em certas condições humanas. Supõe-se, no entanto, que a baixa acentuada da volémia e da tensão arterial, com vasoconstrição renal e aumento da H. A. D. consequentes, exagerando a reabsorção de água, favorecem a formação dos cilindros hemáticos tidos como responsáveis pelo bloqueio renal. O mesmo se verifica para os bloqueios complexos.

Aceita-se que o aumento global do G. F. R. se verifica apenas em condições de excepção.

Considerado o caso particular duma determinada população de nefrons ele verifica-se relativamente a cada nefron sobrevivente sempre que existe uma redução considerável da mesma de tecido renal funcionante. Já vimos atrás como as variações de debito e velocidade do fluxo tubular interferem, directamente, no funcionamento dos sistemas multiplicadores das correntes contrárias.

É pois de admitir que precisamente a insuficiência renal que se observa nas glomerulopatias crónicas mutilantes seja uma consequência dum aumento da filtração glomerular por unidade em funcionamento, estabelecendo em cada uma um regímen de diurese osmótica.

Pelo contrário, a baixa global do débito glomerular e da filtração que se verifica no sindroma nefrítico ou no choque, por exemplo, conduz ao que Homer Smith chamou «desiquilíbrio glomerulo tubular» ou seja um G. F. R. diminuido com Tm normal e a formação duma urina escassa e concentrada, coexistindo com um aumento na reabsorção de catiões metálicos.

Até aqui discutimos apenas as consequências de alteração no regímen do fluxo tubular.

No grupo seguinte colocamos as alterações que resultam da presença na urina de substâncias anormais ou em anormal concentração.

Desde que o Tm para uma determinada substância esteja ultrapassado pela quantidade filtrada na unidade de tempo, uma parte dessa substância aparece na urina. É o que se verifica com a glicosúria dos diabéticos.

Porém, o filtrado glomerular pode apresentar substâncias que usualmente não contém, ou por existirem no sangue em condições anormais, como certos amino-ácidos na necrose aguda do fígado ou a proteína de Bence-Jones do mieloma, ou por filtrarem anormalmente através dum glomérulo doente, caso dos lípidos e protidos no sindroma nefrótico.

Nestes casos os sinais histológicos duma reabsorção tubular aumentada são evidentes, mas ela não chega para depurar a urina das substâncias em questão.

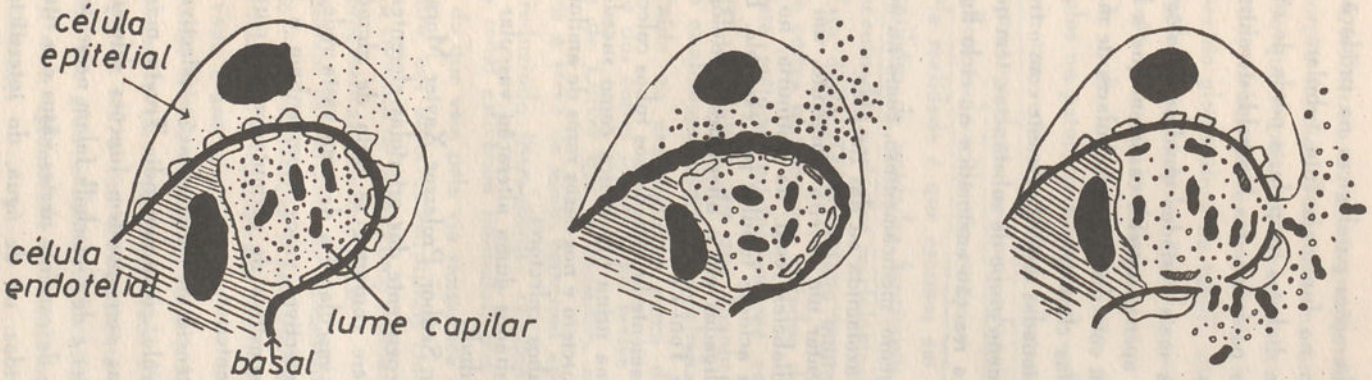
Não possuímos elementos que nos permitam afirmar que a sobrecarga de substâncias reabsorvidas, acumuladas nas células tubulares lhes perturba as suas funções mas muitos inclinam-se para tal.

O grupo seguinte representa o tipo mais puro de disfunção tubular isolada ou predominante, devida a causas renais intrínsecas.

Lesões tubulares generalizadas em co-existência com uma função glomerular normal realizam a situação definida por Homer Smith como «nefron impotente» e determinariam, teòriacamente, uma urina patológica por falha total ou apenas electiva das funções de reabsorção. Há razões para supor que este tipo de disfunção predomina na fase inicial de certas pielonefrites, no rim microquístico, no rim da hipokaliémia e na fase de remissão, poliúrica, das necroses tubulares.

É ainda provável que nas doenças glomerulotubulares de evolução relativamente rápida, entre o nefron normal e o nefron excluído, exista uma fase de nefron impotente.

Dado o papel, não inteiramente esclarecido em todos os pontos, mas comprovado, de várias hormonas nas funções de reabsorção



I Glomérulo normal
Substância anormal
de pequena molecula

II Permeabilidade anormal
Fuga proteica
restrictiva

III Roturas
Proteinúria total
Hematúria

GÉNESE DO FÍLTRADO ANORMAL

Fig. 4

tubular, é lógico deduzir que alterações patológicas na produção e circulação desses factores influem no funcionamento tubular.

Estão neste caso a poliúria da diabetes insípida, a perda de sódio do hipocorticalismo e a deplecção potássica dos hiperaldosteronismos tanto secundários como primitivos.

A interferência hormonal nos mais variados quadros potológicos leva-nos a considerar neste grupo apenas aqueles casos em que a hormona ou a sua falta se relacionam com disfunções tubulares de manifesta exteriorização e consequências clínicas.

As disfunções tubulares relacionadas especìficamente com o transporte duma substância ou um pequeno grupo de substâncias, têm quase todas como base o bloqueio duma reacção enzimática no ciclo ligado a esse transporte.

Esse bloqueio pode ser iatrogénio, medicamentoso, como na acção dos diuréticos mercuriais, da acetazolamida ou das tiazidas.

Pode, pelo contrário, representar um defeito congénito, um erro nato do metabolismo como na diabetes renal, na cistinúria, no sindroma de Lignac-Fanconi ou na acidose tubular por exemplo. Estes erros podem estar agrupados e ligados até a alterações morfológicas dos tubuli, como no sindroma de Toni-Fanconi.

Finalmente, a lesão especìficamente localizada aos tubos colectores pode determinar a formação duma urina hipotónica como sucede em certas pielonefrites, estenoses do uretero e nos casos raros de amiloidose exclusivamente localizada aos tubos colectores.

São mal conhecidos os resultados duma alteração vascular incidindo primàriamente sobre os tubuli.

Como nos foi exposto pelo Senhor Professor Xavier Morato, a vascularização tubular é toda dependente das arteríolas eferentes glomerulares. No entanto, ela difere conforme se trata de glomérulos corticais, em que a distribuição vascular é a de uma vasta rede, e os juxta-medulares, em que os respectivos vasos acompanham a longa ansa de Henle, afectando o dispositivo de permutador por correntes contrárias, já exposto em aula anterior.

Não está provada a existência de diferenciação selectiva nos débitos dos dois tipos de glomérulo, como pretendia Trueta, mas é de prever que a estruturas diversas correspondem funções diferentes e os trabalhos da escola de Berliner e de Gotschalk falam nesse sentido.

As variações de velocidade de corrente nestes vasos e o ritmo de retirada de substâncias dissolvidas, ou de água, do interstício tem

segura influência na determinação da osmolalidade local e reflexo na reabsorção tubular. Tudo isto, no entanto, é matéria de especulação.

No que respeita às consequências directas da doença vascular do rim, tudo indica porém que elas se fazem sentir simultâneamente nas funções do glomérulo e do tubuli, não se conhecendo exemplos duma patologia vasculotubular isolada, excepto em raros casos de poliúria por lesão de vasos medulares.

De tudo quanto foi exposto parece depreender-se já que os exemplos na patologia humana de enfermidades exclusivamente localizadas a um sector do nefron afectando todas as unidades por igual, com uma correlação anatomico-funcional bem definida e uma patogenia bem esclarecida são raras.

Na realidade é que estamos em face dum conjunto de cerca de dois milhões de unidades funcionais que na doença se apresentam com acentuadas variaçõse morfológicas entre si, na maioria dos casos.

Essa desigualdade ressalta muito mais quando se emprega, em vez de cortes histológicos, métodoa de microdisseção.

Este método, originàriamente empregado por Malpighi e por Bowman, foi aquele com que Toynbee, discípulo de Bright, iniciou o estudo anatomopatológico das nefropatias.

Caído no esquecimento cerca de um século, destronado pelo método dos cortes histológicos, revive neste momento através dos trabalhos de Oliver que o considera nìtidamente superior sob vários aspectos e serve de apoio principal aos conceitos teóricos deste autor.

Traduzindo literalmente: «Enquanto os dados relativos à actividade renal estiveram limitados, por um lado à determinação fisiológica do que vem pela via sanguínea e do que sai pela via urinária e por outro, aos aspectos estruturais colhidos em cortes histológicos de acaso, o conceito de órgão como entidade foi não só lògicamente válido como pragmàticamente adequado.

Quando os nefrons são examinados individualmente por micropuntura e microdissecção e estabelecido o princípio da sua variabilidade anatómica e fisiológica a totalidade funcional torna-se um parâmetro vago e sem significado».

Assim, Oliver representa hoje o mais fervoroso apóstolo da doutrina chamada da «Heterogenidade Funcional».

Segundo ela o rim crònicamente enfermo sofre de modificações incidindo em grau e forma diferentes, sobre cada nefron, transformando-o num aglomerado de unidades todas diversas morfológica e funcionalmente.

Segundo os resultados da microdissecção, não há dois nefrons iguais e tudo leva a crer que, mantendo-se todos em funcionamento, cada um produz uma urina totalmente diferente da do seu vizinho.

A adição de tecido cicatricial, retraindo, deformando, alterando as relações entre vasos e tubos mais ainda vem contribuir para formar um conjunto a que Oliver chamou «Umbau», uma ruina várias vezes reconstruída e demolida, sem vestígios de método ou ordem arquitectónica, termo alemão já aplicado por Rössle à cirrose hepática.

A esta heterogeneidade anatómica corresponderia uma diversidade funcional tão grande que toda a avaliação global seria falha de sentido e toda a tentativa de correlação entre alteração de função e natureza de processo patológico, inteiramente vã.

Em contraste, certas nefropatias agudas como as necroses tubulares apresentam uma homogeneidade de alterações morfológicas em excelente correlação com a alteração funcional.

Em oposição a este conceito, a hipótese chamada de «Homogeneidade Funcional» ou de «Nefron intacto», pressupõe que nas nefropatias crónicas (glomerulonefrite, pielonefrite, nefrapatia diabética, amiloidose, etc.) a formação de urina está quase exclusivamente a cargo de nefrons com comportamento funcional normal ao passo que os gravemente transformados ou mutilados se comportam como inexistentes.

A doença actuaria, pois, através duma limitação progressiva no número de unidades, as restantes sofrendo adaptação funcional em tudo idêntica à que se verifica na nefrectomia parcial, e que inclui aumento considerável na filtração glomerular por unidade.

Conquanto estas adaptações tenham como objectivo a melhoria funcional, elas podem contribuir para graves perturbações. Um exemplo bem típico seria a diurese osmótica que resulta duma exagerada filtração glomerular, impedindo a elaboração duma urina concentrada. Bricker, um dos defensores desta tese enumera recentemente grande soma de argumentos clínicos e experimentais em seu favor.

Estudando a nefropatia experimental unilateral, no cão, por intermédio da formação cirúrgica de duas bexigas separadas pode seguir através de provas funcionais o comportamento simultâneo do rim doente e do rim normal.

Tanto na pielonefrite como na glomerulonefrite por soro nefrotóxico, doenças com um quadro morfológico de grande diversidade e heterogeneidade a redução na massa de tecido funcionante apresentou boa correlação com o índice de filtração glomerular (G. F. R.).

com o débito renal (R. P. F., clearance do P. A. H.) e com o transporte máximo tubular (Tm) para a glicose e para o fosfato.

Estas funções diminuiram de forma proporcional, sendo as razões G. F. R./R. P. F., G. F. R./Tmg e G. F. R./Tm Po4 para o lado doente comparáveis com as do lado são.

A reabsorção da glicose para sobrecarga crescente foi sempre idêntica no rim normal e no doente. Quer dizer: a presença do rim normal permite aos nefrons do rim um regímen de filtração normal. Neste regímen estes últimos comportam-se como normais.

Parece pois evidente que na maioria das nefropatias crónicas o comportamento dos nefrons sobreviventes se faz segundo um padrão normal, ou porque a uma hipertrofia anatómica corresponde uma verdadeira hipertrofia funcional, ou porque em cada nefron doente, mesmo os anatòmicamente anómalos e de bizarra configuração, existe uma «auto-regulação» que lhes mantém o equilíbrio funcional, ou mais simplesmente: ausência de função.

Por outro lado, como Franklin e Merril acentuam, acumulam-se as provas de que em diversas condições a urina anormal pode ser elaborada em nefrons pelo menos funcionalmente doentes, situações em que uma filtração glomerular normal ou aumentada encontra uma incapacidade de reabsorção da parte dum tubo insuficiente, realizando aquilo a que Homer Smith chamou o «nefron impotente». Esta situação parece corresponder à fase inicial da pielonefrite e é seguramente a faceta principal da insuficiência do rim microquístico, da hidronefrose, do rim de hipokaliémia, da hipercalcémia e das fases de recuperação da necrose tubular aguda, situações em que o elemento anatómico principal é a distorção e retracção da arquitectura tubular e em que o índice de filtração pode estar normal ou aumentado.

À luz dos conhecimentos recentes dos mecanismos de concentração urinária compreende-se bem que as correntes contrárias medulares podem ser muito alteradas pela destruição diferencial das ansas dos glomérulos juxtamedulares, modificações das relações entre a ansa de Henle, os vasos rectos e os tubos colectores, exagero do fluxo sanguíneo medular arrastando substâncias dissolvidas e anulando gradientes osmóticos, escape de filtrado para o interstício através de lesões tubulares, etc.

Há portanto elementos que permitem pensar que ambos os mecanismos de elaboração de urina patológica se verificam, podendo até coexistir em certos casos.

O facto é que, mesmo considerando o problema «nefrons» e não o problema «rins», segundo Oliver, as provas funcionais permitem uma avaliação de conjunto de interesse clínico.

Dentro do conceito do «Nefron Intacto» elas podem servir de ponto de partida para especulação fisiopatológica.

Assim, uma doença renal pode afectar a hemeostase pelos mecanismos seguintes:

1 — *Redução do número de nefrons*, conduzindo a uma diurese osmótica dos restantes;

2 — *Redução na superfícia de filtragem*, baixando, o GFR a níveis críticos, com retenção de metabólitos (ureia e aniões);

3 — *Alterações tubulares funcionais*, baixando a produção de amoníaco e a alimentação de hidrogeniões e levando a expoliação de sódio, potássico, fosfato e água.

4 — *Proteinúria importante*, levando a hipoproteinémia;

5 — *Diminuição de hipertonia medular*, levando a poliúrias e hipoestenúria.

Dentro deste conceito e usando duma simplificação para fins práticos podemos resumir as achegas dum exame sumário da função renal no seguinte quadro, tirado de Wardener:

FUNÇÃO GLOMERULAR (índice de filtração)	FUNÇÃO TUBULAR (capacidade de concentração)	INTERPRETAÇÃO	DOENÇA CORRESPONDENTE
Diminuída	Diminuída	1) Redução no número de nefrons	electrolíticas (hipokaliémia) Esclerose renal — Nefropatia diabética
		2) Insuficiência glomerular e tubular (nefron anormal)	Obstrução urinária — Isquémia aguda, alterações electrolíticas (hipokaliémia) Tóxicos do rim (mercúrio) Rim poliquistico
Normal	Diminuída	Insuficiência tubular pura ou predominante	Obstrução urinária, moderada ou unilateral Pielonefrite em início Erros congénitos de metabolismo Polidipsia compulsiva
Diminuída	Normal	Falência de filtração com função tubular normal	1 — Isquémia aguda moderada ou unilateral 2 — Glomerulonefrite aguda

PROBLEMAS DE CLASSIFICAÇÃO

Por

Arsénio Cordeiro *

Desde o trabalho magistral de Richard Bright, em que pela primeira vez se tentou uma correlação entre os resultados do estudo clínico e os elementos anatomopatológicos até à nossa data, ondas sucesivas de dados novos e variantes na interpretação deles têm conduzido a uma série de esboços de classificações que habilitem o estudante a sistematizar as doenças do rim.

Bright em 1827 escrevia:

— «To connect accurate and faithful observations after death with symptoms displayed during life, must be in some degree to forward the objects of our noble art.»

Se ao estudo cuidadoso e fiel post-mortem juntarmos o estudo da fisiologia normal e patológica na tentativa de compreensão dos sintomas exibidos durante a doença temos o panorama actual, ainda em fase de tentativas e com variadas incógnitas.

A descrição original de Bright comportava três tipos de casos.

No primeiro, quadros de grandes proteinúrias e pronunciados edemas, levando a um depauperamento progressivo, ou seja a descrição daquilo a que hoje chamamos «sindroma nefrótico».

No segundo, descreviam-se situações comparáveis à glomerulonefrite aguda.

No terceiro, a descrição dum rim pequeno, granuloso e duro e a sua coexistência com grandes hipertrofias ventriculares esquerdas traduzia fielmente o rim retraído por esclerose das nefropatias crónicas e da hipertensão grave.

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Bright oscilava na interpretação entre o conceito de três doenças diferentes ou o de fases diferentes duma mesma doença e logo os seus continuadores se dividiram, uns tomando o ponto de vista unicista e outros o pluralista.

Como veremos mais tarde, em cada tipo de caso uns ou outros podem ter razão.

Todas as classificações que em seguida apareceram, traduzem variantes, mais ou menos sectarias, dos conceitos de Bright e é curioso ver como, apesar de três quartos de século de progressos, as dúvidas honestamente expressas por Bright ainda se apresentam aos nossos espíritos.

Passando em revista os principais critérios seguidos até agora, veremos que muitas vezes eles marcam a influência duma personalidade, uma escola ou um método de estudo na abertura duma nova fase na evolução do pensamento nefrológico.

Como em todos os capítulos da patologia, uma classificação etiológica ou melhor, etiopatogénica (como a geralmente seguida para o estudo das anemias) seria da maior utilidade para a estudante. Porém, o estado actual dos nossos conhecimentos não permite a sua elaboração.

Se hoje se alargaram os conhecimentos no campo etiológico puro, o elemento patogénico nem sempre é claro e evidente e a noção deriva frequentemente de provas circunstanciais.

Raramente se pode delinear toda a cadeia de fenómenos, como, por exemplo na necrose tubular por tóxicos.

Mais frequentemente o mecanismo determinante é obscuro ou hipotético, como na glomerulonefrite aguda estreptocócica.

A noção etiológica pode no entanto esclarecer ou completar classificações feitas noutra base, como a de Bell.

Uma classificação «funcional», baseada exclusivamente em noções fisiopatológicas seria de extrema utilidade se os desvios da normalidade fossem, nas nefropatias, simples e de carácter unitário.

Vimos anteriormente a dificuldade de elaborar tais conceitos e por isso a classificação proposta pela escola francesa de Widal (1906), que dividia as nefropatias em hidropigíneas, com retenção de cloro, uremigíneas, com retenção de ureia e hematúrias, teve uma vida efémera.

E no entanto, Widal esboçou um caminho da maior importância, não para a classificação de entidades nosológicas mas para a dos síndromas de disfunção que podem dominar nos vários tipos de nefropatias.

Mas foi sem dúvida a classificação patogénica de Volhard, um clínico e Fahr, um patologista, que veio revolucionar o pensamento dos estudiosos por alturas de 1914 a 1935.

Baseada em apurado estudo anatomopatológico e na correlação com a clínica e a fisiopatologia ela tentava por uma lado explicar a génese dos sintomas principais e, por outro, delinear os mecanismos que simultâneamente conduzem à anatomia mórbida e à perturbação de função.

Pode dizer-se que no primeiro dos objectivos o trábalho de Volhard e Fahr foi um marco miliar na evolução do conhecimento das nefropatias.

A contribuição para o esclarecimento dos mecanismos da encefalopatia hipertensiva (antes chamada urémia eclâmptica) do edema dos sindromas nefróticos, da retenção azotada, por exemplo, são do conhecimento de todos.

A preocupação de encaixar o mecanismo patogénico de cada doença dentro de compartimentos rígidos com terminologia cunhada a partir de noções morfológicas e sem significado biológico, inteiramente delineado foi talvez a falha principal desta classificação que, no entanto, tem um interesse histórico formidável.

Volhard e Fahr estabeleceram os seguintes grupos:

I — Doenças Degenerativas (Nefroses)

1 — Agudas, necrosantes

2 — Crónicas, com ou sem amiloidose

II — Doenças Inflamatórias (Nefrites)

1 — Focais: a) Focais, glomerulares
b) Sépticas, intersticiais
c) Embólicas

2 — Difusas: a) agudas
b) sub-agudas
c) crónicas

III — Doenças arterioescleróticas (Escleroses)

1 — Hipertensão benigna

2 — Hipertensão maligna (forma combinada, esclerose + nefrite).

A partir desta classificação inicial, Volhard e Fahr divergiram em numerosos pontos de pormenor e essas divergências levaram-nos até à separação.

Mas a divisão fundamental das nefropatias médicas em «inflamatórias», «degenerativas» e «arterioscleróticas» fez caminho por longos anos, vinculando implìcitamente a inflamação ao tecido conectivo, a degenerescência aos elementos epiteliais e a arteriosclerose às artérias.

E, no entanto, a fragilidade desta concepção é evidente, já porque em numerosas nefropatias se conjugam as alterações dos tecidos conectivo e epitelial, já porque repousavam, em parte, em critérios vagos como o de «degenerescência».

Facto curioso, os mesmos prototipos descritos por Bright perpassam em qualquer classificação, mais ou menos forçadamente vinculados a uma anatomia patológica e a uma concepção patogénica.

Assim o primeiro tipo, com proteinúria e edemas, entra nas nefrites hidropigeneas de Widal e enquadra na «nefrose» crónica de Volhard.

O segundo, com hematúria e hipertensão (também com edemas, frequentemente) é a nefrite hematúrica dos franceses e a glomerulonefrite aguda dos autores alemães.

Sob o rótulo de nefrite uremiagínea de Widal estão a nefrite crónica e a nefroesclerose de Volhard, ao fim e ao cabo, o terceiro grupo de Bright.

As discrepâncias de todos os numerosos autores, a impossibilidade de acordo nas classificações resulta principalmente da impossibilidade de definir para cada uma destas entidades uma etiologia, uma anatomia patológica e uma história natural únicas e concordantes.

Esta impossibilidade resulta em nosso entender do facto de que as magistrais descrições clínicas que os nossos antecessores nos deixaram se referem essencialmente a sindromas e não a doenças.

Nestes últimos, os dados fisiopatológicos e as achegas morfológicas tem correlação incomparàvelmente mais perfeita.

A comparticipação dos vários componentes do nefron perante as variadas noxas não segue muitas vezes padrões bem individualizados. O grau de alteração de cada um dos componentes varia, até na mesma doença, fazendo por exemplo que um caso de lupus eritematoso agudo disseminado se apresente aos olhos do clínico como uma glomerulonefrite aguda, um sindroma nefrótico, uma nefroesclerose ou um enfarte renal.

Uma correspondência significativa entre uma entidade patológica e um quadro clínico nem sempre é possível, se bem que em cada uma exista uma apresentação mais frequente e um padrão morfológico mais característico.

Daí a falha de todas as tentativas de classificação patogénica de doenças se bem que tal classificação seja possível para sindromas.

É bem justificável nesta conjectura a aceitação universal da classificação proposta por Bell em 1946.

Partindo do princípio duma melhor compreensão numa base puramente anatómica, o Autor classificou as nefropatias médicas segundo a sede primária ou predominante das lesões nos seguintes grupos:

Doenças glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares.

Em cada grupo e suas divisões é depois procurada a correspondência etiológica e fisiopatológica a partir dos dados clínicos e laboratoriais.

Assim a classificação completa é a seguinte:

I — Malformações;

II — Obstrução do tracto urinário;

III — Doenças glomerulares;

A — Glomerulonefrite proliferativa difusa
- 1 — Aguda
- 2 — Sub-aguda
- 3 — Crónica latente
- 4 — Crónica activa

B — Glomerulonefrite membranosa — (nefrose lipoide)

C — Amiloidose

D — Toxemia gravídica

IV — Doenças tubulares

A — Doença degenerativa
- 1 — Toxinas bacterianas
- 2 — Venenos químicos
- 3 — Desconhecidas

B — Doença obstructiva
1 — Mieloma múltiplo
2 — Rim de transfusão incompatível
3 — Obstrução por cristais (sulfamidas)

V — Doenças do interstício (pielonefrites)

A — Abcessos corticais

B — Pielonefrite com obstrução

C — Pielonefrite sem obstrução
1 — Aguda
2 — Crónica

D — Infecções específicas
1 — Tuberculose
2 — Sífilis
3 — Lupus eritematoso agudo disseminado

VI — Doenças dos vasos

A — Congestão passiva

B — Enfarte — Necrose cortical

C — Panarterite nodosa

D — Arterioloesclerose

E — Nefropatia diabética

VII — Doenças metabólicas

1 — Hipervitaminose
2 — Hiperparatiroidismo
3 — Nanismo renal
4 — Gota

VIII — Urémia extra renal

IX — Tumores

Embora excessivamente rígida, esta classificação teve grandes méritos e disciplinou consideràvelmente os esforços dos estudiosos. Claro está que nesta última década a soma de conhecimentos adquiridos, tanto no campo das glomerulopatias como das doenças tubulares levou à necessidade de várias modificações.

A rigidez que apontamos, teve por outro lado o inconveniente de criar fronteiras artificiais entre algumas entidades e principalmente de pôr em foco muitas discrepâncias aparentes entre a classificação anatómica e as realidades clínicas.

Como esquema geral, a separação entre doenças glomerulares, tubulares, intersticiais e vasculares é ainda apesar de tudo, uma base para o estudo nosológico das nefropatias. Mas temos finalmente que reconhecer que as lacunas nos nossos conhecimentos, por um lado e a estranha variabilidade de alterações funcionais no rim doente, por outro, tornam impossível uma classificação nefrológica à luz dum critério puro ou unificado.

Todas as tentativas neste género são incompletas ou unilaterais, quando não imbuídas das falsidades do artifício.

Pelo contrário, os progressos nos vários sectores de investigação levaram à compreensão pràticamente completa da patogenia da maior parte dos sintomas.

Este avanço permite aproveitar as observações clínicas, laboratoriais e anatómicas de forma a delinear as fronteiras dos mais importantes sindromas nefrológicos, que embora frequentemente relacionados com certas doenças, não são de modo nenhum específicos de qualquer delas.

Não é pois de estranhar que iniciemos o nosso estudo pela análise dos grandes sindromas renais que se podem designar assim:

I — Insuficiência renal

1 — Aguda
2 — Crónica

II — Sindromas glomerulares

1 — Sindroma nefrítico
2 — Sindroma nefrótico

III — Hipertensão renal

IV — Sindromas tubulares puros

1 — Defeitos simples
2 — Defeitos combinados

V — Sindromas pielonefríticos

INSUFICIÊNCIA RENAL

Por

*Nogueira da Costa**

A insuficiência renal ou falência renal, correntemente designada por urémia é um dos grandes sindromas que o clínico tem obrigação de conhecer em detalhe, tal como as insuficiências dos outros parenquimas nobres, por exemplo coração ou fígado.

Quando um órgão desta complexidade e importância deixa de trabalhar em condições de cumprir as suas funções no organismo, é certo que está atingindo difusa e gravemente, em regra de um modo irreversível, mas por vezes com possibilidades de recuperação.

Porém mesmo com escassas probabilidades de recuperação total ou parcial, a hipótese de estarmos em face de uma destas eventualidades justifica amplamente o nosso interesse, até no domínio prático. Mesmo no caso de estarmos convictos da insolubilidade da situação, devemos manter o nosso interesse, pois a correcção parcial de certos aspectos do quadro podem significar uma vida prolongada de forma relativamente tolerável para o doente.

Assim procuramos um compromisso entre a falência da função, os mecanismos de compensação ainda disponíveis e o equilíbrio do doente.

O termo clássico para a insuficiência renal é o de urémia cujo verdadeiro significado é o de intoxicação pela urina. Conhecia-se a urina como meio de excreção dos tóxicos do organismo. A deficiência de produção levará à acumulação desses tóxicos com evidente prejuízo para o doente.

---

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Com os primeiros doseamentos de ureia, principal produto do catabolismo proteíco, excretada pelo rim, e quando foi verificado a sua acumulação no sangue das nefrapatias muito evoluídas, foi essa substância tomada como o tóxico responsável.

Contudo não é a ureia o «tóxico» retido responsável pela totalidade ou parte da larga constelação de sintomas dependentes da insuficiência renal, em especial os que se relacionam com o sistema nervoso central.

Não é um produto tóxico, podendo até ter valor terapêutico; basta dar como exemplo a sua administração sob a forma de solutos hipertónicos em situações de edema cerebral.

Sabemos também que a elevação acima do normal dos níveis de ureia no sangue não é um índice muito fino da suficiência ou insuficiência renal.

Esses níveis dependem entre outros factores da importância do seu afluxo ao sangue, proveniente quer das proteínas alimentares quer do catabolismo endógeno.

Porém o uso do termo de urémia ainda poderá ter alguma justificação:

— Uma grande elevação da ureia sanguínea significa sempre uma insuficiência renal

— A comparação sucessiva dos seus valores com a sua excreção urinária e as proteínas ingeridas na alimentação podem dar uma ideia razoável da função renal

— a sua determinação laboratorial está bem estandardizada

— o doseamento de outras substâncias pode ter maiores causas de erro ou ser muito complexo

— o termo tem alguns direitos históricos.

Portanto, com várias reservas, podemos aceitá-lo como uma espécie de bandeira da insuficiência renal.

Não esqueçamos contudo que só alterações importantes é que são significativas. Não devemos avaliar da função renal por uma pequena elevação, e devemos ter também presente que pode já haver um compromisso grave, com valors normais da ureia sanguínea.

Mas para melhor definir a Insuficiência Renal, vejamos primeiro, sucintamente quais as funções renais actualmente conhecidas.

1.º — Excreção dos produtos não voláteis do catabolismo
2.º — Excreção de produtos tóxicos
3.º — Regulação do equilíbrio hídrico
4.º — Regulação do equilíbrio iónico

5.º — Regulação do equilíbrio ácido-básico
6.º — Influência na tensão arterial
7.º — Influência na hematopoiese

O compromisso destas funções tem tradução clínica mais ou menos importante, em especial no que respeita as alíneas 1, 3, 4 e 5.

Quando esse compromisso se estabelece bruscamente ou pelo menos ràpidamente, em poucos dias estamos em face de uma Insuficiência Renal aguda, de que vamos falar em 1.º lugar. I.R.A.g

A sua tradução clínica fundamental é a supressão urinária que, quando completa se designa por anúria.

Antes de mais nada interessa saber se é uma verdadeira anúria, ou apenas uma retenção vesical, sem exteriorização da urina secretada, susceptível de se resolver por uma algaliação. a)

A distinção não é tão simples e bem marcada como poderá parecer. Uma retenção por obstáculo nas vias urinárias leva, se prolongada, a um compromisso da função renal.

Por outro lado é difícil muitas vezes constatar a anúria completa. Esta é relativamente rara, sendo mais frequente uma oligúria com o mesmo significado fisiopatológico, que alguns designam por oligoanúria. Outros atribuem ao termo anúria uma certa elasticidade e abrangem nele as oligúrias extremas.

Há uma certa lógica nesta última atitude; quando abaixo de um certo volume, as consequências para a função renal são as mesmas que as de uma anúria.

Portanto, com o doente em anúria, oligúria ou oligoanúria, procuremos esse limiar da diurese abaixo do qual há consequências semelhantes às de uma supressão urinária completa, e que na prática define a insuficiência renal aguda.

Esse volume pode deduzir-se das necessidades de água para eliminar uma quantidade mínima de sólidos (ou melhor não voláteis) que se produzam diàriamente no organismo, entrando em jogo com a densidade urinária, isto é, a concentração máxima de que o rim é capaz.

CONCENTRAÇÃO RENAL MÁXIMA

(densidade)		Diurese
1032 a 1029	———	483 cc
1028 a 1025	———	595 »
1029 a 1020	———	605 »
1019 a 1015	———	850 »
1014 a 1010	———	1439 »

Neste quadro de Lashmet e Newburgh (em Jimenez Diaz) vemos que para um poder de concentração máximo é necessário cerca de meio litro para uma eliminação eficaz. É de facto abaixo de 400 ou 500 cc que se considera uma oligúria significativa (no sentido de condicionar uma insuficiência renal aguda) quando estamos em face de um rim prèviamente são.

Quando já não há uma deficiência prévia da função renal, com um poder de concentração diminuto, o volume mínimo para a referida excreção vai aumentando. Confrontando os extremos, e como diz Robinson (em Black), os solutos diários, que podem normalmente ser eliminados em 500 cc de urina concentrada, necessitariam de 2 litros de água para serem excretados em urina isotónica.

Vejamos agora as consequências da supressão urinária. Há 2 aspectos a considerar; o que pode suceder ao doente isolado, e o que lhe poderá suceder rodeado dos cuidados médicos e dos familiares. Isto para vincar as vantagens de uma grande prudência terapêutica e os inconvenientes ou perigos de vários fármacos.

No estabelecimento brusco de uma anúria com afectação rápida das funções renais comecemos por ver o que sucede ao equilíbrio hídrico, visto que o organismo se vê privado da possibilidade de eliminar o litro e tal de água correspondente à diurese normal.

Habitualmente há equilíbrio entre a água adquirida pelo organismo e a eliminada pelas várias vias de excreção como podemos ver neste quadro adaptado de Goldberg.

REGULAÇÃO DO EQUILÍBRIO HÍDRICO

Água adquirida		excretada	
Liquidos	1500 c.c.	Urina	1500 c.c.
Alimentos	800 c.c.	Perspiração	600 c.c.
Oxidação	300 c.c.	Pulmões	400 c.c.
		Fezes	100 c.c.
TOTAL	2600 c.c.		2600 c.c.

Certas situações patológicas fazem variar alguns destes valores, por exemplo a febre, a sudação e a polipneia aumentam substancialmente a excreção de água. Por sua vez há aumento de água endógena em todos as situações que impliquem um aumento do catabolismo.

Ao contrário do que poderia parecer grosseiramente, a supressão da excreção urinária de água não leva obrigatòriamente a uma hiperhidratação do organismo.

Equilíbrio hídrico

Basta uma redução na água ingerida por via digestiva para compensar. O perigo da hiperhidratação existe quando se tenta forçar os líquidos na esperança de forçar também a diurese de um rim que, de momento, não está em condições de funcionar (por isso falei há pouco do doente isolado ou sujeito ao meio ambiente).

O excesso de água, quando, erradamente, não se procura manter o equilíbrio, pode levar a um edema pulmonar que comprometa ràpidamente a vida do doente, por exemplo. Não esqueçam portanto que os oligúricos são mais sujeitos aos perigos de uma administração generosa e leviana de líquidos que outros doentes. Pelo contrário uma abstenção cuidadosa e calculada resolve em regra, fàcilmente, as problemas inerentes à impossibilidade de os excretar.

E. iónico

Mais importante que a excreção de água e o equilíbrio hídrico, é o equilíbrio iónico. De conhecimento mais recente sabe-se hoje em dia que perturbações iónicas extremas são a causa mais frequente de morte dos doentes em insuficiência renal aguda.

Há que ter em atenção fundamentalmente o potássio. É este o principal catião intracelular.

O seu equilíbrio depende da adaptação da excreção à ingestão, e a excreção depende na sua maior parte dos rins. Quando a excreção urinária está abolida, é forçoso suprimir a ingestão, para evitar uma subida rápida da concentração plasmática com a consequência sobre o coração — paragem em diástole.

Além disso o catabolismo aumentado frequentemente nestas situações também condiciona um aumento do K plasmático pela saída do K intracelular.

O problema é muito complexo. Não sabemos ao certo se é a concentração plasmática que mais interessa, se a relação K intracelular — K extracelular ou se o capital total de potássio no organismo. De qualquer forma e grosseiramente, a subida do K plasmático é alarmante, e pode ser detectada quer pelos doseamentos no plasma quer pelos sinais electrocardiográficos que os costumam acompanhar.

Os sinais electrocardiográficos mais precoces de hiperkaliémia são o aumento de amplitude das ondas T, de configuração ponteaguda. Em seguida dá-se uma deformação progressiva do traçado: aplanamento do P, alongamento do PQ, alargamento e deformação do QRS, até à paragem cardíaca. em diástole

Estas alterações não são estritamente paralelas aos doseamentos plasmáticos nos diferentes casos, mas em todos progressivas com aqueles. Por outro lado não dependem exclusivamente do K, podendo influir nelas outros catiões como o Mg ou mesmo o desequilíbrio ácido-básico, ou outros factores ainda desconhecidos. Contudo, qualquer que seja a sua patogenia exacta, o K tem um papel importante e os sinais do Ecg são suficientemente sugestivos para pôr o clínico em guarda.

Falámos da retenção de K (pelo menos plasmática) um dos pesadelos do clínico que tem a seu cargo o tratamento de uma insuficiência renal aguda. Falámos do seu contrôle laboratorial ou electracardiográfico. Aparentemente há aqui uma falha; não falámos dos sinais clínicos inerentes à hiperkaliémia.

Porém estes são escassos, vagos e incaracterísticos: parestesias, perturbações da consciência (apatia, confusão), dores abdominais, paralisias musculares também se podem encontrar nas hipokaliémias. O verdadeiramente significativo é a paragem cardíaca. Por este sintoma, não convém, evidentemente, esperar. Por isso pusémos em 1.º plano as alterações laboratoriais e electrocardiográficas.

Para terminar, mencionaremos alguns alimentos correntes, ricos em potássio. São eles o leite, a carne, as frutas, vários legumes e o chocolate.

São portanto para banir da alimentação destes doentes.

Os valores normais do potássio no plasma estão compreendidos entre 3,8 e 5,4 meq/l.

Outro catião intracelular importante, que acompanha as variações do K nestas situações, é o magnésio (não há contudo um acordo unânime neste ponto). Ele é excretado exclusivamente pelo rim. Actua sobretudo no sistema nervoso central.

Também é responsabilizado por certas deformações electrocardiográficas, como vimos.

Os seus valores plasmáticos normais são de 1,7 a 2,4 meq/litro.

Falemos agora do principal catião extracelular, o sódio (138 a 145 meq/l). As suas alterações não têm a importância vital que têm as do potássio. Na insuficiência renal pode haver uma hiponatrémia, se o doente está hiperhidratado, sem alteração do capital total de Na. De qualquer forma deve-se restringir ou suprimir a sua ingestão em todas estas situações de oligúria.

Paralelamente ao Na pode haver variações do principal anião extracelular, o Cloro (95 a 106 meq/l.). A hipoclorémia é muito fre-

quente na insuficiência renal aguda talvez por hiperhidratação concomitante, ou por deslocamento para dentro das células, ou ainda por outros factores, como as perdas para o exterior por vómitos, tão frequentes nestes quadros.

Contudo as variações da clorémia são em regra passivas, não fundamentais e não devem ser alvo de um execesso de zelo terapêutico, no sentido de uma correcção laboratorial precipitada como se fossem valores importantes isoladamente.

Para terminar as considerações sobre o equilíbrio iónico, mencionaremos o Cálcio. Na insuficiência renal aguda pode haver interesse na sua administração como antagonista do potássio. Contudo a baixa da calcémia a que uma insuficiência renal pode levar é compensável por vários mecanismos, dos quais falaremos em detalhe mais adiante.

De certo modo ligado ao equilíbrio iónico está também o equilíbrio ácido-básico.

O rim elimina normalmente uma série de produtos provenientes do catabolismo, e que são de natureza ácida (40 a 80 meq nas 24 h).

A supressão urinária leva à retenção destes catabolitos ácidos e não voláteis (em especial sulfatos e fosfatos) o que condiciona uma acidose, chamada acidose fixa.

A manutenção do PH sanguíneo depende como sabem, de vários factores e sistemas tampões; o tampão bicardonato-ácido carbónico é quantitativamente o mais importante e opera na água extracelular

$$PH = K + \log \frac{\text{Bicarbonato}}{\text{Ac. carbónico}}$$

A acidose pode resultar do aumento do denominador ou da diminuição do numerador.

O ácido carbónico está dissociado e em relação com o CO_2; este por sua vez está em equilíbrio com o CO_2 alveolar. A retenção do CO_2 no ar alveolar e consequentemente no sangue leva a uma acidose chamada respiratória.

A diminuição do numerador, bicarbonatos, desviados para neutralizarem ácidos não desdobráveis em CO_2 e OH_2 (portanto sem possibilidades de eliminação pelo pulmão) leva também a uma acidose chamada metabólica, ao grupo da qual pertence a renal como dissémos.

A tradução clínica da acidose é variada: astenia, mal estar, cefaleias, náuseas, dores abdominais. Estes sintomas são pouco ou nada específicos e em grande parte sobreponíveis aos que se atribuem à hiperkaliémia. Há um porém muito típico — a hiperpneia do tipo designado por respiração de Kussmaul, que já conhecem seguramente da Semiologia. É uma respiração lenta e profunda, em regra extremamente penosa e desconfortável para o doente.

Através de uma hiperpneia com eliminação excessiva de CO_2 (e portanto do denominador da equação de Henderson-Hasselbach) o organismo tenha fazer subir o PH para os níveis normais.

Então temos: baixa de bicarbonatos (do numerador) + baixa de anidrido carbónico (do denominador); portanto 2 factores que baixam a reserva alcalina, correntemente doseada no plasma conjuntamente com o Na, K e Cl quando se faz o inograma (25 a 29 meq/l).

R.A. <

Portanto quando virem um doente com uma respiração de Kussmaul, quer esteja em cõma quer esteja vigil, pensem imediatamente que se deva tratar de uma acidose metabólica, cujas duas principais causas no clínica são a acidose renal e a acidose diabética.

Revistos ràpidamente o equilíbrio hídrico, iónico e ácido básico, voltemo-nos para a excreção dos produtos não voláteis do catabolismo.

São fundamentalmente os produtos do catabolismo proteíco que põem problemas, e salientemos a ureia, o ácido úrico e a creatinina. A sua retenção no sangue será tanto mais importante quanto maior o grau de concentração que normalmente sofrem no rim.

Ureia

Como vimos a ureia é o índice mais popular. A sua retenção dependerá quer da ureia proveniente do catabolismo das proteínas alimentares, quer do catabolismo das proteínas endógenas.

Portanto a supressão completa de proteínas alimentares elimina um dos fornecedores, e essa supressão completa não tem inconvenientes numa situação aguda.

Mas se uma supressão de proteínas é indispensável, isso não significa que se deva suspender a ingestão dos outros tipos de alimentos. Deve haver um fornecimento de calorias, de preferência sob a forma de hidratos de carbono, para evitar na medida do possível a autofagia, com o consequente aumento do catabolismo endógeno com formação de ureia e libertação de potássio.

Mas mesmo com a satisfação das necessidades calóricas à custa dos glúcidos não se pode reduzir o catabolismo endógeno abaixo de um mínimo grosseiramente calculado em 15 gr de proteínas por 24 horas (que libertam 5 gr de ureia).

Além da autofagia, que aumentando o cabolismo endógeno leva à libertação endógena de ureia, temos outras causas que convém conhecer, tais como a febre, a actividade muscular, as destruições tissulares e as infecções. A correcção de qualquer destas situações impõem-se conjuntamente com as outras medidas terapêuticas.

Para ilustrar a influência do equilíbrio hídrico e calórico temos este quadro resumido de Hamburger que mostra a sobrevida média e a ureia sanguínea (às 45 horas) em ratos anúricos por laqueação bilateral dos ureteres.

Jejum completo e supressão das bebidas	61 h.	4,72
Jejum completo e bebidas livres. . . .	75 h.	3,31
Jejum completo e bebidas forçadas . .	29 h.	
Glúcidos e bebidas moderadas	99 h.	2,56
Regime normal com prót.		4,40

Resta-nos analizar a influência sobre a excreção de tóxicos, a tensão arterial e a hematopoiese. Antes disso, e para documentar o que dissémos até aqui vou resumir brevemente um caso clínico que passou pelo Serviço de Patologia Médica, correspondente a uma Insuficiência Renal aguda.

Tratava-se de uma supresão urinária brusca num doente com uma Porfíria hepática.

Quando foi internado, vindo da Província, estava em anúria há alguns dias. Dois dias depois começou a urinar. No quadro vemos e evolução da diurese, da ureia sanguínea e do ionograma.

Dias de Inaernamento	1	2	3	4	5
Diurese . .	230	?	1400	2030	?
Ureia . .	180	144	?	78	58
Na . . .	130,2	138,8	?	134,5	134,5
Cl	98,6	98,6	?	102,6	102,6
K	6,7	5,7	?	4,3	3,8
R. A. . .	12,6	17,3	?	24,8	26,1

No 1.º dia do internamento o valor da diurese está abaixo do mínimo de 400 a 500 cc., portanto bem dentro da definição de oligoanúria.

Há uma retenção marcada de ureia (normal 30 mg/100 ml) aumento significativo da kaliémia e uma baixa muito importante da reserva alcalina.

Trata-se portanto de um doente em insuficiência renal que sabemos aguda pela anamnese, com retenção ureica, e o que é mais importante e dá a noção do grande risco para a vida do doente, retenção do potássio no plasma e acidose marcada.

A reserva alcalna tem, como sabem um significado ambíguo; baixa tanto pode indicar uma alcalose respiratória como uma acidose metabólica. É claro que neste contexto clínico estamos seguramente em face da 2.ª hipótese.

Com o aumento da diurese assistimos à tendência para a normalização dos vários valores: a ureia vai descendo até 58, o potássio até 3,8 enquanto que a reserva alcalina sobe para 26,1.

Quanto à excreção de produtos tóxicos temos de considerar, como fizemos com outras substâncias, os tóxicos endógenos e exógenos. Já vimos que não é a ureia o tóxico endógeno por excelência responsável pelas principais facetas do quadro clínico; é até uma substância bastante bem tolerada; ponhamos também de parte o potássio, este já altamente pernicioso, mas que já foi discutido. Não nos atardemos, também, sobre um cortejo de substâncias que se têm sucessivamente tentado isolar.

Muito mais significativos são os tóxicos exógenos não fabricados no organismo, mas sim nele introduzidos, e, o que é mais grave, em regra pela mão do clínico, quando este inocentemente, ou melhor ignorantemente administra medicamentos convencido da sua inocuidade.

Os medicamentos podem ser perniciosos por vários mecanismos. Em 1.º lugar terem uma acção tóxica directa no parênquima renal, a que não convém arriscar o doente, como é óbvio.

Podemos dar como exemplo a kanamicina e a butazolidina, ou os próprios diuréticos mercuriais.

Rim — eliminação tóxicos exógenos

Em 2.º lugar é bem sabido, mas pouco lembrado, que o rim é a via de excreção de muitas drogas. Desde que essa via esteja suprimida, aquelas acumulam-se no organismo, e tornam-se tóxicas quando atingem certos níveis.

Quando a margem de segurança é grande como com a Penicilina, não há em regra problemas. Inclusivamente até pode ter interesse terapêutico a supressão da sua eliminação renal. O mesmo não sucede com outros antibióticos e drogas como por exemplo a Estreptomicina e os digitálicos.

As doses correntes podem ràpidamente tornar-se tóxicas.

Também têm inconvenientes nestas situações medicamentos que deprimam os centros respiratórios (opiáceos), medicamentos que aumentem o catabolismo (corticóides e pirogéneos), ou que contenham de uma forma mais ou menas oculta substâncias indesejáveis, como proteínas ou potássio.

Em conclusão o clínico quando for medicar deve lembrar-se que o abastencionismo pode ser uma medida pouco teatral, mas corajosa e deve estudar cuidadosamente a farmacologia de cada droga que for usar.

Ao contrário do que sucede nas nefropatias crónicas, a tensão arterial não está fundamentalmente alterada na insuficiência renal aguda (I. R. A.). Pode apresentar elevações moderadas, por vezes ligadas a uma administração excessiva de água.

T. Arterial

Ressalvamos o caso muito particular da glomerulonefrite aguda com grande oligúria em que a elevação brusca da pressão pode pôr problemas graves e dominar o quadro clínico.

A influência na hematopoiese tem várias traduções; anemia em regra normocrónica, quanto à série vermelha; leucocitoses importantes (mesmo não havendo outros factores como infecções), e até discrasia hemorrágica de patogenia complexa.

Hemotopoese:

A anemia será estudada em algum pormenor quando falarmos da insuficiência renal crónica.

No que respeita a etiopatogenia da IRA é habitual considerar três ordens de factores:

1 — Factores pré-renais ——— urémia pré-renal
2 — Factores renais ——— urémia renal
3 — Factores pós-renais ——— urémia pós-renal

Comecemos pelo último. Uma obstrução nas vias excretoras tem repercussão mais ou menas rápida na função renal e até bastante rápida se o obstáculo está a montante e não a jusante do reservatório distensível que é a bexiga.

De qualquer modo o 1.º gesto do clínico deve ser o de procurar a existência de um globo vesical e algaliar o doente se necessário ou em caso de dúvida.

Se nos lembrarmos que o rim é um sistema hidráulico a 3 vias é fácil de compreender que uma obstrução das vias excretoras possa influir na secreção de urina.

A presão de filtração é igual à pressão glomerular subtraída da adição da pressão oncótica e da pressão intersticial.

$$PF = PG - (PO + PI)$$

Por sua vez a pressão intersticial ou capsular depende da pressão diastólica sanguínea, da pressão venosa e da pressão ureteral.

$$\text{P. intersticial ou capsular} \begin{cases} \text{P. diastólica} \\ \text{P. venosa} \\ \text{P. ureteral} \end{cases}$$

Um aumento acima de certos limites da pressão ureteral levará pois à suspensão da filtração renal.

Nas urémias pós-renais há em geral uma verdadeira anúria, e não uma oligúria.

Quanto às causas podem ser centrais ou locais. As primeiras correspondem raramente a certos transtornos psíquicos, mais frequentemente a lesões agudas dos sistema nervoso central.

As causas locais são as mais frequentes.

A obstrução pode ser total dando anúria, e parcial ou intermitente, havendo nestes casos uma resposta poliúrica típica.

Começando debaixo para cima temos em 1.º lugar os aumentos de volume da próstata, tão frequentes a partir de certa idade. É um problema essencialmente urológico, mas não queremos deixar de mencionar a possibilidade de ser mascarado pela administração de ganglioplégicos ou anti-histamínicos.

A obstrução de um só uretere pode causar uma anúria. Falava-se muito em tempos das anúrias reflexas, obstrução de um lado e supressão da função do rim contralateral. O mecanismo destas situações é na realidade um tanto obscuro; a obstrução unilateral causará anúria quando se tratar de um rim único anatòmicamente ou funcionalmente, (por exemplo quando o outro estiver excluído por afecção prévia).

As causas de obstrução uni ou bilateral podem esquematizar-se grosseiramente da forma seguinte:

A — *dentro do lume*

Cálculos «expontâneos»

Cálculos iatrogéneos { Uricosúricos / Radiações em leucémicos / Cristais de sulfamidas }

Coágulos, pús

B — *na parede dos ureteres*

edema — secundário a infecção ou cálculo iatrogéneo — cateterismo traumatizante

C — *compressão extrínseca*

Invasão por tumor (em regra ginecológico)

Fibrose retroperitoneal

Hematoma retroperitoneal — entre outras causas possível complicação da administração de anticoagulantes

Laqueação cirúrgica

Para terminar este capítulo insistimos de novo na possibilidade de se tratar de situações curáveis e na necessidade da intervenção e colaboração do urologista.

A classificação de causas que apontámos não é de modo nenhum completa e tem por fim apenas chamar a atenção do internista para várias possibilidades.

Consideremos agora o 1.º grupo, a falência pré--renal.

A função renal depende intimamente do trabalho do coração, e o débito renal tem uma relação íntima com o débito cardíaco.

A proporção entre os 2 débitos tem um valor elevado em relação ao débito de outros orgãos como se pode ver neste quadro de Ph. Bard (em Lazorthes.)

	Débito (cm³/min/100 gr.)	Débito total do orgão	% do débito cardíaco
Rim	420	1.260	23,34
Miocárdio. . .	84	252	4,67
Fígado. . . .	57,7	1.500	27,78
Cérebro. . . .	53,6	750	13,88
Pele.	12,6	462	8,55

Em 1 minuto chega ao rim um volume de 1200 cc. de sangue, dos quais 130 cc. são filtrados, e destes 1 a 2 cc. excretados como urina. Há uma relação etntre o débito e a pressão sanguínea

$$D = \frac{P}{R}$$

Para aquele trabalho se efectuar, além de um débito suficiente é necessário que o sangue chegue com uma certa pressão, como se depreende da equação já mencionada:

$$Pf = Pg - (Po + Pi)$$

Contudo a filtração não depende apenas das condições circulatórias. O rim tem um certo poder de auto-regulação, o que mantem a sua função, mesmo com variações importantes dentro de certos limites. Essa auto regulação é feita à custa de variações da resistência vascular local.

Baixando a pressão de filtração, mas aumentando ao mesmo tempo a pressão glomerular (vasoconstrição das arteríolas eferentes glomerulares) pode ser mantida a filtração. O mecanismo destas variações é discutível; a sua natureza nervosa, é pouco provável a não ser em certas situações ginecológicas. O mecanismo humoral é mais aceite, e inúmeras substâncias são apontadas como vasoconstritores renais (por ex.: a hemoglobina, a mioglobina, as catecolaminas).

Em favor da patogenia humoral é o desfazamento entre a causa desencadeante e a entrada em acção da vasoconstrição compensadora.

Quanto ao débito renal queremos ainda mencionar a importância de destrinçar entre fluxo sanguíneo e fluxo plasmático, isto é a influência do valor do hematócrito. Valores altos do hematócrito prejudicam a função de filtração, o que também sucede nas elevações bruscas daquele factor. Há que ter em atenção este aspecto, na correcção da anemia que tantas vezes acompanha a insuficiência renal.

Por outro lado baixas muito importantes do hematócrito também prejudicam a função renal, quanto mais não seja através da anóxia que implicam.

Quanto à pressão lembremos ainda que abaixo de certos limites já o rim não tem possibilidades de auto-regulação. Considera-se como limiar crítico a pressão sistémica de 60 mm Hg.

No grande grupo das urémias pré-renais temos todas aquelas situações dependentes de uma perturbação circulatória geral que interferem com os mecanismos apontados.

A grande causa é o «shock», com a inerente diminuição do débito cardíaco, diminuição da pressão arterial, diminuição do débito renal, baixa de pressão de perfusão e queda da filtração glomerular, uma vez ultrapassada a capacidade de auto-regulação.

Se o fluxo de sangue renal desce abaixo de 10% do normal, há uma isquémia do rim que se adiciona a todos estes factores hemodinâmicos.

Contudo a resposta é muito variável de doente para doente.

Uma queda tensional tem como resposta compensadora uma vasoconstrição generalizada muito marcada ao nível do rim, e que pode prejudicar a sua função. Esta por si só não chega para levar à falência renal mas a combinação de vasoconstrição + queda tensional já o pode fazer.

Vejamos agora sucintamente as causas de *shock*.

Deixemos de parte o chamado *shock* primário, por vasodilatação brusca, como sucede em alergias medicamentosas ou certas sepsis e toxémias fulminantes.

O mais importante é o *shock* secundário com a hipovolémia inerente.

Pode verificar-se nas grandes hemorragias, queimaduras, politraumatizados, *ileus*, situações abdominais cirúrgicas, complicações obstétricas e ginecológicas, etc.

Uma intervenção cirúrgica também o pode desencadear, mas talvez a mais responsável seja a anestesia e não a manobra cirúrgica em si, a não ser que haja perdas importantes de sangue.

A anestesia, porém, causa uma baixa do fluxo de sangue renal, baixa essa rápida e proporcional à sua profundidade.

Outras causas importantes de *shock*, em que além dos fenómenos gerais circulatórios pode haver fenómenos locais que lesem o rim, são as transfusões incompatíveis.

Como causas mais raras em que também intervem a mão do clínico temos a pielografia e a angiografia renal.

Quase que insensìvelmente transitamos das urémias pré-renais para as renais. Algumas das situações mencionadas implicam uma lesão pròpriamente renal, quer pelo facto de a causa do «shock» condicionar simultâneamente prejuízos no parênquima, quer através de

uma isquemia prolongada, sucedendo-se à baixa do débito e tensão sistémica.

Histopatològicamente apontam-se diferenças entre a lesão renal por isquémia e a lesão renal dita nefrotóxica. Os glomérulos em geral não são atingidos, mas sim os tubos: é o que se designa correntemente por necrose tubular aguda.

No caso da isquémia há uma necrose completa das células tubulares e membrana basal em qualquer dos segmentos do nefron e atingindo todos os néfrones, por vezes de forma irregular.

A lesão nefrotóxica corresponde à necrose apenas das células tubulares, sendo poupada a membrana basal, atingindo segmentos consideráveis dos tubos proximais.

Nestes quadros, com insuficiência renal aguda e oligúria ou anúria, mantem-se contudo um certo fluxo sanguíneo renal. O que sucede então ao filtrado? Consideram-se três hipóteses para explicar o seu «desaparecimento».

1) Curto-circutos intra renais

2) Difusão retrógrada através da lesão e destruição parcial dos tubos

3) Edema intersticial do parênquima renal com colapso dos tubos colectores

Relacionada com a 3.ª hipótese não queremos deixar de chamar a atenção para o possível significado da hiperhidratação celular (e tubular) que pode contribuir para o aumento da tensão intra-renal (intracapsular).

Vimos pois que uma urémia pré-renal pode ser complicada ou continuada por uma verdadeira urémia renal. A isquémia prolongada em relação com a queda tensional leva, para lá de certos limites e ao fim de um certo tempo, a lesões ao nível do rim e a uma necrose tubular aguda que por si só pode explicar a anúria.

Por outro lado várias substâncias (nefrotoxinas) podem originar também necrose tubular aguda se bem que com características histológicas diferentes.

Temos ainda uma interpenetração dos 2 grupos, condicionada por substâncias que originem *shock*, vasoconstrição renal e lesão directa tubular.

Os exemplos de nefrotoxinas podem ser muito variados: sepsis a *clostridium*, intoxicação por cogumelos, intoxicação por metais pesados em especial o mercúrio, intoxicação por tetracloreto de carbono, etc.

Como sempre pode haver uma iatrogenia bem marcada, pois àquela lista podemos juntar variadíssimos medicamentos: sais de ouro, versenatos, neomicina, kanamicina, butazolidina, etc.

O quadro clínico das necroses tubulares agudas pode ser dividido em 3 fases.

O início bem marcado no caso de patogenia nefrotóxica, é mais insidioso e confuso no caso da isquémia, como é fácil de compreender. A insuficiência renal aguda é um epifenómeno e complicação de um quadro clínico dominante, e mais barulhento (exemplo aborto séptico, sindroma de esmagamento); só alguns dias depois se nota ou valoriza a oligúria ou mesmo anúria e a subida progressiva da ureia.

Mais uma vez acentuamos o intrincamento dos vários grupos e a dificuldade de dar exemplos de etiopatogenia únicos.

No aborto séptico pode haver factores pré-renais, do *shock*, anemia por hemorragias, talvez reflexos viscero-renais directos com vasoconstrição, e ainda lesão nefrotóxica por um agente infeccioso concomitante, por exemplo o *Clostridium*.

No sindroma de esmagamento há o *shock* traumático, factor pré-renal, e também desempenham papel importante nefrotoxinas libertadas pela destruição muscular, entre as quais a mioglobina.

Uma vez desencadeada a insuficiência renal aguda temos uma 1.ª fase, oligúrica.

A sua duração é muito variável podendo alcançar várias semanas. Daqui se deduz a possibilidade de poder esperar muitos dias ou algumas semanas até à regresão espontânea da oligúria, e a necessidade de um tratamento adequado durante todo esse tempo, em especial no que se refere a equilíbrio hídrico, iónico, ácido-básico e proteico.

Segue-se a fase diurética. Há uma poliúria progressiva, com perdas importantes de água e sais. Os perigos desta fase (durante a qual morrem muitos dos doentes) são inversos dos da anterior deshidratação brusca, depleção rápida de vários iões. Uma perda súbita de potássio pode ter o mesmo risco que uma retenção desse ião. O clínico não pode, pois, dormir sossegado, quando o doente sai da anúria. O início da diurese dá apenas uma falsa segurança se bem que já dê uma certa esperança.

Contudo os cuidados constantes de manutenção hidro-electrolética têm de continuar com o mesmo rigor. Esta fase tem uma duração grosseiramente semelhante à anterior.

Finalmente na 3.ª fase ou pós-diurética, que leva meses, dá-se um regresso lento e progressivo à normalidade. Pode manter-se por muito tempo uma certa hipostenúria, por exemplo, mas, a maior distância, não costuma haver qualquer *déficit* ou sequela na função renal.

Outra causa de insuficiência renal aguda, mas com feições especiais é a glomerulonefrite aguda, que pode levar a uma anúria ou oligúria de instalação brusca, mas que se acompanha, em geral, de um conjunto de sintomas que poderão fàcilmente levar ao diagnóstico exacto.

Mencionamos também a papilite necrosante, complicação de infecções urinárias graves, sobretudo em diabéticos.

Como causas locais e raras apontamos, para terminar, traumatismo em rim único (ou sua ablação cirúrgica!), aneurisma dissecante da aorta interessando as renais, trombose das artérias ou das veias renais, e finalmente a necrose cortical bilateral, complicação felizmente rara da gravidez.

INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

A insuficiência renal crónica pode apresentar-se sob formas variadíssimas. Não há, como para a aguda uma feição que domine o quadro clínico, e que é, como vimos a supressão completa ou quási da emissão de urina.

A insuficiência renal crónica é a meta de qualquer afecção renal difusa, e quando se chega a essa fase, a sintomatologia é pràticamente igual qualquer que seja a forma etiológica.

A patogenia da insuficiência renal é discutível.

Pensou-se em lesões difusas com destruição ou compromisso de todos os néfrones; recentemente tem mais voga a teoria do néfron restante: não será um compromisso difuso da função de cada néfron, mas sim uma sobrecarga dos néfrones que restam intactos. Os poucos néfrones não atingdos, ao tentarem cumprir a função do parênquima, ficam sujeitos a uma sobrecarga hídrica, electrolítica, etc., com falência da função global.

O quadro clínico é extremamente variado; e não tem correspondência precisa com as alterações laboratoriais. Como diz Wardener: algumas das anormalidades bioquímicas não causam quaisquer sintomas, enquanto que a maioria das alterações clínicas não têm causa bioquímica conhecida.

Apenas para ilustrar temos aqui um quadro com algumas características de uma pequena série de doentes que estiveram internados numa das secções do Serviço de Patologia Médica no decurso dos últimos 2 anos e que comentaremos no fim.

Os motivos de consulta ou internamento são extremamente variados. A insuficiência renal crónica pode ser constatada num doente que venha consultar por motivos totalmente alheios à sua situação renal ou até num simples exame de rotina. Ou então pode ser a causa de um coma que traz o doente ao Hospital, para citar apenas 2 extremos.

Dos 7 doentes constantes do quadro, 3 entraram por cefaleias, um por emagrecimento, astenia e anorexia, um também por astenia e anorexia acompanhadas de queixas articulares (estas relacionadas com a gôta, causadora da nefropatia responsável pela insuficiência renal), outro por queixas cardíacas (opressão precordial e dispneia) e finalmente um último em pré-coma num dos internamentos e em anemia aguda por epistaxis noutro internamento.

O *facies* pode pô-nos imediatamente na pista de uma patologia renal com provável descompensação.

Num *facies* característico temos uma mistura de edema e deshidratação: tumefacção palpebral muito característica (face opada) conjuntamente com secura das mucosas que se adivinha nos lábios e língua. Esta além de seca, gretada, apresenta um aspecto saburroso, negro, que contrasta com os bordos vermelhos vivos, com ou sem ulcerações. A face opada, esbranquiçada pelo edema, tem também um tom pálido amarelado que se atribui à anemia e também à retenção de urocromos ao nível da pele (deficiência da sua eliminação renal).

Pode haver também um hálito urinoso típico.

As manifestações cutâneas não se limitam, evidentemente à face. São muito variadas. Já referimos a côr branco amarelada. A deshidratação pode ser manifesta em toda a pele e explicar algumas das outras alterações. Também o edema pode distender a pele noutras regiões.

O prurido é muito frequente, assim como erupções variadas, que alguns designam por uremides. As manifestações hemorrágicas não são raras ao nível da pele: equimoses, púrpura, sufusões, etc. Não esqueçamos ainda os «rashes» medicamentosos: a pele talvez esteja mais sensível, por um lado, e a excreção renal de muitos medicamentos está comprometida.

Vejamos agora em algum detalhe a explicação dos vários fenómenos que se podem projectar na pele e mucosas.

Pode haver desidratação ou retenção de água, edema, mais ou menos imbrincados. O metabolismo da água está pois comprometido em vários sentidos.

Nestas situações as possibilidades de concentração e diluição estão coartadas; há então uma isostenúria ou pelo menos uma hipostenúria. O rim necessita de mais água para eliminar uma dada quantidade de catabolitos. Há então uma poliúria compensadora que tem como consequência subjectiva a sede, e como tradução objectiva a deshidratação.

Esta poliúria pode contribuir para a nictúria (assim como uma alteração do ritmo da diurese). A nictúria é fàcilmente detectável por levar à interrupção do sono e é por vezes o sindroma que nos põe na pista de uma urémia.

A poliúria «compensadora» tem os seus limites pois também há uma impossibilidade de eliminar grandes volumes de água.

Esta rigidez da função implica uma marcada vulnerabilidade quer à hiperhidratação quer à deshidratação.

No caso de alinharmos na teoria do néfron restante tudo isto são consequências da diurese osmótica relacionada com a diminuição do número de unidades funcionais.

A palidez cutânea é atribuída em parte ao opado da face, retenção de água e também à anemia. Este é um dos acompanhantes mais frequentes da insuficiência renal crónica e pode ser o motivo de consulta. Uma anemia de causa obscura oculta muitas vezes uma urémia. A sua correcção é difícil (ou até arriscada) e nunca é demais insistir no êrro terapêutico grave que é o seu tratamento indiscriminado sem tentarmos avaliar da etiologia.

Como podem ver no quadro todos estes doentes apresentam uma franca anemia com valores que oscilam entre 3.720.000 e 2.720.000. Mas não é raro descer a números bastante mais baixos.

A patogenia da anemia na insuficiência renal é múltipla. Em 1.º lugar podemos ter uma hemodiluição (o que não corresponde a uma verdadeira anemia).

Há em seguida (ou pode haver) um factor dependente da deficiente absorção dos materiais necessários à hematopoiese.

Mas mesmo com as matérias primas necessárias a produção ao nível da medula pode ser deficiente.

São apontadas 3 causas:

1) influência do mesmo agente que lesou o rim

2) influência de certos produtos do catabolismo, «tóxicos» para a medula

3) diminuição da eritropoietina.

A eritropoietina é uma substância de natureza hormonal produzida pelo rim normal que estimula a eritropoiese, directa ou indirectamente. A sua produção diminuída nas nefropatias difusas, condicionaria em parte a anemia.

Raramente pode estar aumentada e levar a uma policitémia o que se tem verificado em vários casos de carcinoma do rim, rim poliquístico ou hidronefrose.

Alguns dos agentes que inibem a produção medular, podem actuar talvez por inibição da eritrodiabase, isto é sobre a passagem dos glóbulos para o sangue circulante.

Pode haver ainda factores de hemólise aumentada ou perdas para o exterior.

Com uma patogenia tão completa seria de esperar vários tipos de anemia, mas na realidade o que encontramos com mais frequência são as anemias normocrómicas, como era o caso em 6 dos 7 doentes apresentados. Apenas num era ligeiramente hipocrómica, com um valor globular de 0,82.

Aparelho digestivo

Já vimos como as mucosas da boca podem estar atingidas: sêcas, ulceradas, saburrosas, temos uma queilite e uma estomatite pràticamente constante nos urémicos graves.

A secura pode levar à obstrução dos orifícios dos canais de Stenon, retenção de saliva e parotidite.

Mas a mucosa apresenta alterações a todo o nível do tubo digestivo. No esófago pode condicionar uma esofagite, no estômago uma gastrite ou mesmo ulcerações pépticas, sobre um fundo de hipocloridria.

É frequente a colite e as diarreias muito características. Contudo já se tem verificado um *ileus* paralítico, a que talvez não sejam estranhas certas modificações electrolíticas.

Como mecanismos patogénicos temos vários: irritação química específica e desdobramento da ureia, libertada a esse nível, em amónia. A alteração da flora «primitiva» ou consecutiva a medicamentos também é responsabilizada, assim como infecções secundárias produzidas por bactérias ou fungos.

Aparelhos respiratório

Parte das alterações mencionadas não têm relação directa com a urémia, mas apenas indirecta, não falando é claro da patologia totalmente distinta que possa coexistir. Estes doentes podem ter uma tuberculose ou um carcinoma do pulmão, que nada tem a ver com a urémia. Podem ter também pneumonias bacterianas ou a virus, que reflectem a baixa das defesas naturais, como qualquer outra complicação séptica tão frequente nestas circunstâncias.

No caso de haver um pulmão de estase isso reflecte a insuficiência cardíaca secundária à hipertensão (com ou sem doença coronária) que tantas vezes acompanha, como causa ou mais frequente consequência, a insuficiência renal.

Contudo é descrita uma pneumonite urémia, não aceite por todos, com características histopatológicas não bem definidas, e com uma projecção clínica escassa.

Um sintoma porém que se pode ligar com segurança à insuficiência renal é a respiração de Kussmaul, dependente da acidose, e que já mencionámos quando da forma aguda.

O Aparelho circulatório está quase constantemente atingido.

Como já dissemos, e por razões que serão expostas em detalhe noutro capítulo, a hipertensão anda intimamente ligada à patologia renal. Muitas vezes evolui (a hipertensão) para a sua fase maligna e por si só, leva a uma descompensação cardíaca.

A ateroesclerose coronária é um acompanhante frequente da hipertensão sobretudo a partir de certa idade, e toda a patologia coronária se pode vir adicionar ao cortejo sintomático.

Mais específicas são 2 entidades cuja patogenia é um tanto obscura.

Em 1.º lugar a *pericardite urémica*. Antigamente apanágio exclusivo da urémia crónica, e de prognóstico definitivamente mau, sabe-se hoje que também aparece nas formas agudas mais prolongadas, podendo retroceder com os métodos de depuração extra-renal.

Corresponde em regra a níveis muito elevados de ureia, acompanha-se de um atrito pericárdio muito intenso, e, ao contrário do consenso habitual pode ser dolorosa e levar a um tamponamento cardíaco com ou sem hemopericárdio (Schreiner e Maher).

Também há lesões miocárdicas, ou mesmo uma cardiomiopatia como está em voga designar-se actualmente várias lesões do músculo cardíaco.

É claro que para isso contribuem em parte situações associadas, como a arteriosclerose coronária, anemia, amiloidose, etc., não se devendo contudo excluir um «factor urémico» pròpriamente dito.

Para esta cardiomiopatia assim como para outras alterações cardíacas descritas mais atrás contribui seguramente a retenção de potássio.

As alterações electrolíticas têm uma importância marcada, se bem que as suas variações se não possam esquematizar tão fàcilmente como na insuficiência renal aguda.

Há tendência para retenção de potássio, sobretudo nas agudizações, mas não é raro ver kaliémias normais, ou baixas, mesmo independentemente daquelas nefropatias raras com perda de potássio pela urina.

Os vómitos e as diarreias podem levar a uma depleção de cloro e de sódio que por sua vez sobreponham um factor pré-renal à urémia.

A reserva alcalina tende a baixar em relação com a acidose metabólica.

Detenhamo-nos um pouco no metabolismo do cálcio. Há tendência, na maioria dos casos de insuficiência renal, para uma diminuição do capital de cálcio, com ou sem baixa da calcémia, e em regra com diminuição da eliminação urinária.

Na insuficiêncna renal aguda há uma retenção de fosfatos que implica automàticamente baixa da calcémia. Esta condiciona a diminuição da calciúria.

Na insuficiência renal crónica há fundamentalmente um balanço cálcico negativo provàvelmente por menor absorção intestinal — resistência à vitamina D.

Temos como consequência também uma redução da calciúria, alteração laboratorial precoce e importante, se bem que pouco conhecida.

A retenção de fosfatos, não é patente, pois isso é equilibrada por uma menor absorção intestinal. A manutenção da calcémia é obtida à custa de um hiperparatiroidismo reaccional.

Portanto na insuficiência renal crónica pode não haver variações da calcémia ou fosfatémia, mas o balanço cálcico é negativo o que se traduz por uma hipocalciúria.

Na presença de uma insuficiência renal com hipercalciúria pensaremos imediatamente que possa haver ou um aumento importante da absorção intestinal de cálcio (regime de leite e alcalinos, intoxicação pela vitamina D, sarcoidose) ou uma descalcificação óssea acelerada hiperparatiroidismo, metástases ósseas generalizadas, mieloma, imobilização prolongada, por exemplo (Wardener). A hipercalciúria por si só pode levar à insuficiência renal.

As *complicações ósseas* são importantes na insuficiência renal crónica, em especial quando surgem no período de crescimento, e que é uso designar em conjunto por osteodistrofia azotémica. Contudo elas podem existir mesmo antes de o compromisso renal levar à retenção azotada.

A tradução clínica pode ser um raquitismo ou osteomalácia, e mais raramente hiperostose ou osteoesclerose.

As *alterações neuropsíquicas* são tão importantes como variadas, se bem que pouco específicas. A astenia, apatia, sonolência, inversão do ritmo do sôno, depressão com ou sem irritabilidade podem constituir os sintomas iniciais de uma urémia, porém de instalação tão insidiosa que decorre um tempo largo até se descobrir a sua verdadeira natureza.

Raramente se verifica um sindroma meníngeo. Nos estádios avançados são frequentes os sobressaltos tendinosos. As crises convulsivas que se manifestam podem ser independentes de uma encefalopatia hipertensiva concomitante.

Os sinais neurológicos focais escapam a qualquer sistematização e têm de se valorizar projectados no conjunto clínico.

O coma urémico entra no grande grupo dos comas médicos, e, como dissémos constitui às vezes a forma de apresentação ao clínico. Como para todas estas manifestações neurológicas, outros factores como encefalopatias hipertensiva, ateroesclerose cerebral, etc., têm responsabilidade total ou parcial na patogenia. Contudo a Insuficiência Renal pode por si só levar a esse quadro.

É um dos comas acidóticos, com a respiração de Kussmaul característica, o que junto ao hálito urinoso, à estomatite e língua saburrosa negra, ao aspecto em regra desidratado, aos sobressaltos tendinosos, à hipertensão frequente, aos atritos pericárdicos não raros, nos levará com facilidade à suspeita da etiologia e a confirmar grosseira mas ràpidamente, do ponto de vista laboratorial, com um doseamento de ureia sanguínea seguramente muito elevado.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Idade	38	34	31	58	73	46	31	29
T. A.	13,5-8,5	19,5-13	23-16	23-14	12-6	17-11	18-14	21,5-14,5
UREIA mg/100	114	209	164	90	240	412	232	97
ÁC. ÚRICO mg/100	7,2		7,6				7,2	
VAN SLYKE	24 %			37 %				32 %
CLARIFIC.							5,0	50,4
CREATININA URINA (denard)	1010	1006	1008	1011	1008	1010	1011	1010
P. CONCENTRAÇÃO	1012			1014				1010
ERITROCITOS	2.720.000	2.800.000	3.720.000	2.580.000	3.520.000	3.100.000	3.020.000	5.240.000
HEMOGLOBINA	56 %	61 %	68 %	48 %	58 %	60 %	62 %	96 %
V. G.	1	1	0,91	0,96	0,82	0,96	1	0,92
K meq/100	5,25	5,63	3,20		7,36	4,35	7,04	5,25
Na »	136,7	138,8	130,2		139,7	135,7	141,0	131,8
Cl »	111,5	107,4	82,5		104,4	77,0	98,5	106,5
R. A. »	17,5	22,1	30,9		10,5	26,0	22,5	24,0
Ca mg/100 ml	8,8	7,1	11,0			5,4	10,5	

Neste quadro estão ordenados alguns valores laboratoriais de 8 casos de insuficiência renal.

Corespondem a 8 doentes que entraram (para uma pequena secção do Serviço de Patologia Médica) no decurso de 2 anos.

Não há um estudo completo e uniforme da função renal por não haver dúvidas quanto ao diagnóstico na maioria, e isto servirá apenas para comentar o que foi dito mais atrás.

São tudo indivíduos do sexo masculino (pelo simples facto de aquela secção corresponder a parte do serviço de homens). As idades são muito variáveis.

Todos são hipertensos, à excepção de 2. A elevação tensional pode ser causa ou consequência da nefropatia, na maioria dos casos consequência. Os valores que atinge podem ser importantes. É curioso saber que três entraram por encefalopatia hipertensiva que de 1.ª intenção foi tomada por tumor intracraniano, pois tinham cefaleias, baixa de visão e estase papilar. Foram internados em Serviços de Neurocirúrgia, de onde transitaram depois para a Patologia Médica (Casos III, VII, VIII).

Outros 2 entraram por astenia e anorexia, um deles com emagrecimento acentuado.

Foram queixas do foro cardíaco que trouxeram o caso IV ao hospital: opressão pré-cordial e dispneia.

Quanto ao caso II, com 2 hospitalizações, entrou da 1.ª vez por um estado de obnubilação, vizinho do coma, e da 2.ª com uma anemia intensa por epistaxis.

Aliás a anemia é quási constante (7 de 8 casos) normocrómica na maioria.

A retenção ureica é muito variável. O ácido úrico doseado em 3 está sempre elevado, o que é perfeitamente explicável pela insuficiência renal. Porém o 1.º doente tinha uma gôta, e a elevação do ácido úrico depende aqui também da afecção articular que levou à nefropatia.

A depuração de ureia (prova de van Slyke) está francamente diminuída. Porém com mais interesse para avaliação da função glomerular é a depuração ou clarificação de creatinina, executada nos 2 últimos casos. A comparação com o normal nesta prova (90 a 180) mostra-nos o compromisso evidente daquela função.

As densidades urinárias são todas baixas. É claro que só as devemos valorizar em comparação com as diureses e com as proteinas ingeridas.

As provas de concentração feitas em 3 casos mostram na realidade uma hipo ou isostenúria.

Quanto ao ionograma as alterações são muito variáveis. Nalguns casos verifica-se, como nas formas agudas, uma franca retenção de potássio, com acidose. A calcémia também varia entre valores normais e baixos, provàvelmente consoante os mecanismos compensadores entraram ou não em acção.

Para terminar convém lembrar que as formas agudas e crónica da insuficiência renal se podem associar. Os factores responsáveis pela primeira actuando num substracto de compromisso crónico levarão a uma falência rápida e grave, e é esta uma causa frequente de terminação de tantas nefropatias.

SINDROMA NEFRÍTICO AGUDO

Arsénio Cordeiro *

Segundo a definição de Wardener, o sindroma nefrítico agudo consiste num conjunto de sintomas, de início súbito, em que avultam a oligúria, edema, hipertensão arterial e venosa e proteinúria, devidos a uma alteração renal.

a) Este quadro pode constituir a primeira e única manifestação duma nefropatia, por exemplo na glomerulonefrite estreptocócica, sobretudo num indivíduo até aí normal.

b) Pode aparecer como complicação episódica no decurso duma nefropatia crónica prèviamente manifestada por insuficiência renal ou por sindroma nefrótico.

c) Pode, pelo contrário ser o episódio inicial ao qual se segue um dos quadros atrás citados, por exemplo na sequência de: sindroma nefrítico agudo, sindroma nefrótico, insuficiência renal, tão frequente em certas glomerulonefrites.

O facto deste conjunto clínico ser frequentemente a primeira (e por vezes única) manifestação duma glomerulopatia levou a maioria dos autores a integrá-lo numa entidade nosológica e a descrevê-lo não como «sindroma nefrítico agudo» mas como «glomerulonefrite aguda».

Daí resultou considerável confusão não só na interpretação dos dados morfológicos, necessàriamente variáveis, por corresponderem a várias doenças, e que muitas vezes eram tomados como expressão de fases diversas duma mesma entidade ou de formas diferentes na sua evolução.

O facto é que o sindroma nefrítico pode manifestar-se em qualquer estadio da evolução de qualquer forma de glomerulonefrite difusa, na

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

periarterite nodosa, ao lupus eritematoso agudo disseminado, na púrpura anafilactoide, na trombocitopénia trombótica, na granulomatose de Wegener, na nefropatia gravídica e em seguida à irradiação dos rins.

No entanto, a sua frequência é nìtidamente maior na doença (ou doenças?) designadas actualmente com os nomes de «glomerulonefrite aguda proliferativa», «glomerulonefrite estreptocócica», «nefrite glomerular alérgica» ou glomerulonefrite tipo I, de Ellis.

FISIOPATOLOGIA

As feições fundamentais do sindroma que nos ocupa são, como foi dito, a oligúria, o edema e a hipertensão. Vamos pois discutir cada um destes elementos e procurar depois relacioná-los.

I — Oligúria

Os estudos funcionais no sindroma nefrítico mostram sempre uma acentuada baixa no índice de filtração glomerular (G. F. R.) com manutenção ou muito discreta descida do débito renal (R. P. F.). A fracção de filtrada está pois muito diminuída.

Esta baixa no GFR difere da que se verifica nas nefropatias crónicas mutilantes (em que o R. P. F. está proporcionalmente diminuído) por um facto principal: a capacidade de concentração do rim não está diminuída.

Este aspecto resulta de que no sindroma nefrítico o número de nefrons está intacto, todos eles porém sofrendo duma insuficiência de filtração (Black).

Mantendo-se íntegra a função tubular (ou hiperactiva, como alguns pretendem) cria-se a situação disfuncional a que Homer Smith chamou «desiquilíbrio glomerulo-tubular» ou seja um filtrado escasso e uma reabsorção normal ou aumentada.

Este desiquilíbrio manifesta-se primàriamente num excesso de reabsorção de água e de sódio.

Divergem as opiniões quanto à sua causa.

A baixa do GFR por nefron e a diminuição concomitante do fluxo tubular seriam suficientes, para muitos, para determinar o aumento da reabsorção de água e sais.

Para outros, porém, a reabsorção estaria paradoxalmente aumentada, por mecanismos humorais porventura os responsáveis também pela hipertensão destes doentes e sobre os quais voltaremos em breve.

II — Edema

O volume de fluído contido no compartimento extravascular está mantido em equilíbrio dinâmico pelas forças que representam a transudação através do topo arterial da rede capilar e a remoção por reabsorção pelo topo venoso da mesma ou a remoção pela rede linfática.

A transudação e reabsorção citadas são governadas essencialmente pela permeabilidade da parede, pela pressão hidrostática e pela pressão oncótica, como todos sabem. Excluídos portanto os edemas que têm por causa a obstrução linfática, a rutura deste equilíbrio pode ser devida a alteração duma destas forças ou a combinação de várias.

A manutenção deste equilíbrio no indivíduo normal implica a existência de mecanismos homeostáticos vários, uma parte deles em conexão com a regulação a pressão hidrostática.

Este complexo problema dos «receptores de volume» que mantêm relativamente constante a volémia foi recentemente revisto e verificou-se que um importante papel nesta regulação cabe ao rim, através da variação de excreção de sódio e água, embora os mecanismos íntimos não estejam completamente esclarecidos.

Tudo leva a crer que a baixa de filtração glomerular, do débito renal, ou de ambos tende no indivíduo normal a intensificar a reabsorção tubular por mecanismos em que parece interferir o cortex supra-renal.

Pelo contrário, o aumento da pressão venosa e o seu efeito nos receptores da aurícula direita, traduzindo hipervolémia, desencadeiam no indivíduo normal um aumento da filtração glomerular e uma baixa na reabsorção tubular de sódio.

No sindroma nefrítico, porém, o rim encontra-se doente e o seu comportamento anómalo conduz a um excesso de reabsorção de sódio, mesmo quando existe hipervolémia e hipertensão venosa.

A base hoje aceite para a patogenia do edema no sindroma nefrítico é esta retenção hidro-salina, e a hipertensão venosa precede-o sempre.

Pensa-se portanto que é o aumento da volémia e da pressão hidrostática a causa fundamental deste edema, reforçado pela insuficiência

cardíaca demonstrada em muitos destes doentes por La Due e por Peters.

Várias vezes se têm evocado outras facetas patogénicas.

A distribuição periorbitária e a concomitância de manifestações alérgicas na nefrite aguda levou Volhard, e depois dele muitos autores (Wardener ainda recentemente), a evocar o factor de hiperpermeabilidade capilar.

Mas o facto é que o edema periorbitário pode ser provocado em indivíduos normais aos quais se cria, artificialmente, retenção de sódio.

As pesquisas de Warren e Stead mostraram no líquido de edema concentrações proteícas inferiores a 0,8% e as mesmas características de transudado apresentam os derrames pleurais e pericárdicos destes doentes, quando presentes.

Uma hiperpermeabilidade deveria também levar estes doentes a uma baixa de volémia, que não existe.

Parece pois que a permeabilidade vascular generalizada não intervem consideràvelmente no edema nefrítico.

Por outro lado, as proteinúrias destes doentes são pequenas e as proteínas do sangue não estão consideràvelmente alteradas, apesar da retenção hidro-salina e o aumento de volémia poderem conduzir a um certo grau de hemodiluição, que no entanto poderia ter efeito secundário, pois, como faz notar Fordham, a diluição do plasma leva a uma diminuição da concentração das proteínas em progressão linear e a uma baixa concomitante da pressão coloidosmótica em progressão geométrica.

Resumindo, embora alterações, não demonstradas, da permeabilidade capilar e alterações da pressão oncótica, resultantes da hemodiluição, possam desempenhar um papel adjuvante, a retenção de água e sódio consecutivas a uma lesão glomerular parecem ser a base patogénica do edema nefrítico.

retenção de Na

III — Hipertensão

Vasoconstrição generalizada

renina-aldosterona

A hipertensão diastólica do sindroma nefrítico constitui ainda um problema patogénico incompletamente esclarecido.

Não existem porém, dúvidas que dois factores inter-relacionados contribuem para o seu desenvolvimento: a retenção de sódio e a vaso-constrição generalizada. Parece prová-lo o facto de que as medidas terapêuticas que combatem qualquer deles são igualmente eficazes.

a) A retenção de sódio por si leva a um aumento da volémia, mas não existem provas seguras de que ela seja uma das causas principais da hipertensão.

Mas o que está inteiramente provado é o efeito hipertensor do sódio, chegando-se mesmo, no campo experimental, a provocar subidas substanciais da tensão diastólica apenas com a administração de sódio, e é bem conhecida a acção hipotensora dos fármacos que determinam natriurese, como as tiazidas, se bem que esta acção se pense não ser exclusivamente provocada pela perda do catião citado.

Parece no entanto que o teor em sódio da parede vascular condiciona a intensidade da resposta vaso-constritora às catecolaminas e aos estímulos nervosos.

b) O papel da vaso-constrição nesta forma de hipertensão do sindroma nefrítico é bem demonstrado pela sua abolição por acção dos fármacos ganglioplégicos, mas não se conhece bem a sua patogenia própria.

Desde Goldblat e dos trabalhos dos grupos de Page e de Braun-Menedez que um importante número de investigadores tentam esclarecer os prováveis factores humorais das hipertensões nefrogéneas e de todas as suas formas aquela em que o mecanismo renina-hipertensina tem sido mais evocado é justamente o sindroma nefrítico. Porém os dados são contraditórios quanto a existência de aumento de c) produção de renina pelo rim nefrítico, pelo menos em quantidades suficientes para justificar o efeito vaso-constritor.

Por outro lado, outras acções da renina ou da hipertensina parecem hoje prováveis, à luz das pesquisas sobre as relações entre estes factores e o cortex supra-renal.

Já Goldblat demonstrara que a hipertensão por constrição da artéria era anulada pela adrenalectomia bilateral e Page apontou a possibilidade de restaurar a hipertensão em cães com estenose arterial e adrenalectomia pela administração de extractos de cortex e de sal.

A relação entre o sal e o cortex supra-renal está provada para a acção hipertensora da D. O. C. A. e da aldosterona. A cortisona parece actuar por mecanismo diferente e o seu efeito soma-se ao da aldosterona.

Sucede que está provado por Deane e Masson que pequenas doses de renina injectadas em ratas conduzem a uma apreciável hiperplasia da zona glomerulosa do cortex e a modificações celulares que parecem indicar hipersecreção.

Por outro lado foi demonstrado que na hipertensão por estenose arterial experimental as células do aparelho juxtaglomerular do lado da estenose enriquecem de granulações ao passo que as do lado oposto as perdem.

Como se sabe o aparelho de Goormaghtigh tem sido considerado o orgão formador da renina.

Pelo menos existe uma correlação entre a riqueza de grânulos e a concentração da renina (Pitcock e Hartroft), a maior concentração de renina encontra-se neste aparelho (Cook e Pickering) e existe na nefropatia experimental aumento da renina no rim com estenose arterial e diminuição no oposto.

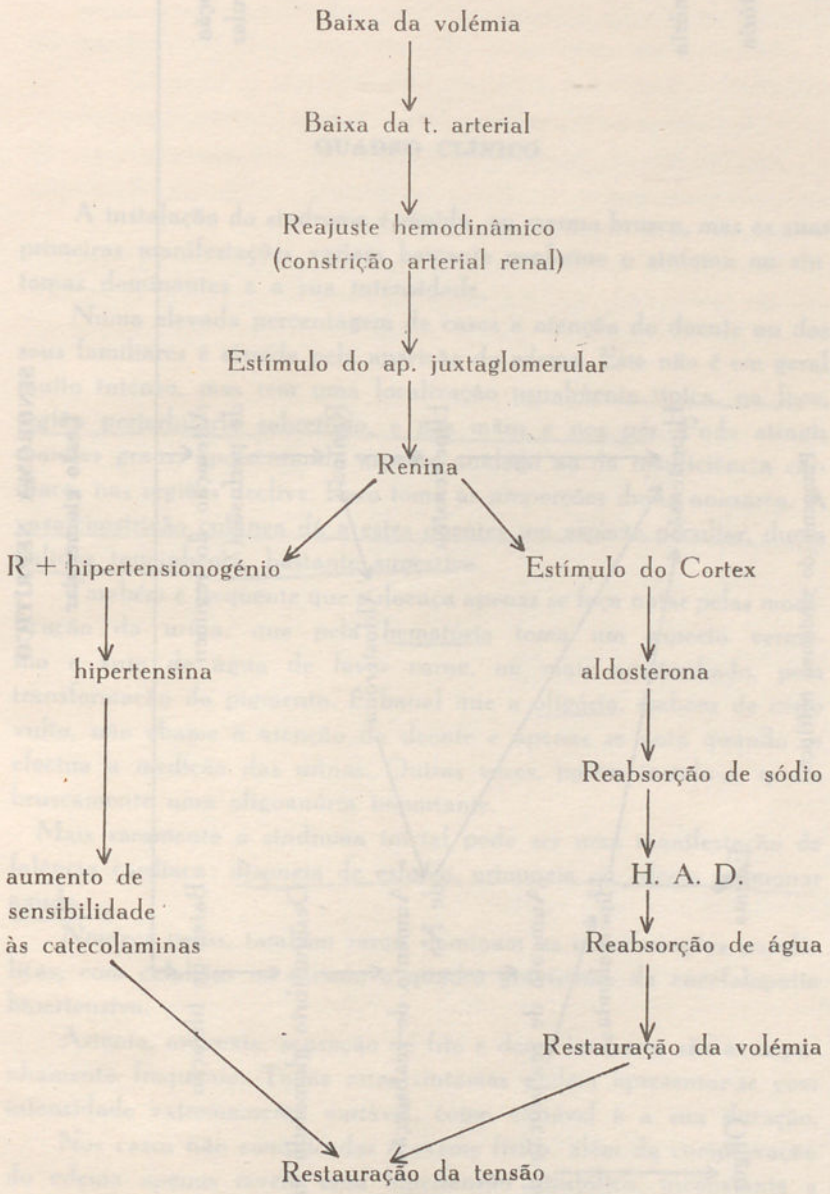
Pensa-se portanto que o aparelho juxta-glomerular, situado como está entre as arteriolas aferente e eferente seria um orgão receptor das variações de pressão, produzindo um factor que entraria, através dum mecanismo de variação da reabsorção de sódio na regulação da pressão arterial e da volémia. Um dos medianeiros desta cadeia seria a renina, mesmo em quantidades insuficientes para ter por si só uma acção hipertensora, actuando como estimulante da produção de corticoesteroides.

Este mecanismo através do sistema renina-aldosterona é para Tobian, Winn e Janecek uma resposta imediata de fim homeostático destinada a manter uma adequada pressão de perfusão glomerular.

Ele seria o responsável pela hipertensão do sindroma nefrítico.

Também teria importante papel na retenção hidro-salina, através dum aumento da reabsorção tubular de sódio.

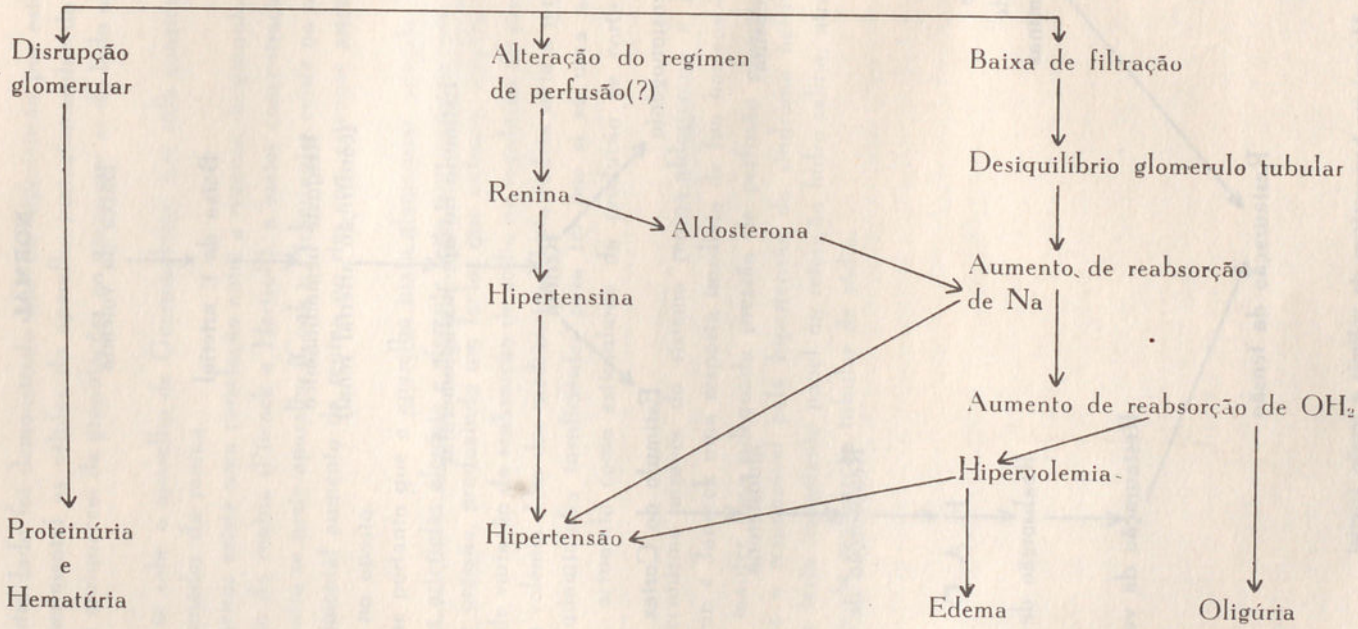
NORMAL



Mecanismo homeostático da volémia e tensão arterial

SINDROMA NEFRÍTICO

Lesão glomerular



Patogenia do sindroma nefrítico

QUADRO CLÍNICO

A instalação do sindroma é rápida ou mesmo brusca, mas as suas primeiras manifestações variam bastante conforme o sintoma ou sintomas dominantes e a sua intensidade.

Numa elevada percentagem de casos a atenção do doente ou dos seus familiares é atraída pela aparição do edema. Este não é em geral muito intenso, mas tem uma localização usualmente típica, na face, região periorbitária sobretudo, e nas mãos e nos pés. Pode atingir maiores graus, apresentando aspecto análogo ao da insuficiência cardíaca, nas regiões declive. Raro toma as proporções duma anasarca. A vaso-constrição cutânea dá a estes doentes um aspecto peculiar, duma palidez toucinhenta, bastante sugestiva.

Também é frequente que a doença apenas se faça notar pelas modificação da urina, que pela hematúria toma um aspecto vermelho e sujo de água de lavar carne, ou mais acastanhado, pela transformação do pigmento. É banal que a oligúria, embora de certo vulto, não chame a atenção do doente e apenas se nota quando se efectua a medição das urinas. Outras vezes, porém instala-se quase bruscamente uma oligoanúria importante.

Mais raramente o sindroma inicial pode ser uma manifestação de falência cardíaca: dispneia de esforço, ortopneia ou edema pulmonar agudo.

Noutros casos, também raros, dominam as manifestações encefálicas, com cefaleias ou mesmo o quadro gravíssimo da encefalopatia hipertensiva.

Astenia, anorexia, sensação de frio e dores lombares são acompanhamento frequente. Todos estes sintomas podem apresentar-se com intensidade extremamente variável, como variável é a sua duração.

Nos casos não complicados o exame físico, além da comprovação do edema apenas revela uma hipertensão diastólica, inconstante e usualmente moderada. Existe como reacção a esta uma certa bradicárdia e reforço do segundo tom aórtico, excepto nos casos em que a falência cardíaca se manifesta e em que a par da taquicardia se encon-

tram sinais objectivos de claudicação ventricular esquerda: Taquicardia, ritmo de galope protodiastólico, sopro sistólico da ponta, por dilatação ventricular e sinais de estase pulmonar.

As urinas são escassas, coradas, contendo proteínas em pequenas quantidades entre 0,5 a 2 gr. por litro.

O sedimento é rico em hematias, cilindros hialinos e granulosos.

Não existe usualmente retenção azotada, excepto nos casos de extrema e prolongada oligo-anúria ou quando o sindroma se sobrepõe a uma nefropatia mutilante pré-existente.

Este quadro evoluciona para a desaparição de todos os sintomas em curto prazo, entre 5 e 15 dias, (excepto quando enxertado ou seguido doutras manifestações de doença renal), em elevada percentagem de casos.

A desaparição do sindroma é frequentemente precedida duma recrudescência da hematúria, seguida de franca poliúria.

Nem sempre porém as coisas se passam tão simplesmente.

a) Em primeiro lugar o sindroma nefrítico, implantado em nefropatia pré-existente pode precipitar uma insuficiência renal irreversível, ou pelo menos notável agravamento da situação anterior.

b) Em segundo, mesmo nas formas simples de doença aguda, como a glomerulonefrite estreptocócica, três grandes problemas podem surgir pondo em risco a vida do doente: a insuficiência renal aguda, a claudicação cardíaca e a encefalopatia hipertensiva.

Falaremos em detalhe de cada um destes quadros e da sua patogenia.

I — Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda do sindroma nefrítico resulta duma supressão drástica da filtração glomerular.

A oligo-anúria conduz, evidentemente, a todo o quadro dismetabólico já descrito em outras lições, mas o seu prognóstico é extremamente variável e depende em grande parte da forma de nefropatia glomerular que desencadeou o sindroma nefrítico.

Na glomerulonefrite aguda estreptocócica sobrevindo em indivíduo anteriormente são, a situação, se bem que alarmante, é frequentemente reversível. Existem, no entanto, formas malignas, clìnicamente designadas por «fulminantes», que o patologista classifica como «necro-

santes», em que a destruição glomerular exclui toda a possibilidade de cura. Igualmente grave se apresenta a insuficiência renal determinada pelos quadros de necrose cortical isquémica, frequentes na nefropatia gravídica.

Quando a distribuição corresponde ao quadro morfológico de enfartes múltiplos bilaterais («patchy necrosis» dos autores anglo-saxões) o prognóstico depende da extensão da mutilação.

Mas os casos designados com o termo de necrose cortical simétrica são, como é lógico ,sempre irreversíveis.

No entanto, a insuficiência renal aguda é relativamente rara no sindroma nefrítico, sobretudo se a compararmos com as complicações que vamos a seguir descrever.

II — Insuficiência cardíaca

Desde longa data que se verificou que um elevado número de doentes afectos de sindroma nefrítico apresentavam um quadro de hipertensão venosa, estase pulmonar e *cardiomegália* consistente com o conceito clínico de insuficiência congestiva.

Com o advento de novos métodos de estudo e o esclarecimento da patogenia da falência cardíaca tornou-se bem claro que a destrinça entre uma congestão circulatória extra-cardíaca e uma verdadeira insuficiência congestiva exige prèviamente uma definição precisa do significado dos termos empregados.

Em simples conceito bioquímico, segundo Olson, existe insuficiência cardíaca quando a produção de energia ou a sua utilização, pela contracção cardíaca fica aquem das necessidades que lhe são impostas pela sobrecarga circulatória.

Sob o ponto de vista hemodinâmico, para Fishman, existe insuficiência (ou falência) cardíaca quando o coração claudica na sua missão de bomba, quando não é capaz de responder a um aumento de afluxo diastólico com um apropriado volume de expulsão.

Dentro deste conceito a situação manifesta-se através duma série de elementos como sejam: aumento da pressão venosa, periférica e central, aumento da pressão auricular direita e da pressão ventricular telediastólica, baixa do débito cardíaco e aumento do tempo de circulação, da diferença arterio-venosa periférica e da volémia. O débito renal baixa e o índice de filtração (G. F. R.) também.

> da pressão venosa, periférica e central
< do débito cardíaco
< " " renal
< do G.F.R.

No sindroma nefrítico a congestão circulatória apresenta certas diferenças deste quadro.

O tempo de circulação é usualmente normal e da mesma forma o é a diferença artério-venosa, chegando por vezes a ser sub-normal.

A volémia está aumentada, mas sòmente à custa do plasma, sem concomitante aumento dos eritrocitos, sugerindo que não é devida à falência cardíaca, sendo antes pelo contrário uma das causas prováveis dela.

O débito circulatório está nìtidamente aumentado, apresentando neste ponto o sindroma nefrítico semelhanças com as situações de sindromas «hiperquinético-hipervolémicos» ou de «high output failure» de que o beriberi, a anemia e o hipertiroidismo são exemplos típicos.

Estas observações não autorizam a excluir a congestão circulatória do sindroma nefrítico do grupo da insuficiência cardíaca congestiva, mas colocam-na no entanto em posição muito particular.

Os elementos patogénicos considerados responsáveis pela situação variam conforme os autores, mas giram essencialmente em volta de três pontos: dano miocárdio, hipertensão aguda e sobrecarga hidro-salina.

A questão da lesão miocárdica não está ainda esclarecida. Sob o aspecto anatomopatológico a maioria refere achados negativos mas Gore e Saphir num cuidadoso estudo baseado em 160 necrópsias, descrevem em 16 um quadro particular a que chamaram de «miocardite serosa», em que as fibras são dissociadas por um líquido fracamente eosinófilo, sem necroses nem infiltração celular e muito diferente das miocardites infecciosas. Baseados neste aspecto defendem a existência de hiperpermeabilidade capilar.

No campo clínico é de notar a contribuição de La Due e Ashmond que através da electrocardiografia observaram modificações altamente sugestivas de lesão miocárdica difusa.

A falta de resposta aos digitálicos tem sido apontada como contrária à existência de miocardiopatia e mesmo de insuficiência congestiva. A verdade é que parte dos doentes responde a esta medicação.

A insuficiência congestiva tem sido também atribuída primàriamente à claudicação ventricular esquerda em face dum aumento da tensão diastólica, que sendo brusca não necessita de ser muito elevada para conduzir a tais resultados. Mas em muitos doentes a hipertensão nunca se verifica e apresentam congestão circulatória, o que torna improvável que aquela desempenhe um papel fundamental.

Pelo contrário os acidentes agudos de claudicação ventricular esquerda, com edema do pulmão, estão sem dúvida relacionados com a hipertensão e os resultados brilhantes dos hipotensores rápidos (reserpina injectável, ganglioplégicos) fornece-nos uma prova terapêutica. Finalmente surge-nos como elemento patogénico principal a retenção hidro-salina.

Está provado tanto clínica como experimentalmente que é possível determinar no indivíduo normal aumento de peso, hipervolémia e aumento da pressão venosa apenas pela ingestão forçada de água e sal. A aplicação de corticoesteroides ou de D. O. C. A. têm-se mostrado capazes de determinar em indivíduos não cardíacos congestão pulmonar e periférica e cardiomegalia.

Não se podem tirar conclusões definitivas mas parece-nos possível tirar destes factos as seguintes ideias:

É provável que na maioria dos doentes a congestão circulatória não represente um verdadeiro estado de insuficiência cardíaca mas apenas uma sobrecarga por hipervolémia. Esta sobrecarga pode levar no entanto à claudicação um coração até aí normal (Davis) mormente quando a esta situação se vem somar uma hipertensão diastólica apreciável, uma lesão miocárdia ou a associação de ambas as ocorrências.

Os acidentes agudos de edema pulmonar parecem estar sempre relacionados com a hipertensão.

III — Encefalopatia hipertensiva

Cabe a Volhard o mérito de ter pela primeira vez separado a encefalopatia hipertensiva dos sintomas da urémia, com a qual era confundida e designou-se com o termo de «pseudo-urémia eclâmptica».

Trata-se ao fim e ao cabo dum quadro de hipertensão intracraneana de curso agudo, com cefaleias, bradicardia, vómito de origem central, convulsões e por vezes amaurose.

O substracto anatómico deste quadro é um pronunciado edema do cérebro, que Volhard considerou como uma das provas de hipermeabilidade capilar generalizada.

Esta complicação não é exclusiva do sindroma nefrítico, aparecendo em diferentes tipos de evolução de várias nefropatias, mas sempre relacionado com a hipertensão diastólica.

Comparação de dados hemodinâmicos entre a glomerulonefrite e a insuficiência cardíaca (Davis)

	P. Ven.	P. A. D.	P. D. Vent.	Débito	Volémia	Dif. A-V.	T. Circ.	Hemato	F. F. g.
Insuficiência Congestiva	+	+	+	—	+	+	+	+	+
Insuficiência hiperquinética	+	+	+	+	+	+ 0	—	0 + —	+
Sindroma nefrítico	+	+	+	+	+	— 0	—	—	—

P. Ven. = pressão venosa — P. A. D. = pressão auricular direita.

P. D. Vent. = pressão diastólica do vent. direito — F. F. g. — Fracção filtrada glomerular.

Desde os estudos sobre a hemodinâmica cerebral de Ketty e Smith que existe quase unanimidade sobre a patogenia da encefalopatia hipertensiva.

Tudo indica que os vasos cerebrais não comparticipam na vasoconstrição generalizada da hipertensão arterial, antes tendendo a sofrer passivamente das influências dela.

Um mecanismo regulador, com sede provável no polígono de Willis, ajusta o seu calibre às variações da tensão sistémica, de molde a manter a pressão e o débito cerebrais tanto quanto possível invariáveis.

As experiências de Ketty e Smith, bem como as de Deny Brown parecem demonstrar que esse mecanismo não é instantâneo, o que o torna insuficiente para anular as variações mais bruscas e intensas.

É à falência dele que se atribui hoje a cefaleia e a encefalopatia da hipertensão, através dum despropositado aumento de débito e de pressão hidrostática nos vasos cerebrais, conduzindo a uma transudação exagerada e ao edema do encéfalo.

Os resultados brilhantes da terapêutica hipotensora falam a favor deste conceito.

A encefalopatia hipertensiva do sindroma nefrítico é hoje muito mais rara, graças à restrição de sódio imposta como base terapêutica e ao controle da tensão arterial.

Quase que só nos aparece naqueles casos em uma glomerulopatia evoluciona com um sindroma nefrítico sub-clínico e em que o doente, sem tratamento, continua a ingerir sal.

São os doentes em que a aparição trágica duma situação de hipertensão intracraneana conduz a um internamento de urgência, as mais das vezes num Serviço de Neurologia.

Em boa verdade dizemos que os casos de encefalopatia hipertensiva que ùltimamente temos visto foram diagnosticados em primeira mão pelo neurologista.

SINDROMA NEFRÓTICO

Arsénio Cordeiro *

CONCEITO E INTRODUÇÃO

No consenso actual «sindroma nefrótico» exprime a existência duma proteinúria grave, conduzindo a hipoproteinémia, hiperlipémia e edemas.

Trata-se de mais um exemplo da consagração pelo uso dum termo infeliz, derivado em linha recta de outro ainda mais desafortunado: nefrose.

Segundo Oliver, este último termo abstruso e em via de extinção, foi criado por Friedrich Müller como antítese sónica de «nefrite», para exprimir um quadro clínico diferente deste último, apesar de, na sua época, o sufixo «ose» exprimir habitualmente acumulação. Assim: lipidose, acumulação de lipidos; carcinomatose, acumulação de tumores. Nefrose seria absurdamente: acumulação de rins.

A aberração neonatal do termo fez-se sentir até aos nossos dias.

Poucos, na vastidão da terminologia médica têm sido origem de maiores confusões e controvérsia.

Na realidade, o conceito de «sindroma nefrótico» tal como o definimos, corresponde bem a uma realidade clínica, bem melhor designada, como propõe Wardener de «hipoproteinémia proteinúrica», e aparece-nos quer isolado, quer intercalado no decurso duma nefropatia crónica, com evoluções e prognósticos variáveis mostrando bem tratar-se dum sindroma e não duma entidade nosológica.

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina do Porto.

Bright tinha observado que alguns nefropatas se apresentavam em anasarca, com grandes proteinúrias e hiperlipémia e que na autópsia se encontravam rins aumentados de volume e de cor muito clara.

Porém, bem depressa se verificou que outros, portadores do mesmo sindroma tinham rins granulosos e duros, por vezes mesmo retraídos.

A variedade de achados corria a parelhas com a diversidade de evoluções. Impressionados com o facto da maioria dos enfermos, que não sucumbia na fase edematosa, acabar em urémia e com hipertensão, os clínicos habituaram-se a considerar o sindroma nefrótico como uma simples fase da glomerulonefrite crónica. Os pediatras, pelo seu lado, vendo que a completa remissão era a regra nos seus doentes, achavam que se trataria de outra doença e chamavam-lhe «nefrose».

A situação mais ainda se complicava com as achegas dos anatomopatologistas. Vendo, com os seus métodos primitivos, uma morfologia estática aparentemente tubular pura (glomérulos sem alteração e células tubulares recheadas de inclusões de lipidos e gotas hialinas) criaram o conceito de «doença degenerativa tubular» em oposição à nefrite «doença inflamatória glomerular», atribuindo à proteinúria uma origem tubular.

Foram Loelhein e Schlayer, ambos em 1918 que primeiro insistiram na origem glomerular da proteinúria, logo secundados por Addis e por Bell.

Com o advento da teoria da filtração-reabsorção a origem da proteinúria no aumento da permeabilidade glomerular ficou bem assente, explicando-se as inclusões tubulares como prova da reabsorção de elementos anormais no filtrado. Volhard nos seus últimos escritos também aderiu a este conceito. Mas quando se ia esclarecendo o horizonte por este lado surgiu uma teoria, a que nos atrevemos a chamar delirante, tendo por principais defensores Wurman e Wunderlich e Apitz, filiando a proteinúria na existência no sangue destes doentes, de protínas anormais, que pelo facto de o serem, filtravam anormalmente pelos glomérulos.

A suposta existência destas substâncias, para as quais se usou o termo incoerente de «paraproteínas» (ainda mais infeliz que o de nefrose) levava ao conceito de doença geral do metabolismo aplicado à «nefrose».

Os estudos que conduziram a um melhor conhecimento e identificação das proteínas plasmáticas, bem como uma soma importante de trabalhos clínicos e experimentais sobre o sindroma que nos ocupa, arrumaram felizmente este ponto, ao mesmo tempo que melhores mé-

todos de observação (cortes finos, colorações especiais, microscopia electrónica) trouxeram ao patologista possibilidades inestimáveis.

Mas foi principalmente a biópsia renal e as correlações entre a estrutura glomerular e os resultado dos estudos funcionais que vieram contribuir com mais elementos para uma melhor compreensão do dito sindroma nefrótico, que, ao fim e ao cabo é sem dúvida uma entidade clínica e fisiopatológica bem definida, sofrendo duma designação infeliz.

ETIOLOGIA

Se bem que com fundo patogénico comum, o sindroma nefrótico pode ser originado por factores etiológicos extremamente variados, alguns deles com expressões morfológicas diferentes, sem falar dos casos de etiologia completamente desconhecida.

Assim, além das formas idiopáticas, sobretudo conhecidas dos pediatras, e que podem talvez constituir uma entidade nosológica, tem-se encontrado o sindroma em: glomerulonefrite crónica ou subaguda, amiloidose, diabetes, pielonefrite, lupus eritmatoso agudo disseminado, panarterite nodosa, púrpura anafilactoide, trombose da veia renal, sífilis, sezonismo, intoxicações (mercúrio, tridiona, veneno de abelha, toxicos vegetais) e por vezes afectando uma forma congénita, familiar.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Na totalidade dos casos de sindroma nefrótico, o patologista encontra, em maior ou menor grau, inclusões de gotas hialinas e por vezes de lípidos nas células tubulares.

Estas inclusões traduzem apenas, como vimos, reabsorção das proteínas e lípidos presentes anormalmente no filtrado.

É naturalmente a patologia glomerular a que tem maior interesse nesta situação, mas em muitos pontos as suas correlações com a clínica e mesmo a própria correlação entre as morfologias variadas que se observam, é ainda incompleta e duvidosa.

Pondo de parte os casos de etiologia e morfologia conhecidas e características podemos dizer que em microscopia óptica a maioria dos casos caem numa destas três categorias:

1 — Ausência aparente de lesões glomerulares; (Fig. 1-A)

2 — Espessamento aparente da membrana basal isolado. É a forma descrita por Bell como «glomerulonefrite membranosa»; (Fig. 1-B)

3 — Lesões proliferativas glomerulares, afectando predominante-

mente quer as células endoteliais (forma intracapilar), (Fig. 1-C), quer as epiteliais (forma extracapilar, com formação de crescentes). (Fig. 1-D)

4 — Depósitos de substâncias anormais no glomérulo (amiloide, substância hialina). (Fig. E)

Não existe qualquer relação entre cada uma das formas e a intensidade da proteinúria, mas desde há muito que se conhece uma relação prognóstica, no sentido do terceiro grupo tomar sempre uma evolução para a insuficiência renal, mais ou menos precoce.

A microscopia electrónica veio neste campo trazer elementos de extrema importância e que convém sistematizar.

Lesões epiteliais

A lesão mais frequente, presente na vasta maioria dos casos, qualquer que seja a sua natureza consiste na fusão e desaparição dos pedicélios, tomando a célula epitelial um aspecto de camada contínua, colada à superfície exterior da membrana basal. (Fig. 1-A)

Esta modificação, não detectável em microscopia óptica é a feição mais constante, por vezes a única, que se verifica nos sintomas nefróticos infantis. Piel observou-a na nefropatia experimental pelo soro nefrotóxico, estabelecendo-se precocemente e coincidindo com o início da proteinúria. Nos casos tratados frutìferamente com corticoides esta lesão é inteiramente reversível, ao mesmo tempo que a proteinúria. A lèsão dos podocitos foi inicialmente considerada como a causa desta última, mas recentemente a maior dos autores inclina-se a ver nela apenas uma consequência da filtração anormal.

Este ponto de vista é apoiado pelos trabalhos experimentais de Farquhar e Palade.

Com efeito, empregando saroalbumina marcada com ferritina, os autores puderam demonstrar que na nefropatia experimental do rato, com sindroma nefrótico, a passagem anormal de proteínas através duma membrana basal aparentemente sem alterações precedia a modificação das células epiteliais e a desaparição dos pedicélios.

Esta proteína marcada é ràpidamente englobada na célula epitelial por um processo de pinocitose. Ràpidamente desaparecem os pedicélios e as fendas entre eles, bem como os intervalos entre as células epiteliais. Pensa-se que estas seriam estimuladas pela presença de proteínas no filtrado e reagiriam com o exagero da pinocitose e da digestão das substâncias englobadas. Neste tipo de casos, tanto experimentais como humanos, o exame em microscopia óptica pode não revelar alterações glomerulares.

Noutros casos a própria basal e o endotélio apresentam modificações em microscopia electrónica, coexistindo com a fusão dos pedicélios, muitas vezes responsáveis pelo aspecto designado em microscopia óptica como: «espessamento da membrana basal» e que deu origem à entidade criada por Bell com o nome de glomerulonefrite membranosa.

Estes aspectos assim designados exigem esclarecimento.

Em exames de rotina, com cortes grossos e coloração de hematoxilina-eosina uma parte dos pretensos espessamenos podem ser devidos a alteração das estruturas que intimamente se colam à basal, tanto epitélio como endotélio. É o caso da glomerulopatia gravídica, por exemplo em que o falso espessamento da basal resulta muitas vezes da tumefacção isolada das células endoteliais. Em cortes finos e com colorações especiais no entanto, é possível distinguir o espessamento da basal da tumefacção ou proliferação celular.

Mas quando estes casos, que apresentam o aspecto de glomerulonefrite membranosa são estudados em microscopia electrónica verifica-se que este espessamento pode ser devido a fenómenos de natureza diversa.

Num grupo de casos é de facto a própria basal que está alterada, irregularmente engrossada e menos homogénia, comida da traça, segundo o termo usado por vários.

Noutros o aspecto é dado pela acumulação de proteínas coagulada depositando-se na superfície exterior da basal, englobando restos de pedicélios e fundindo-se aos podocitos. (Fig. 1-B)

Noutros o depósito anormal situa-se entre o endotélio e a basal e a natureza desse depósito pode variar permitindo distinguir a natureza do processo.

Por vezes o aspecto observado (também em glomerulopatias do adulto com sindroma nefrótico), mostra que entre a basal e o endotélio, e entre as células endoteliais, se deposita uma substância hialina, chamada por Farquhar «basal like material», por vezes concomitante com proliferação e tumefacção endotelial. (Fig. 1-C)

Conclui-se portanto que sob o aspecto de espessamento da basal e o rótulo de glomerulonefrite membranosa se encontram não só fases diferentes de um mesmo processo, mas também por certo entidades diversas em que até o mecanismo da proteinúria será muito provàvelmente diferente.

No entanto é bem evidente que em certos sindromas nefróticos, especialmente nos infantis, a alteração primária é sem dúvida localizada

à membrana basal e como diz Earle, provàvelmente a nível molecular, para além do poder de resolução do microscópio electrónico.

A par destes casos, sem lesões glomerulares evidentes em microscopia óptica ou com o aspecto genérico de «glomerulonefrite membranosa», numerosos doentes com sindroma nefrótico especialmente adultos apresentam lesões proliferativas glomerulares.

Como Earle e Jennings acentuam, estas lesões não são uniformemente distribuídas, coexistindo com aspectos do tipo «membanoso». Assim se compreende que em dado momento desta evolução, predominando estas lesões, elas possam dar origem a proteinúrias suficientes para desencadear o sindroma.

Finalmente, a substância depositada é diferente da basal.

É o aspecto da amiloidose, em que a substância anormal, de contestura aparentemente mais laxa do que a basal e de estrutura fibrilhar, frequentemente a substitui sugerindo o mecanismo da hiperpermeabilidade. (Fig. 1-D)

É também o aspecto da hialinose diabética e do lupus eritematoso agudo disseminado, em que a substância em questão, uma gamaglobulina, de natureza imunológica provável, se deposita entre o endotélio e a basal, rompendo esta em vários pontos e passando para a superfície exterior, entre ela e os podocitos.

FISIOPATOLOGIA

Está assente que a proteinúria é a causa primária do sindroma. Embora ainda se evoque um *deficit* na reabsorção proteica nos tubuli, os estudos de *clearance* glomerular de serina, outras proteinas e de solutos de *dextran* calibrados, bem como a eliminação de proteinas marcadas, provam que o defeito reside numa permeabilidade glomerular anormal que provàvelmente não se estabelece sempre pelo mesmo mecanismo.

A feição central do sindroma nefrótico é a depleção proteíca, resultante desta proteinúria. Ampla demonstração existe de que as proteínas eliminadas pela urina são proteínas plasmáticas normais, e exclusivamente as de pequena molécula na proporção de 60 — 70% para albumina e a fracção restante para globulinas, especialmente gamaglobulinas

A hipoproteinémia pode, nalguns casos, ser exagerada por um aumento catabólico e uma síntese insuficiente.

No entanto, nos casos correntes, os estudos de Giblin e Janeway com amino-ácidos marcados parecem demonstrar que o catabolismo

da albumina e gamaglobulinas estão aumentados mantendo-se a síntese normal. Em contrapartida existe um aumento na síntese das β-lipoproteínas sem que a sua dispersão ou catabolismo aumentem. Isto explicaria o perfil electroforético do sindroma nefrótico.

Esta disproteinémia com hipoalbuminémia é a causa da retenção hidro-salina e do edema neste tipo de doentes.

A baixa da pressão coloidosmótica conduz a uma difusão aumentada para o compartimento extravascular, com dois efeitos predominantes.

Em primeiro lugar a diminuição da volémia, pondo em movimento a série de mecanismos que a partir dos receptores de volume vasculares levam à retenção de sódio por intermédio do cortex supra-renal.

Em segundo lugar porque a difusão de líquidos para o próprio interstício renal teria como efeito a compreensão dos vasos medulares e uma alteração nos mecanismos de correntes contrárias, com hiperosmolalidade e aumento de reabsorção de água.

O resultado final será portanto aumento da reabsorção de sódio e secundàriamente aumento da hormona antidiurética com retenção de água.

Segundo Metcof o edema intersticial por um lado, a disproteinémia por outro, conduzem finalmente a uma interferência possível no funcionamento dos enzimas mitocôndriais, com alteração nos mecanismos libertadores de energia, alteração da bomba de sódio e retenção intracelular deste ião acompanhadas de saída de potássio.

Teríamos assim a explicação duma parte das alterações humorais que fazem parte do sindroma nefrótico.

A baixa de albumina condiciona uma baixa no cálcio sanguíneo.

A acção renal dos esteroides, aumentando a reabsorção de sódio, levaria também a uma depleção de potássio.

Finalmente, a perda pelo rim de gamaglobulinas imunológicas levaria à conhecida baixa resistência para as infecções e incapacidade de adquirir imunidade.

Fica por explicar, ao fim e ao cabo, a desde há muito conhecida alteração nos lipidos do sangue.

Fundamentalmente esta alteração é constituída por uma substancial elevação do colesterol, em geral acima de 350 mg % e uma anormal distribuição deste composto pelas lipoproteínas do sangue. Paralelamente estão aumentados os trigliceridos e os fosfolipidos.

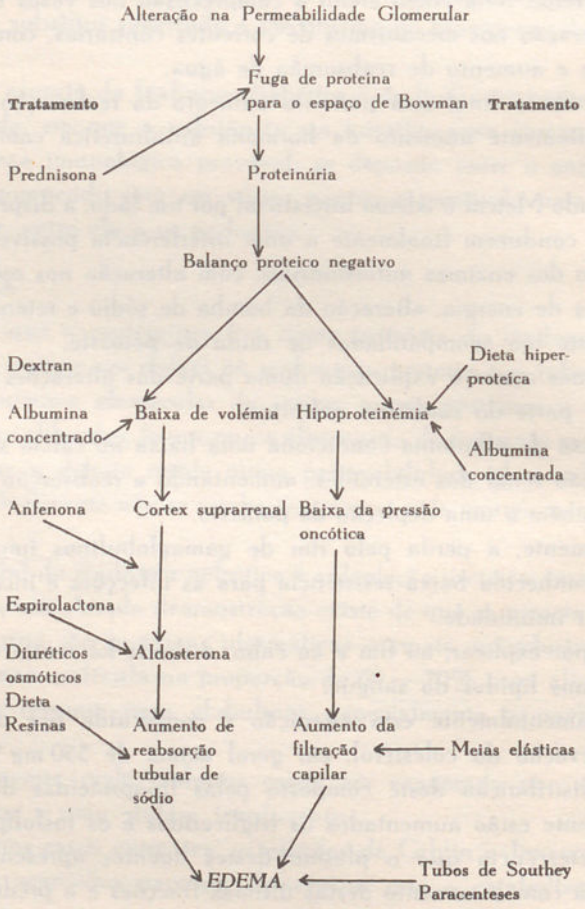
A lactescência que o plasma destes doentes apresenta parece relacionada com o aumento destas últimas fracções e o predomínio de

moléculas lipídicas de baixa densidade (D<1.019). O aumento destas fracções é devido sem dúvida a uma intensificação na síntese hepática das lipoproteínas, como os trabalhos de March demonstraram.

A anomalia de dispersão e o predomínio de lipidos de baixa densidade poderia, segundo alguns, ter relação com a hipoalbuminémia e a génese do «factor de clarificação» plasmático. Mas o facto é que os doentes com analbuminémia congénita não apresentam necessàriamente estas alterações dos lípidos.

Resumindo a patogenia do sindroma nefrótico apresentamos como perfeita síntese das ideias actuais o esquema de Wardener, em que a par dos mecanismos determinantes se apontam os mais importantes meios de terapêutica sintomática.

ESQUEMA DE WARDENER



Apenas três reparos há a fazer a propósito deste esquema.

Em primeiro lugar, não está inteiramente provado que o factor que intervém na reabsorção de sódio seja a aldosterona.

A injecção deste esteroide em animais não provoca edemas e uma parte dos casos clínicos de sindroma de Cohn, evoluciona sem eles. Da mesma forma, a administração de aldosterona a doentes nefróticos não alterou consideràvelmente a diurese e retenção salina.

Porém recentemente Das Gupta demonstrou que a aldosterona é a responsável pelos edemas no rato nefrótico.

Segundo este autor, o cortex do rato nefrótico produz quantidades muito elevadas de aldosterona.

Se nos ratos nefróticos adrenalectomizados se injectar uma quantidade de aldoesterona correspondente a um cortex normal não se desenvolvem edemas, mas se a dose for a correspondente à segregada pelo animal nefrótico, os edemas reaparecem.

No entanto a dúvida persiste e sendo seguro tratar-se dum esteroide muitos duvidam que o responsável pela reabsorção de sódio no sindroma nefrótico seja a aldosterona, apesar dos resultados terapêuticos conseguidos com os seus inibidores, como a espirolactona.

Outro reparo importante é referente ao emprego terapêutico dos concentrados de albumina e dos solutos de dextran.

Como a falha, no sindroma que nos ocupa, reside na permeabilidade glomerular anormal, o restauro mais ou menos brusco da volémia traz consigo um aumento do débito renal e da filtração glomerular sem que a permeabilidade diminua e dá apenas como resultado, uma diurese efémera à custa duma proteinúria muito mais elevada.

Finalmente, não está provado que as dietas hiperproteicas aumentam a síntese da albumina e em certos doentes, podem representar uma sobrecarga azotada inconveniente.

Mas na fase actual em que os conhecimentos da patogenia do sindroma estão bastante avançados, a etiopatogenia das múltiplas doenças que o originam está longe de estar vislumbrada sequer, o que explica que a maioria das medidas terapêuticas seja puramente sintomática.

QUADRO CLÍNICO

O modo de início, curso e duração do sindroma nefrótico depende fundamentalmente da sua etiologia, renal primária em mais de 60 % dos casos. Na criança ele aparece frequentemente como doença iso-

lada, de início insidioso e curso sub-agudo, curando espontâneamente ou com o auxílio de esteroides em elevada proporção.

A biópsia renal mostra nestes casos invariàvelmente os aspectos designados como «lesões glomerulares mínimas» ou «glomerulonefrite membranosa» pouco evoluída.

No adulto infelizmente, cerca de 50 a 70 % dos casos correspondem a uma fase de evolução duma glomerulonefrite em que o componente proliferativo vem a dominar tarde ou cedo, podendo no entanto o sindroma apresentar-se como primeira manifestação da doença ou seguir-se a um sindroma nefrítico.

Das causas gerais capazes de conduzirem ao sindroma nefrótico afigura-se-nos que no nosso meio as que representam maior frequência são: a amiloidose, o lupus eritematoso agudo disseminado e a diabetes.

Qualquer que seja a causa, o sindroma apresenta uma sintomatologia relativamente uniforme e característica, em que domina o edema.

Usualmente a instalação é gradual, iniciando-se por um edema palpebral matinal e um edema maleolar vesperal. A pouco e pouco vai aumentando, atingindo as partes declives, edema mole, marcando bem a pressão digital, coberto por uma pele pálida que se vai tornando delgada e seca, extremamente frágil, acompanhada de atrofia das faneras.

O doente toma um ar apático e com o cabelo raro e seco, o aspecto toucinhento e por vezes a rouquidão por edema da laringe, não raro é tomado, aos primeiros contactos como um hipotiroideu. De resto, por vezes o metabolismo basal destes doentes está abaixado, em parte por artefacto, por o edema aumentar o peso e a superfície do corpo, falseando os cálculos.

De resto, nalguns casos o iodo proteíco está baixo, provàvelmente por fuga renal. Mas todos os estudos do metabolismo do I^{131} e da função tiroideia mostram no entanto que, nestes doentes, ela é normal.

À medida que o edema progride podem aparecer transudados que determinam mal estar e sintomas compressivos; hidrotorax, hidropericárdio e ascite, completando o quadro duma anasarca extremamente penosa.

A urina é escassa e contém elevadas quantidades de proteínas, sempre mais de 3 gr./litro, usualmente entre os 5 e 10 gr., nalguns casos chegando a 60 gr. No entanto, mesmo sem terapêutica, as diu-

reses, proteinúrias e grau de edema variam expontâneamente, dando à doença um curso policíclico, altamente desmoralizador para o doente.

O sedimento contém sempre cilindros e frequentemente gotas de lipidos, fàcilmente reconhecíveis com luz polarizada.

Conforme a natureza da doença causadora, outros e variados elementos, especialmente hematias ou leucocitos podem aparecer em quantidades variáveis.

A composição do plasma está caracterìsticamente alterada, apresentando sempre uma queda considerável do teor da seroalbumina, que pode descer abaixo de 1 gr. %. Existe, de resto uma grosseira correlação entre o teor de serina e a aparição do edema, sendo o limite superior daquela à volta de 2,4 gr. %.

A electroforese do soro apresenta em geral um perfil característico, com acentuada baixa das gamaglobulinas e da serina e aumento relativo das α_2 e β.

Exceptuam-se, claro, aqueles casos de lupus ou de amiloidose, em que pode existir uma elevação da fracção das gamaglobulinas, apesar da sua perda urinária.

A hipercolesterolemia é em geral da ordem dos 400-600 mgr. % e estão aumentados paralelamente os triglicéridos e os fosfolípidos.

A filtração glomerular, medida pela *clearance da* creatinina pode estar normal ou diminuída, conforme a doença básica e a sua fase de evolução.

Esta última, sempre lenta, é extremamente variável se bem que no adulto ela conduza à insuficiência renal crónica na maioria dos casos, por vezes após um período de acalmia variável, que pode durar dezenas de anos, e precedida ou não de hipertensão.

Nas crianças, a cura é frequente, especialmente com a intervenção de corticoides.

De qualquer modo, como se disse, o curso é arrastado, pontuado por vezes de complicações, que na grande maioria são devidas à hipogamaglobulinémia e a baixa resistência para as infecções.

Por isso, antes da introdução dos antibióticos a forma mais frequente de terminação do sindroma nefrótico era uma infecção por piogénios: erisipela, fleimão, empiema ou peritonite purulenta.

A peritonite a pneumococos era na Alemanha tão frequente que se chegou a atribuir a etiologia do quadro a que então se chamava «nefrose lipoide» a uma infecção por este agente.

Hoje estas complicações são muito mais raras, mantendo apenas a mesma frequência que outrora as xantomatoses cutâneas, devidas à hipercolesterolémia, e a anemia que estes doentes apresentam e que tem sido atribuída diversamente por vários autores ao depauperamento, à perda renal de siderofilina e à carência do princípio eritropoiético do rim.

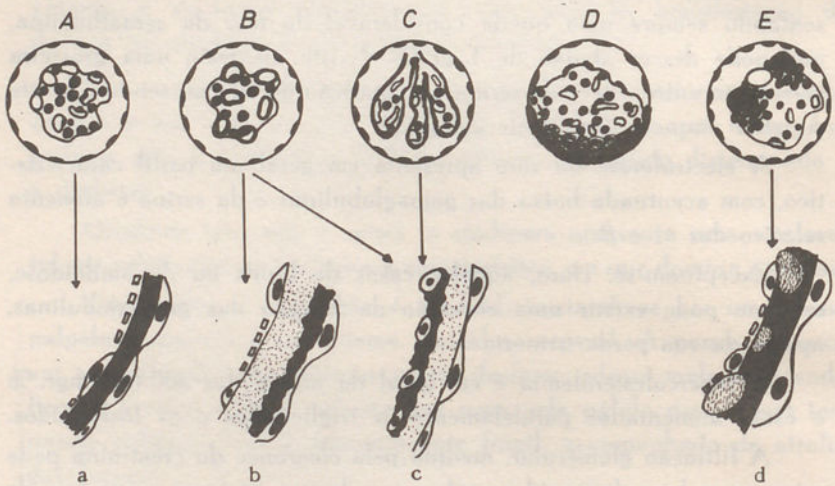


FIG. N.º 1

SINDROMAS TUBULARES

Por

*Carlos Manso**

Quando se analiza a estrutura dos tubos renais verifica-se que estes são compostos por células extremamente diversas, muito simples nalguns pontos e altamente complexas noutros.

Este facto faz-nos imediatamente pensar que as funções a desempenhar devem ser variáveis, sendo de esperar funções delicadas e variadas nos pontos do tubo renal de estrutura mais complicada e pelo contrário funções mais simples e em menor número naqueles pontos do tubo aonde a estrutura celular é mais simples.

Recapitulemos sumàriamente a constituição dos diversos segmentos em que se pode dividir o tubo renal (Fig. n.º 1).

a) — *Tubo contornado proximal*: é a continuação do folheto interno da cápsula de Bowman.

As células escamosas desta transformam-se progressivamente em células altamente complicadas e densas.

Na sua face externa, elas estão em contacto com a membrana basal, contínua ao longo de todo o nefron.

Na sua face interna, existem numerosos prolongamentos, os microvilos que ocupam o lume tubular, e invaginações.

---

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

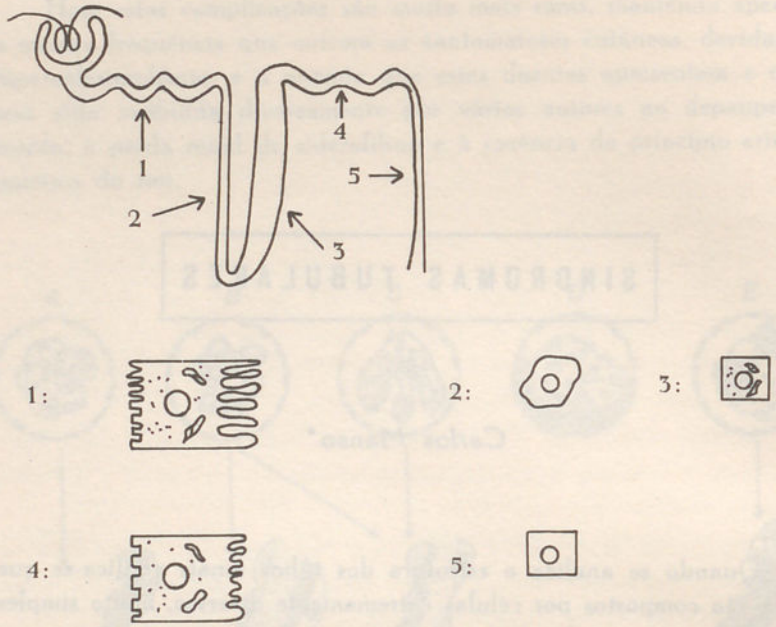


Fig. 1

Os microvilos parecem estar ocupados na fosforilação da glucose, necessária para a sua reabsorção e as invaginações servem para a reabsorção de variadas substâncias.

Nesta célula existem numerosas mitocôndrias que estão encarregadas de produzir energia necessária para os processos activos de reabsorção que se passam a este nível, e, segundo pensam alguns autores, as mitocôndrias são por sua vez fabricadas no aparelho de Golgi, também evidente nestas células.

A meio da célula encontra-se o núcleo e a parte externa da célula tem uma estrutura lamelada que serve para aumentar a superfície de contacto com os capilares, permitindo assim mais fàcilmente a passagem de substâncias para estes.

A administração de clara de ovo em excesso origina uma alteração curiosa na estrutura destas células: à medida que a clara de ovo é reabsorvida as mitocôndrias incham e perdem a sua estrutura altamente organizada, ao mesmo tempo que baixa a reabsorção de sódio e água.

Parece pois que as células perderam a capacidade de produzir energia suficiente para a realização do trabalho osmótico de retirar o sódio do filtrado glomerular.

b) — *Ramo descendente da ansa de Henle:* é constituído por células escamosas, interdigitando entre si e permitindo que o líquido existente no lume tubular tenha passagem livre para a parede capilar.

c) — *Ramo ascendente da ansa de Henle:* é constituído por células cuboides de citoplasma claro e com abundantes mitocôndrias e com vesículas na parte apical da célula. Nesta parte produz-se NH_3 e excreta-se sódio para o tecido intersticial medular.

d) — *Tubo contornado distal:* as células voltam a ter uma maior complexidade estrutural, são mais colunares, o seu citoplasma é mais denso e o número de mitocôndrias aumenta.

O lume tubular é mais largo que no tubo proximal.

O terço da célula do lado do lume tem um aspecto vacuolar que se assemelha ao aspecto das invaginações do tubo proximal.

Na parte central está o núcleo e na parte distal a organização é também lamelar, tal como no tubo proximal.

É nesta parte do tubo que se dá a reabsorção final da água e Na^+, reconcentrando a urina e se produz a acidificação da urina com excreção activa de H^+ e síntese de amoníaco.

e) — *Tubo colector:* este tem um lume mais largo e enquanto na sua parte inicial ainda aparecem algumas células densas e altamente organizadas, elas vão rareando e dando pregressivamente lugar a células mais claras e mais simples.

Da análise sumária que acabamos de fazer podemos concluir que é de esperar funções complexas ao nível dos tubos contornados proximal e distal e pelo contrário funções simples de natureza passiva, isto é, não requerendo energia, na ansa de Henle, especialmente no seu ramo descendente, e no tubo colector.

PROCESSOS QUE SE PASSAM NO TUBO PROXIMAL

O tubo proximal reabsorve 80 % dos sólidos e da água do filtrado glomerular.

Os sólidos são reabsorvidos em proporções desiguais, havendo reabsorção completa de proteínas, aminoácidos e glucose, reabsorção parcial de ClNa e mínima de ureia e creatina.

No tubo proximal, o líquido tubular é sempre isotónico com o sangue arterial. Isto resulta do facto de a reabsorção activa de sólidos ser acompanhada de reabsorção passiva de água em quantidade suficiente.

Analizaremos sucessivamente os mecanismos da reabsorção tubular de sódio, de glucose e de amino ácidos.

Reabsorção de sódio

O sódio é reabsorvido em grande parte no tubo proximal duma forma activa e o restante é reabsorvido no tubo distal.

No tubo proximal, o mecanismo de reabsorção de sódio (a chamada bomba de sódio) é ainda em parte desconhecido, embora haja evidência de que ele necessita duma fonte de energia, que permita o seu transporte desde o interior do tubo e através da célula para os capilares.

A energia necessária para o mecanismo de transporte é de origem química e é libertada pela cisão de uma ligação fosfato de alta energia quando a adenosina trifosfato é decomposta

$$ATP \rightarrow ADP + Pi + \text{energia}$$

O primeiro problema que se nos apresenta é o de saber qual o mecanismo que na célula renal preside à formação de ATP.

Com efeito este composto de alta energia pode ser fabricado na glicólise anaeróbia ou ao nível do ciclo de Krebs.

Estudos feitos sobre o consumo de oxigénio ao longo das diversas partes do nefron levaram a concluir que nas partes em que se dá a reabsorção de sódio possivelmente a formação de ATP é independente do consumo de oxigénio e portanto dependente da glicólise.

Apresentamos seguidamente uma das teorias que têm sido propostas recentemente, tendendo a explicar o mecanismo da bomba de sódio.

FIG. N.º 2

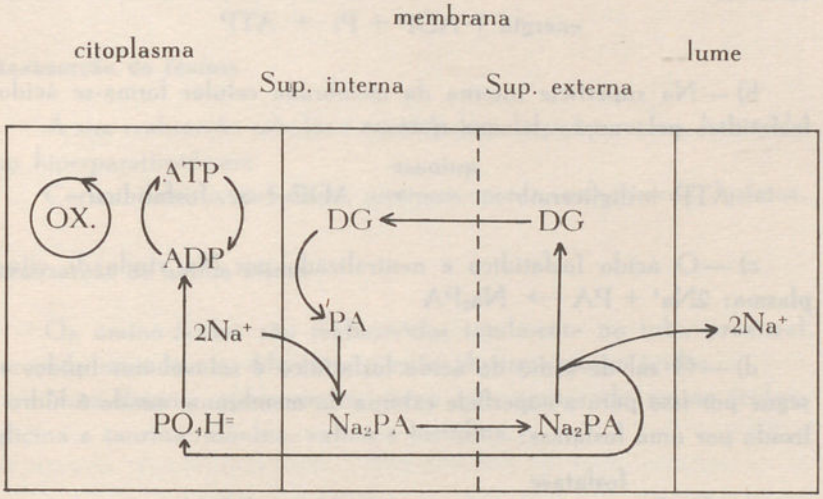
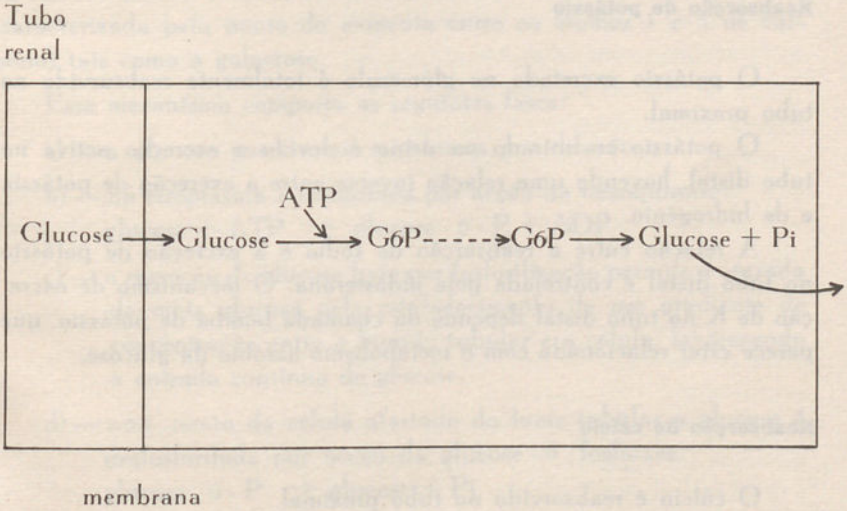


FIG. N.º 3



a) — No citoplasma, um mecanismo de oxidação ou glicólise origina fosfatos de alta energia, a partir de fosfato inorgânico e adenosina difosfato:

$$\text{energia} + ADP + Pi \rightarrow ATP$$

b) — Na superfície interna da membrana celular forma-se ácido fosfatídico pela acção de uma quinase

$$ATP + \text{diglicerato} \xrightarrow{\text{quinase}} ADP + \text{ac. fosfatídico}$$

c) — O ácido fosfatídico é neutralizado por Na vindo do citoplasma: $2Na^{+} + PA \rightarrow Na_2PA$

d) — O sal de sódio do ácido fosfatídico é solúvel nos lípidos e segue por isso para a superfície externa da membrana, aonde é hidrolizado por uma fosfatase:

$$Na_2PA \xrightarrow{\text{fosfatase}} \text{diglicerato} + 2Na^{+} + PO_4H^{=}$$

Desta forma o gasto de uma molécula de fosfato de alta energia origina a saída de dois átomos de sódio.

Reabsorção de potássio

O potássio excretado no glómerulo é totalmente reabsorvido no tubo proximal.

O potássio encontrado na urina é devido a excreção activa no tubo distal, havendo uma relação inversa entre a excreção de potássio e de hidrogénio.

A relação entre a reabsorção de sódio e a excreção de potássio no tubo distal é controlada pela aldosterona. O mecanismo de excreção de K no tubo distal depende da chamada bomba de potássio, que parece estar relacionada com o metabolismo aeróbio da glucose.

Reabsorção de cálcio

O cálcio é reabsorvido no tubo proximal.

Em situações em que haja incapacidade de concentrar e acidificar a urina produz-se hipercalciúria.

Esta pode aparecer não só em certas disfunções tubulares, como ainda no hiperparatiroidismo, por mobilização de cálcio a partir do osso e ainda em situações de acidose.

Reabsorção de fosfato

A sua reabsorção tubular é controlada pela paratormona, baixando no hiperparatiroidismo.

Certos defeitos tubulares originam perda urinária de fosfatos.

Reabsorção de amino-ácidos

Os amino-ácidos são reabsorvidos totalmente no tubo proximal havendo mecanismos diferentes para os diversos amino-ácidos.

Normalmente aparecem na urina três grupos de amino-ácidos: glicina e taurina, alanina, valina e histidina.

Reabsorção da glucose

A glucose é completamente reabsorvida no tubo proximal por um processo activo.

O seu mecanismo de transporte é bastante bem conhecido e parece ser comum a todos os açucares que têm a estrutura D-piranose (caracterizada pela ponte de oxigénio entre os átomos 1 e 5 de carbono) tais como a galactose.

Esse mecanismo comporta as seguintes fases:

a) — a glucose penetra na membrana por difusão

b) — no citoplasma é fosforilada por acção da hexoquinase:
glucose + ATP → glucose - 6 - P + ADP

c) — a remoção de glucose livre por fosforilização permite a entrada de mais glucose pelo estabelecimento de um gradiente de concentração entre o líquido tubular e a célula, favorecendo a entrada contínua de glucose.

d) — num ponto da célula afastado do lume tubular a glucose é desfosforilada por acção da glucose - 6 - fosfatase:
glucose - 6 - P → glucose + Pi

e) — a glucose livre difunde passivamente para o líquido intersticial.

Experimentalmente consegue-se obter glicosúria administrando florizina ao animal de experiência. Desconhece-se porém o mecanismo de acção da florizina, admitindo-se que ela diminua a permeabilidade da membrana para a glucose, ou então que iniba a fosforilação da glucose, por inibição da formação de ATP ou ainda que iniba a fosfatase da glucose - 6 - fosfato.

DEFEITOS TUBULARES SIMPLES NO TUBO PROXIMAL

Glicosúria renal

Clìnicamente caracterizada pela aparição de glicosúria na presença de glicémias normais é uma situação benigna, transmitida hereditàriamente como dominante autosómico. Não existem sintomas característicos.

Parece ser causada por um defeito na reabsorção de glucose no tubo proximal.

A reabsorção de outras substâncias, fosfatos, amino-ácidos, etc. não está alterada.

A relação entre a capacidade máxima de reabsorção de glucose e o filtrado glomerular é cerca de metade do normal.

O diagnóstico faz-se na presença de glicosúria que não diminue pela administração de insulina. A glicémia e curva de glicémia são caracterìsticamente normais.

Hipofosfatémia renal

Trata-se de um defeito enzimático hereditário dominante, ligado ao sexo e caracterizado pela incapacidade de reabsorver fosfato no tubo proximal, mesmo na presença de administração adequada de vitamina D.

A perda de fosfatos mantém-se mesmo na presença de um baixo nível plasmático, e é acompanhada por deficiente absorção de cálcio no intestino.

Os seus principais sintomas são: raquitismo flórido, resistente à vitamina D, nanismo, deformação do esqueleto, dores nos ossos, osteomalácia e fraqueza muscular.

O diagnóstico baseia-se na baixa concentração de fosfatos no soro e na resistência do raquitismo à vitamina D.

Xantinúria

Esta doença é caracterizada pela presença concomitante de dois defeitos enzimáticos:

1) — ausência de xantina-oxidase no fígado, bloqueando a natural conversão de xantina em ácido úrico.

2) — defeito tubular proximal na remoção da xantina.

Excepto pela possível aparição de cálculos de xantina, a doença é assintomática.

Amino-acidúrias

I — *Cistinúria*

Trata-se de uma anomalia do tubo proximal, caracterizada pela incapacidade de reabsorver quatro amino-ácidos que provàvelmente depende do mesmo mecanismo de reabsorção: cistina, ornitina, lisina e arginina. Estes quatro amino-ácidos têm a característica comum de serem dibásicos.

O defeito é transmitido hereditàriamente como autossómico recessivo.

Nos casos moderados deste defeito apenas dois amino-ácidos são excretados, cistina e lisina. Estes casos são assintomáticos.

Nos casos mais graves os quatro amino-ácidos são perdidos para a urina e a doença é acompanhada da formação de cálculos de cistina.

Estes factos levaram a pensar num mecanismo preferencial ao nível do tubo renal que, quando o mecanismo de reabsorção é deficiente, parece absorver de preferência ornitina e arginina.

O defeito tubular pode-se pôr em evidência estudando a *clearance* de cistina que é trinta vezes maior que o normal, aproximando-se da filtração glomerular.

II — *Outros defeitos na excreção de amino-ácidos*

Foram descritos defeitos na reabsorção de glicina, ac. β-amino-isobutirico e na doença de Hartnup.

Esta é caracterizada pela excreção de diversos amino ácidos, estando a prolinúria caracterìsticamente normal. Parece que o defeito fundamental reside no metabolismo do triptofano, e dele resulta a intoxicação do organismo por indois, originando disfunção renal, ataxia cerebelar e um sindroma cutâneo semelhante à pelagra.

PROCESSOS QUE SE PASSAM NA ANSA DE HENLE E TUBO COLECTOR

Conforme já mencionámos as funções do ramo descendente da ansa de Henle são puramente passivas e relacionadas com o mecanismo de contra corrente, já anteriormente descrito.

No ramo ascendente, com células mais diferenciadas, começa a funcionar o mecanismo de excreção de NH_3 que se contiuna no tubo contornado distal, aonde o descreveremos, e, além disso, funciona nesta parte do tubo a bomba de sódio, que tem aqui por objectivo permitir a passagem exclusiva de sódio para o interstício da medula sem ser acompanhada de água, de forma a originar uma alta concentração deste ião nessa zona.

Já descrevemos anteriormente o mecanismo da bomba de sódio.

Vamos agora discutir a acção de uma hormona que parece ter influência sobre esta parte do tubo a HAD.

Hormona autidiurética (HAD)

Esta hormona controla o volume e concentração da urina. O aumento de pressão osmótica do sangue do hipotálamo estimula osmoreceptores que libertam HAD que vai actuar sobre o tubo distal. Aumenta então a reabsorção tubular de água, baixando o volume de urina, que se torna mais concentrada.

O contrário sucede quando baixa a pressão osmotica dos osmoreceptores.

O ramo ascendente da ansa de Henle reabsorve sódio activamente do lume para o interstício. A sua membrana é impermeável à água.

Sob a influência de HAD o líquido do tubo distal que inicialmente é hipotónico torna-se isotónico e só no tubo colector se torna hipertónico.

A HAD possìvelmente actua no mecanismo de concentração. tornando permeáveis à água as membranas que prèviamente não o eram.

Não há pois secreção activa de água.

Diabetes insípida nefrogénea

É uma doença hereditária, recessiva, ligada ao sexo, e que afecta exclusivamente o sexo masculino. Entretanto é curioso que nas mães portadoras do gene foi notado queixarem-se de excesso de sede, o que pode fazer pensar numa forma subclínica da doença.

A sua característica fundamental reside na incapacidade de reabsorver água no tubo e de responder à hormona antidiurética endógena ou exógena.

As crianças afectadas estão subdesenvolvidas, têm poliúria, que origina desidratação e febre, que por vezes passa sem explicação.

Sede intensa, vómitos, obstipação.

No tempo quente há o perigo de morte devido à desidratação.

O atraso mental parece devido à hiperosmolaridade; o atraso no crescimento pode estar relacionado com alterações metabólicas devidas ao execesso de electrólitos no sangue.

O diagnóstico é baseado na incapacidade de concentrar após injecção de Pitressina.

A glicosúria, albuminúria e a acidúria estão ausentes; a resposta renal à sobrecarga ácida e o mecanismo de conservação de Na são normais.

Os Tm de glucose e PAH são também normais.

Um estudo por microdissecção dum doente não revelou qualquer anomalia na ansa de Henle ou no tubo distal.

PROCESSOS QUE SE PASSAM NO TUBO DISTAL

A principal função do tubo distal está na excreção de hidrogénio, realizada através de processos activos a que alguns autores dão o nome de bomba de hidrogénio e que permite ao tubo distal excretar este ião mesmo quando a sua concentração no líquido tubular ultrapassa a concentração intracelular.

O pH do plasma, isto é a sua concentração em iões hidrogénio, é extremamente constante à volta de 7,4 e é mantido à custa de tampões, dos quais o mais importante é o sistema $B.HCO^3/H.HCO_3$, sendo o nível de ácido carbónico regulado pela excreção de CO_2 através dos pulmões e o nível de bicarbonato regulado pela excreção de bicarbonato na urina.

Um indivíduo normal produz por dia a partir dos alimentos 50 a 70 miliequivalentes de H^+, que terão de ser eliminados a fim de evitar variação do pH do organismo.

Analisemos em primeiro lugar quais as origens do H^+ a partir do metabolismo:

1.º — catabolismo incompleto de glucidos e gorduras
ex: glucose $\rightarrow$ 2 ac. láctico + $2H^+$

2.º — oxidação de amino-ácidos sulfurados
ex: cistina + 4 O_2 $\rightarrow$ ureia + $5CO_2$ + $2H_2O$ + + $2SO^{=}_4$ + 4H

3.º — oxidação e hidrolise de resíduos fosfoproteícos
ex: monoester. ortofosfato + H_2O + $\frac{1}{2}O_2$ $\rightarrow$ ureia + CO_2 + H_2O + $HPO^{=}_4$ + $2H^+$

O hidrogénio produzido sob a forma de ácidos fortes, sulfúrico, ácidos orgânicos, etc. reage com o bicarbonato, fosfato e proteínas originando um sal neutro e um ácido fraco ex.: $H^+ A^- + B^+ HCO^-_3 \rightarrow B^+A^- + H. HCO_3$.

A constante de dissociação deste ácido é muito pequena de onde resulta que a concentração de H^+ ser pouco influenciada.

Uma vez tamponado o H^+ é excretado pelo rim por três mecanismos diferentes:

1.º — sob a forma de fosfato ácido, filtrado no glomérulo e excretado como tal. A sua quantidade é insignificante.

2.º — o que chega ao rim sob a forma de ácido carbónico é excretado após troca iónica com fosfatos dibásicos: 2 H. HCO_3 + 2 B^+ B^+. HPO_4 $\rightarrow$ $2BHCO_3$ + $_2B$ + H. HPO_4.

3.º — ou fornecido ao amoníaco produzido na célula tubular: H. HCO_3 + NH_3 + B^+ A $\rightarrow$ B HCO_3 + N H^+_4 A.

A excreção total de H^+ pode ser medida pela soma do H^+ excretado sob a forma de NH^+_4 com o H^+ excretado ligado a ácidos, especialmente fosfato. Esta segunda parcela constitue a chamada acidez titulável, que se mede pela quantidade de alcali a juntar à urina para para que o seu pH iguale o pH do plasma.

Acidose tubular renal

Um conjunto de doenças foi descrito, caracterizado pela falência do tubo renal em produzir uma acidificação suficiente da urina.

Temos a considerar casos infantis que ocorrem em recém-nascidos e que tendem para melhorar à medida que o indivíduo cresce, o que faz pensar no aparecimento tardio de um enzima, possìvelmente a anidrase carbónica, ou de ciclo-tricarboxílico, necessário para o fornecimento de energia utilizada na excreção activa de H^+.

Noutros casos, pelo contrário o defeito é hereditário, provàvelmente autossómico dominante.

Finalmente em certos casos de infecção ascendente (pielonefrite), pode esta ser a responsável pela alteração celular, origem da incapacidade da célula cumprir normalmente a sua função metabólica.

Defeitos tubulares múltiplos

I — *Sindroma de Fanconi*

Trata-se de um defeito tubular, caracterizado pela incapacidade de reabsorver glucose, amino-ácidos e fosfatos.

Nalguns casos foi descrita uma lesão estrutural que consiste no extremo encurtamento do tubo proximal que está ligado por um longo e fino pescoço ao glomérulo.

O defeito é hereditário autossómico recessivo. Há uma total ausência de fosfatases no tubo proximal.

Foram descritos dois tipos: infantil e adulto.

O tipo infantil só aparece após os 8 meses de idade, com poliúria, paragem de crescimento, proteinúria, incapacidade de acidificar e concentrar a urina, perda renal de potássio, raquitismo, hepatomegália e hipotonia muscular.

Aparecem depósitos de cistina na córnea.

No tipo adulto são típicas as dores nas costas e ossos longos, com fraturas espontâneas, e osteomalácia. Há glicosúria e aminocidúria.

Sindroma de Lignac (cistinose)

É um defeito autossómico recessivo, caracterizado pela deposição de cistina em vários tecidos e por aminoacidúria maciça de quase todos os amino ácidos.

Admite-se que o defeito tubular seja secundário aos depósitos de cistina.

Deficiência tubular de hipopotassémia

A hipocaliemia caracteriza-se por acidose intracelular com alcalose extracelular, resultante da passagem de H^+ para dentro da célula, ao mesmo tempo que há reabsorção excessiva de CO_3H, que se se eleva no plasma.

Deficiência tubular por metais pesados

Aparece em operários que trabalham com Pb, U, Hg, Cd; é semelhante ao sindroma de Fanconi, mas é reversível desde que se remova a causa.

Doença de Wilson

No rim há um quadro do tipo Fanconi, levando por vezes à osteomalácia.

Mieloma múltiplo

Também pode ter um quadro semelhante ao Fanconi.

Sindroma de Lowe

É um defeito recessivo ligado ao sexo, caracterizado pelo aparecimento de catarata, deficiência mental e amino-acidúria.

Nefrites com perda de Na^+ ou K^+

Não foi até agora descrito um defeito tubular caracterizado pela falência selectiva da reabsorção de sódio.

Contudo, em certos doentes com disfunção renal avançada, pode haver falência secundária dos mecanismos de reabsorção de sódio com a subsequente depleção do organismo.

A doença de Addison é habitualmente acompanhada de perda excessiva de sódio mas neste caso o defeito reside na suprarrenal.

A chamada nefrite com perda de potássio parece ser resultado de hiperaldosteronismo, resultante de tumores suprarrenais.

É porém provável que exista um defeito tubular caracterizado pela perda excessiva de potássio.

Na acidose tubular renal e no sindroma de Fanconi, com defeitos tubulares múltiplos também há excessiva perda de potássio.

GLOMERULONEFRITES DIFUSAS

Arsénio Cordeiro *

Privados como estamos dum conceito etiológico ou etiopatogénico para a sistematização das doenças glomerulares designadas tradicionalmente por este termo não é de surpreender que a maior parte das classificações tenham tentado basear-se em aspectos morfológicos.

Este método pode dar satisfação a um morfologista puro, limitado estrictamente a uma noção descritiva, mas a sua utilidade para o clínico será pràticamente nula se não existir uma estreita correlação entre o aspecto morfológico e a manifestação clínica, a evolução e o prognóstico de forma a permitir a identificação duma entidade nosológica.

Ora a verdade é que, se nalguns pontos, já se pode definir uma correlação morfológico funcional entre o aspecto do rim e o sindroma clínico, não existe a estreita correspondência entre a doença e as lesões que a acompanham que seria para desejar e que parecia depreender-se dos escritos de há trinta anos.

Decerto que existem entidades clínicas que se apresentam a maioria das vezes com um quadro sintomático típico, ao qual corresponde um aspecto morfológico característico e uma evolução as mais das vezes previsível, mas não existem fronteiras entre estes prototipos, que serviram aos antigos autores para classificações em compartimentos estanques.

---

* Professor Catedrático de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Como exemplos do que afirmamos basta citar o aspecto morfológico designado como glomerulonefrite crónica proliferativa que uma biópsia renal pode encontrar num doente com um sindroma nefrítico agudo, um sindroma nefrótico, uma insuficiência renal ou uma hipertensão grave, ou a variabilidade de achados anatómicos compatíveis com um sindroma nefrótico.

É principalmente a existência destas formas de transição e esta falta de limites precisos que mais tem dificultado o estudo deste grupo de glomerulopatias, não nos permitindo separar com exactidão o que podem ser formas diversas ou estadios diferentes duma mesma afecção ou, pelo contrário, enfermidades estruturalmente diferentes.

Para os partidários do primeiro ponto de vista (Addis) a doença teria sempre um início agudo, glomerulonefrite, quer aparente quer sub-clínica, e evolucionaria para cura ou para a cronicidade, com diversos sindromas clínicos, variáveis graus de gravidade e rapidez, sem que se conheçam as determinantes destas variações.

Para outros (Wilson, Ellis) pelo contrário teríamos deante de nós mais do que uma doença, variando entre eles os critérios de tentativa de separação.

Não há porém dúvidas que deste *mare magnum* de opiniões ressalta uma certa concordância em considerar como mais bem definido clínica e anatomopatològicamente o quadro a que geralmente se chama glomerulonefrite aguda ou, como sinónimo, glomerulonefrite estreptocócica (Rammelkamp) ou nefrite tipo I (Ellis).

Um ponto em que muitos, no entanto, estão de acordo é o de atribuir a todas estas glomerulopatias uma patogenia imunológica, ao ponto de Wardener estabelecer um grupo a que chama glomerulopatias alérgicas em que inclui, além dos vários tipos de nefrite, a nefropatia do lupus eritematoso agudo disseminado, a da panarterite nodosa, a da endocardite sub-aguda e a da púrpura anafilactoide.

Esta filiação de todas estas entidades numa provável patogenia única, imunológica, teria a vantagem segundo Wardener de juntar condições que têm em comum múltiplas facetas clínicas e morfológicas. É, ao fim e ao cabo, uma atitude análoga à que estabeleceu o conceito de doenças do colagéneo.

No sector das glomerulonefrites difusas, Wardener considera apenas, baseado no curso clínico, a divisão em dois grupos:

Nefrites glomerulares — Manifestações sintomáticas

(Wardener) — Clínica:

N. aguda ⟶ { Sindroma nefrítico agudo
Insuficiência renal aguda

N. persistente ⟶ { Insuficência renal ràpidamente progressiva
Proteinúria persistente
Hematúria recorrente
Sindroma nefrótico
Insuficiência renal crónica

Uma larga variedade de alterações histológicas pode estar presente nestas formas clínicas, com lesões exclusivas, predominantes ou simultâneas da basal, do epitélio e do endotélio, com infiltrações ou com fibrose, levando ou não à inutilização de número apreciável de nefrons.

Usualmente as alterações presentes na nefrite aguda ou na ràpidamente progressiva são suficientemente características para que se obtenha uma correlação entre a patologia e a clínica. Os aspectos histológicos que acompanham as outras formas de glomerulonefrite dão pouca ou nenhuma indicação acerca do quadro clínico respectivo.

Ainda seguindo Wardener apresentamos a série de aspectos histológicos que estão em relação com as formas clínicas descritas por este autor:

Quadro clínico correspondente	**Aspectos histológicos**
Sindroma nefrítico agudo Insuficiência renal aguda	1 — Tumefacção e proliferação endotelial, espessamento da membrana, infiltração de neutrofilos, raros crescentes.
Insuficiência renal ràpidamente progressiva.	2 — O mesmo que em 1, mas mais grave, com crescentes grandes e abundantes.

Proteinúria persistente Hematúria recorrente Sindroma nefrótico Insuficiência renal crónica	3 — a) Sem alteração em microscopia óptica b) Proliferação endotelial c) Proliferação epitelial d) Espessamento da m. basal e) Combinação de b, c e d f) Destruição da arquitectura renal e fibrose

Na ausência de um denominador comum, não se justifica bem porque é que situações variadas se reunem sob uma designação colectiva.

As razões são de três ordens: histológicas, clínicas e tradicionais.

Histológicas, porque muitos doentes podem apresentar simultâneamente aspectos tão variados que não é possível colocá-lo num grupo definido, ou porque um dado doente quando seguido a distância apresenta aspectos sucessivos descritos como pertencendo a vários grupos. Como diz Wardener: «Such cases discourage histological pigeon-holes».

Clínicas, porque um doente sofrendo uma glomerulonefrite aguda pode evolucionar para um sindroma nefrótico, ao passo que outro, sofrendo de sindroma nefrótico ou insuficiência renal pode ter a intercorrência dum sindroma nefrítico. Estes casos desafiam qualquer classificação rígida e têm que ser encarados de forma compreensiva.

Tradicionais, porque correspondem à descrição original de Bright, onde se esboçava a evolução desde o sindroma nefrítico até à insuficiência renal, com passagem por uma fase nefrótica.

Mas não esqueçamos que já o próprio Bright aceitava que em muitos casos se tratasse de doenças diversas.

Existem provas tanto clínicas como histológicas que vários aspectos das glomerulonefrites podem exteriorisar doenças diferentes. No entanto elas intrincam-se tão profundamente que o termo vago de «nefrite glomerular» continuará a ser necessário até que mais se conheça da sua etiologia.

Adoptaremos pois as ideias de Wardener, descrevendo em separado a nefrite aguda e as nefrites persistentes.

Mais adiante veremos a correspondência entre estes quadros e os aceites por outros autores, nomeadamente os da escola também inglesa de Ellis e de Wilson.

NEFRITE GLOMERULAR AGUDA

Etiologia

Desde a descrição de Bright que se reconhece a relação entre a escarlatina e a glomerulonefrite aguda, porém, cedo se verificou que a maioria destas nefropatias se seguia sobretudo a infecções oro-faríngeas, após uns dias de latência. A noção de que tanto a escarlatina como uma grande parte daquelas infecções eram originadas por estreptococos β-hemolíticos conduziu à lógica aceitação dum conceito etiológicos unificado para a glomerulonefrite aguda. Este simples conceito foi no entanto em breve posto em dúvida. Por um lado verificava-se completa falta de relação entre a frequência das infecções respiratórias estreptococcicas e a frequência das nefrites em cada epidemia, de local para local e de época para época. Por outro, numerosos doentes com um quadro clínico de nefrite aguda parecia não terem sofrido a dita contaminação.

Pouco a pouco verificava-se que variadas agressões produziam no rim quadros parecidos, provando que o glomérulo possui uma forma de reagir relativamente monótona.

Finalmente a investigação experimental aumentava a confusão mostrando à evidência que vários tipos de reacção imunológica podem conduzir a doenças glomerulares que reproduzem os aspectos da nefrite crónica no homem.

Estes resultados foram ràpidamente extrapolados e aceitou-se que a nefrite aguda (da qual a nefrite crónica era considerada obrigatòriamente uma sequela) resultava duma reacção antigeneo-anticorpo algures, secundária a uma infecção bacteriana, com frequência estreptocócica, mas que podia ser devida a outros agentes.

Porém os estudos destes últimos 30 anos, de Seegal e Earle, Wertheim e especialmente de Rammelkamp vieram trazer importante luz sobre o organismo mais frequentemente responsável.

Bacteriologia

As razões da variação de percentagem de nefrites em relação com o número de infecções estreptocócicas, ao contrário da constância que sobre este aspecto se observa na doença reumática, são sem dúvida relacionadas com a extremamente variável capacidade de agressão renal que as várias estirpes de bactérias exibem.

Como se sabe, dos 12 grupos de estreptococos β-hemolíticos classificáveis pelos seus hidratos de carbono específicos segundo o método de Lancefield, e designados pelas letras do alfabeto, sòmente o grupo A (e muito raramente os C e G) é responsável pelas infecções respiratórias humanas. Este grupo é subdividido por métodos de aglutinação e precipitação baseados nos antigéneos T e M em cerca de 60 tipos que revelaram através dos estudos epidemiológicos de Rammelkamp um poder «nefritogéneo» muito diverso.

Foram principalmente os estudos em ambientes restritos compostos por indivíduos prèviamente observados e comprovadamente isentos de nefropatia (colégios, quarteis) que permitiram ao autor analizar a frequência da nefrite em relação com as epidemias de infecções respiratórias inevitáveis nestes meios, levando-o à conclusão que as estirpes nefritogéneas por excelência são dos tipos 12, 4 e 49, esta última também chamada «Red Lake».

No momento actual aceita-se que os tipos 3, 6 e 25 possam também fornecer estirpes agressoras.

As características biológicas destes agentes não estão inteiramente definidas e nunca se isolou uma substância responsável pela sua acção tão peculiar, mas existem certas particularidades que convém conhecer.

Em primeiro lugar o tipo 12 dá frequentemente, quando cultivado em agar-sangue, colónias pequenas, baças, sem β-hemolise (sobretudo nas da superfície) que pode induzir em erro o analista quando se fazem culturas de material oro-faríngeo de rotina.

Também é frequente que não produzam hemolisina O, o que leva muitos doentes de nefrite a exibirem baixos títulos da antiestreptolisina respectiva.

Mas outros dados presentes nestas estirpes apresentam maior importância pela sua possível relação com os mecanismos de agressão renal.

Os estudos de Wilson, em 1957, demonstraram que certos estreptococos possuem quando fagocitados a capacidade de provocar a desintegração dos leucocitos. Esta acção leucotóxica parece ser apanágio das estirpes nefritogéneas.

Bernheimer, Lazarides e Wilson demonstraram também uma associação entre o poder leucotóxico e a capacidade da bactéria em formar difosfopiridina nucleotidase.

Esta formação de DPN-ase foi comprovada na maioria dos estreptococos isolados a partir de doentes de glomerulonefrite aguda

e Kellner e colab. identificaram no sangue de doentes nefríticos um anticorpo anti-DPN-ase.

Ignora-se por enquanto a relação entre este anti-co-enzima e a patogenia das lesões renais.

Por último, Rammelkamp, e também Bogaert, chamam a atenção para o facto dos estreptococos nefritogéneos serem lisados pelo bacteriófago, levantando a hipótese de ser a lisogenia uma possível causa de libertação dum factor nefrotoxico.

No momento actual, Rammelkamp e muitos outros autores pensam, baseados nestes dados, que a nefrite aguda é sempre originada pela infecção respiratória por uma estirpe nefritogénea, dentro da classe restrita dos estreptococos β-hemolíticos dos tipos referidos. Infecções por outros estreptococos do grupo A ou mesmo outras bactérias podem provocar agudizações de nefrites crónicas latentes mas nunca o ataque inicial.

Como as estirpes nefritogéneas são precisamente as que conferem imunidade permanente e o seu número é escasso, explica-se bem que os indivíduos que curaram duma nefrite aguda estejam pouco expostos a sofrer de novo ataque, ao contrário do que se verifica na febre reumática.

Os ataques de repetição persupõem sempre uma nefrite crónica latente.

Patogenia

Existem numerosas razões para supor que a glomerulonefrite aguda, se bem que etiològicamente relacionada com as estirpes nefritogéneas do estreptococo, não resulta duma agressão directa deste agente sobre o rim.

Nunca se encontraram bactérias nem no rim nem na urina e a aparição dos sintomas clínicos faz-se, as mais das vezes quando a infecção orofaríngea está em declínio.

Todas as numerosas tentativas para a produção em animais, especialmente em primatas, duma glomerulonefrite através da inoculação fructífera de estirpes nefritogéneas conduziram a insucesso.

É certo que tem sido possível a vários autores produzir lesões renais em animais inoculando-lhes filtrados de culturas de estirpes nefritogéneas ou implantando-lhes câmaras porosas contendo tais bactérias, ao passo que idênticos ensaios com estirpes não nefrito-

géneas conduziram a insucesso. Mas as lesões renais obtidas não têm qualquer semelhança com a nefrite humana e apenas se pode concluir, o que é todavia importante, que os produtos solúveis das estirpes nefritogenas agridem o rim.

Assim, todos os autores são levados a aceitar um mecanismo mais complexo de acção, para a maioria de natureza imunológica.

Este conceito imunológico repousa em três tipos de bases: clínicas, serológicas e experimentais.

I — *Elementos clínicos*

Não passou despercebido aos observadores, desde há muito, a existência de nefrites glomerulares semelhantes à nefrite estreptocócica em muitos pontos, em doenças de natureza alérgica provada ou provável: doença do soro, artrite reumatoide (embora rara), púrpura anafilactoide, doenças do colagéneo, etc.

O tempo de latência, de 8 a 20 dias, usualmente de 10 para Rammelkamp ou de 14 para Wardener, entre a agressão estreptocócica e a nefrite tem sido um outro argumento de ordem clínica citado por muitos.

Há que referir a este respeito as observações de Rammelkamp que demonstram que os indivíduos que no decurso duma infecção orofaríngea por estirpes nefritogénea exibem uma hematuria microscópica sofrem dias mais tarde de nefrite em muito elevada percentagem. Este facto sugere que no acmé da infecção qualquer mecanismo provàvelmente tóxico, atingiu o rim, e que a aparição clínica da nefropatia pode não corresponder ao seu início real.

Mas por outro lado, como veremos, essa agressão inicial do rim pela bactéria ou pelas seus produtos, pode ser um primum movens da cadeia de reacções imunológicas que culmina na nefrite.

II — *Elementos serológicos*

Desde há muito que se verificou na fase inicial de nefrite aguda, uma baixa substancial no teor do complemento, sugerindo a sua fixação algures.

Também a elevação da fracção das gama-globulinas parece apontar no mesmo sentido.

Finalmente, pelos modernos métodos da imunofluorescência foi possível demonstrar a existência, no sangue dos nefríticos, de gama-

globulinas que reagem electivamente com a basal glomerular do rim normal. Esta reacção faz-se com fixação de complemento nos locais de depósito da gamaglobulina.

Sabemos no entanto que o significado destas gamaglobulinas com afinidade organo-específica é ainda discutível. Elas aparecem em várias doenças mas a sua capacidade citotóxica não está demonstrada em todos os casos e a sua conexão com os fenómenos de auto-imunização se bem que provada em certas afecções como a tiroidite de Hashimoto, é apenas provável noutras, como a febre reumática, as doenças do colagéneo e as próprias nefrites agudas.

A presença de globulinas organoespecíficas tanto pode traduzir um mecanismo de auto-agressão como significar apenas alteração do órgão com o qual reagem.

III — *Elementos experimentais*

Vários caminhos têm sido adoptados para a produção de glomerulopatias por métodos imunológicos. Procurando sistematizar vamos citar os principais:

1 — *Nefrite por proteínas heterólogas*

A administração de soros ou de albuminas heterólogas ensaiada primeiro por Wissler, Small e Lech em 1949 e depois, largamente por Rich, em 1956 conduz após um período de latência a quadros de nefropatia glomerular proliferativa, com integridade tubular, com certa semelhança com a doença humana.

Nos animais injectados desenvolve-se um estado imunológico caracterizado pela aparição, precedendo a nefropatia, de anticorpos contra as proteínas injectadas. A administração a outros animais, de complexos antigénio-anticorpo obtidos «in vitro», também provocam a aparição da nefrite e por imunofluorescência foi possível demonstrar a presença do antigéneo e do anticorpo na parede arterial glomerular.

Dixon, Feldman e Vasquez estudaram em detalhe esta forma de nefrite e concluiram que o processo está sobretudo em relação com a formação de anticorpo e não com a acção directa do antigénio sobre o rim. Assim, os animais que não fabricam anticorpos em doses suficiente não são afectados de nefrite. Quando existe um equilíbrio quantitativo entre antigénio e anticorpo aparece uma nefrite crónica. Final-

mente, quando se produz excesso de anticorpo a nefropatia resultante é aguda. O modelo de Dixon foi estudado em detalhe por Andres, B. Seegal e colab. especialmente nos seus aspectos morfológicos em microscopia óptica e electrónica e por imunofluorescência. A semelhança com as nefropatias humanas estudadas por este método é flagrante.

2 — *Nefrite por soro nefrotóxico*

Após os trabalhos cruciais de Masugi, a produção de soros nefrotóxicos específicos por injecção num animal de extracto de rim heterólogo tornou-se um instrumento laboratorial largamente usado com as mais variadas finalidades.

Nos últimos tempos esta técnica tem sido objecto de vários refinamentos que chegaram ao ponto de se obterem fracções antigénicas quase puras, extraídas da membrana basal glomerular, como o fizeram Kracower e Greenspon.

Os anticorpos anti-membrana basal quando injectados no animal respectivo fixam-se electivamente na basal glomerular, como o demonstram os estudos por imunofluorescência.

No entanto, existem por vezes curiosas reacções cruzadas como aquelas em que Steblay se baseia para demonstrar fracções antigenicas comuns aos vasos da placenta e à membrana basal glomerular.

Os estudos de Kay parecem no entanto levar à conclusão que neste modelo experimental pelo soro nefrotóxico existe uma sequência de fenómenos que seria a seguinte.

a) — Fixação da globulina anti-memebrana basal nos glomérulos do animal injectado.

b) — Produção dum anticorpo contra a globulina anti-membrana.

c) — União deste anticorpo com a globulina fixada originando complexos macromoleculares, ofensivos para o rim.

Este ponto de vista tende a estabelecer o traço de união entre as nefrites por soros heterólogos e as que são produzidas por soro nefrotóxico.

A anatomia patológica destas nefropatias não tem grande semelhança com a glomerulonefrite aguda do homem, mais se parecendo com as doenças que se manifestam clìnicamente por sindroma nefrótico e mereceram a designação de conjunto de glomerulonefrites membranosas.

As lesões iniciais são sempre na basal e acompanhadas de proteinúria. Mais tarde existe proliferação intracapilar, endotelial, e por

vezes epitelial, com formação de crescentes. Nas fases muito em início, Farquhar e Palade demonstraram que existe apenas aumento de permeabilidade da basal e fusão de pedicélios.

As semelhanças possíveis deste modelo experimental com a glomerulonefrite aguda são discutíveis e a sua falta de evidência um dos argumentos em que se apoiam os que a consideram, como Ellis ou Wilson, ou como Movat, uma doença à parte, sem relação com a glomerulonefrite aguda.

3 — *Nefrite por auto-anticorpos*

Todos os modelos experimentais até aqui citados têm contribuido para o progresso dos nossos conhecimentos no capítulo das doenças glomerulares.

No entanto, eles são obtidos através de circunstâncias que se não verificam na maioria dos casos humanos, e não demonstram o ponto crucial da hipótese imunológica: a possibilidade de auto-agressão através de anticorpos ou células imunològicamente competentes especìficamente dirigidos contra o próprio órgão.

Após numerosas tentativas goradas, principiam no entanto a aparecer modelos experimentais duma verdadeira nefropatia por auto-agressão.

O primeiro destes modelos digno de crédito é sem dúvida o que foi obtido por Heymann no rato, injectando-lhe extracto dum dos próprios rins misturado com adjuvante de Freund.

O quadro obtido é o duma glomerulopatia membranosa, com sindroma nefrótico.

Evelyn Hess e Col., trabalhando com este modelo foram mais longe, obtendo uma prova evidente da patogenia imunológica, pois conseguiram transmitir a nefropatia passivamente a outro rato, tornado imunològicamente tolerante ao material do primeiro, por transplantação de células linfoides.

Estas nefropatias são ainda do tipo membranoso, com sindroma nefrótico, mas recentemente seguindo a mesma técnica (membrana basal glomerular + adjuvante de Freund) Steblay obteve uniformemente na ovelha uma forma de glomerulonefrite ràpidamente progressiva em tudo análoga às formas humanas, terminando inexoràvelmente em uremia.

Os exames histológicos seriados mostram a evolução desde um aspecto inicial de tumefacção da basal, trombos hialinos e infiltração

leucocitária, à qual se segue uma rápida e gravíssima proliferação extra-capilar, com formação de crescentes, acabando em fibrose glomerular, destruição de nefrons e distorção da arquitectura renal.

Não está ainda investigado se o mecanismo medianeiro desta lesão imunológica é constituído por auto-anticorpos se por células imunològicamente competentes.

A semelhança destes quadros com certos aspectos da rejeição de homo-enxertos do rim, especialmente em doentes nefríticos e certas formas de nefrite fulminante do homem faz vislumbrar para estes últimos um mecanismo de auto-agressão, com todas as lacunas e incertezas e hipóteses que se encontram no complexo capítulo das doenças autoimunes.

Especulando sobre os dados expostos podemos assim resumir os possíveis mecanismos imunológicos capazes de intervir na génese das nefropatias glomerulares:

1 — Formação de complexos antigénio-anticorpo e sua fixação no rim. Seria uma possibilidade para a nefrite da doença do soro, entre outras.

2 — Desenvolvimento dum estado auto-imune, desencadeado por um agente bacteriano.

a) — Por agressão directa de estruturas renais (factor leucotóxico? DPN-ase? lisogenia?)

b) — Produtos da bactéria funcionando como haptenos

c) — Produtos da bactéria contendo uma fracção antigénica comum com a basal

d) — Produtos da bactéria funcionando como adjuvantes

e) — Quebra da tolerância própria — (Proliferação de clones proibidos? Reacção cruzada?).

Em qualquer caso desconhece-se também o mecanismo íntimo através do qual a reacção imunológica agride o rim.

Se aceitarmos que o medianeiro é uma célula (plasmocito) imunològicamente competente, ela poderia actuar por libertação de anticorpos no local, ou libertação de substâncias desconhecidas com acção bloqueante ou destruidora dos enzimas celulares.

A intervenção sobre o rim de anticorpos circulantes poderia ter uma localização predominantemente vascular, como no fenómeno d'Arthus, ou na rejeição acelerada dum homo-enxerto.

No momento actual há razões para supor que ambos os mecanismos podem existir, e que porventura a existência de um ou de outro poderá ser a causa da diversidade de comportamento das estruturas atingidas.

Anatomia Patológica

O aspecto macroscópio está por vezes pouco modificado. A cápsula destaca-se bem deixando ver uma superfície lisa, vermelho-acastanhada, nalguns casos salpicada de hemorragias punctiformes. A consistência é mole e ao corte verifica-se uma nítida separação entre a cortical, por vezes pálida e com os glomérulos salientes e translúcidos e a medular hiperemiada, por vezes com estrias hemorrágicas, correspondendo a tubos cheios de sangue.

Em microscopia óptica, em pequena ampliação é notável a uniformidade das lesões, que afectam todos os glomérulos. Estes estão notàvelmente aumentados de volume, exangues e hipercelulares. A maior parte dos lumes não está patente e pode existir sangue na cápsula de Bowman.

Com maiores ampliações verifica-se que a hipercelularidade é devida a dois elementos principais. Um, o aumento do número de células endoteliais, que se encontram tumefactas e com os núcleos aumentados e hipercromáticos; (Fig. 1) outro, uma infiltração mais ou

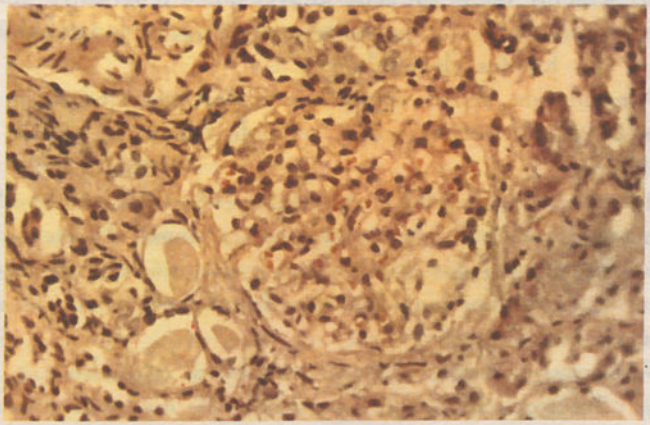


Fig. 1 — Glomérulo-nefrite aguda em regressão Hipercelularidade dos eixos glomerulares. Discreta aderência capsular. Biópsia. Hematoxilina-Eosina (Pat. Méd. — Inst. Anat. Pat.)

menos pronunciada de polinucleares neutrófilos, que também se podem ver, nalguns casos em volta da cápsula de Bowman.

O predomínio de células endoteliais ou de neutrofilos levou alguns autores, como Allen, a distinguir duas formas da nefrite aguda: a proliferativa e a exudativa. Porém a verdade é que todos os graus de transição se podem encontrar.

Ao lado destas alterações mais evidentes, muitos autores referem tumefação da membrana basal tomando por vezes o aspecto de dissociação em camadas (Bogaert) ou o aspecto heterogéneo, ao passo que Earl e Jennings insistem na frequência com que ela mantém o aspecto normal.

Paralelamente com as lesões difusas que descrevemos, alguns glomerulos apresentam lesões focais que se podem sistematizar desta forma:

a) — Necroses segmentares, afectando um tufo ou uma parte dele.

b) — Tromboses hialinas de capilares glomerulares.

c) — Proliferação epitelial em que as células de ambos os folhetos da cápsula de Bowman tomam por vezes o aspecto cuboidal (lembrando as células tubulares) e tendem a formar aderências entre os dois folhetos.

Por vezes a reacção epitelial conduz a uma invasão do exudado intra-capsular, com formação de crescentes, que na nefrite aguda são no entanto raros e pouco pronunciados.

A evolução destas lesões, estudada por Earle e Jennings com biópsias seriadas, faz-se em geral através duma progressiva diminuição de hipercelularidade, confinando-se a proliferação endotelial às raízes ou eixos dos lóbulos glomerulares.

O estudo da nefrite aguda em microscopia electrónica dá elementos de grande interesse que, segundo Movat, se podem resumir desta forma:

a) — Alterações celulares: As células endoteliais proliferadas estão tumefactadas, ocluindo frequentemente o lume. Existe apreciável aumento no número das mitocôndrias e dos grânulos de ribonucleoproteína, estes últimos tanto situados difusamente como nas vesículas do retículo endoplásmico.

Numerosas inclusões proteícas completam o quadro.

As células epiteliais estão pouco alteradas e os pedicélios intactos, excepto na vizinhança de excrecências da membrana basal.

b) — Depósitos intra-capilares: Além das alterações celulares, o lume dos capilares apresenta frequentemente depósitos dum material

hialino, electro-denso, entre as células endoteliais ou entre estas e a membrana basal.

c) — Alterações da basal: Movat descreve duas alterações principais. A primeira consiste numa tumefação difusa da membrana, que se torna várias vezes mais espessa do que o normal e apresenta irregularidades, como que excrecências, por vezes em forma de cogumelo, umas vezes na direcção do endotélio e outras do epitélio.

Estas lesões são idênticas às que Vasquez e colab. obtiveram na nefrite experimental por proteínas heterólogas.

O segundo tipo de alteração é constituído pela acumulação de material hialino, de densidade variável, entre o endotélio e a basal ou na espessura da basal.

A densidade deste material é por vezes semelhante à da basal.

Tem-se sugerido que poderia representar o depósito de complexos antigeneo-anticorpo que ao envelhecer tomariam, por polimerização caracteres semelhantes à basal.

Para outros (Wardener) seriam o resultado de estimulação e hiperfunção das células endoteliais, normalmente produtoras do material que forma a basal.

Muitos pensam, na realidade, que a basal glomerular cresce de dentro para fora, por adição de novas camadas fabricadas pelas células endoteliais e simultâneo desgaste das camadas periféricas, mais velhas, pelas células epiteliais.

Em qualquer caso, a alteração primária parece portanto afectar simultâneamente a basal e o endotélio, nesta forma de nefrite glomerular.

Quadro clínico e evolução

A forma mais comum de manifestação clínica da nefrite estreptococcica é um sindroma nefrítico mais ou menos completo e mais ou menos grave.

Pode faltar no quadro um dos sintomas cardinais e o que mais frequentemente se não observa é a hipertensão, ou porque seja fugaz ou porque os cuidados dietéticos actualmente generalizados ràpidamente o combatam através da privação de sal.

Algumas formas podem apenas manifestar-se por uma hematuria, que inclusivé pode ser fugaz ou microscópica.

A frequência do diagnóstico da nefrite estreptocócica varia pois, em cada meio, com os cuidados de observação dos convalescentes de escarlatina ou oro-faringite estreptocócica.

No outro extremo situam-se os casos graves que se podem manifestar inicialmente através duma complicação, insuficiência cardíaca ou encefalopatia hipertensiva, e aqueles em que a oligo-anúria domina o quadro.

De qualquer forma, no momento actual, cerca de 80-90 % dos casos na criança evoluciona para a cura integral.

O prognóstico é menos bom no adulto, 50-60 % apenas curando espontâneamente.

Cerca de 5 % dos casos que não curam sucumbem na fase aguda. Os restantes evolucionam para uma forma persistente, de evolução rápida ou lenta.

Diagnóstico

O diagnóstico dum sindroma nefrítico agudo não põe em geral grandes problemas.

Mais difícil e muito importante sob o ponto de vista prático, é o diagnóstico diferencial das várias doenças capazes de o determinarem, das quais convém pôr em relevo, a par com a nefrite aguda estreptocócica, a panarterite nodosa, o lupus eritematoso agudo disseminado e a agudização da nefrite crónica latente.

Falam em favor da panarterite a febre prolongada, hematúria macroscópica persistente, leucocitose acentuada, eosinofilia (rara na ausência de localização pulmonar com sindroma asmatiforme) falsas reacções serológicas (Hudleson, Wasserman) e, principalmente, sintomatologia focal vascular noutros órgãos. A repetição de cólicas seguidas de hematuria (por enfartes renais) também é frequente.

São sugestivos de lupus as grandes proteinúrias, o sedimento telescópico, alta velocidade de sedimentação, hipergamaglobulinémia, fenómeno L. E., anemia hemolítica, falso *test* positivo para a sífilis, lesões cutâneas, poliartralgias e reacção das serosas (pleura e pericárdio).

Na ausência, frequente, destas indicações o diagnóstico diferencial é difícil ou impossível.

Extrema dificuldade apresenta também a destrinça entre a nefrite aguda e a agudização da nefrite crónica, para a qual, no entanto, o esquema de Bogaert apresenta elementos de grande valor:

ESQUEMA DE BOGAERT

	Glomerulonefrite aguda difusa	Agudização da glomerulonefrite crónica
Antecedentes	Infecção por estreptococo nefritogéneo precedendo 10-20 dias a nefrite	Infecção qualquer, eventualmente por estreptococo, *poucos* dias antes da nefrite
Sintomatologia	Ausência de anemia e de retinopatia antiga Ausência de passado renal	Anemia importante Retinopatia antiga Pigmentação cutânea «café com leite» Passado renal
Urinas	Densidade alta (>1020) Hematúria importante Proteinúria baixa (<5 gr %) Cilindros hemáticos numerosos	Densidade baixa (<1015) Hematúria fraca Proteinúria importante (>5 gr %) Cilindros granulosos e c. gigantes
Sangue	Proteinémia pouco alterada Electroforese do tipo de infecção Aumento das anti-estreptolisinas *precedendo a nefrite* Colesterolémia normal	Hipoalbuminémia Aumento das anti-estreptolisinas *após* os sinais de nefrite Colesterolémia alta

No entanto, apesar de todas as indicações tem muitas vezes que se recorrer a biópsia renal que representa neste caso um valioso elemento do qual depende a linha de conduta terapêutica.

As formas que se apresentam com oligoanúria grave põem outros problemas de diagnóstico, pois há que as distinguir do enfarte renal, da necrose cortical simétrica e da necrose tubular.

Em geral é a uma cuidadosa anamnese que se recorre com resultados satisfatórios, porém uma eventualidade, citada por Wardener, pode estabelecer sérias dificuldades: Trata-se do caso raro em que a terapêutica duma amigdalite ou orofaringite estreptocócica com sulfamidas desencadeia uma insuficiência renal aguda. O cateterismo uretral e a pesquisa de cristais de sulfamidas e restos tubulares no sedimento é a única forma de estabelecer um diagnóstico correcto.

NEFRITES GLOMERULARES PERSISTENTES

Uma pequena parte das glomerulopatias persistentes pode apresentar-se, clìnicamente, como uma consequência ou sequela duma nefrite estreptocócica aguda.

Este ponto, aceite hoje por todos, não vem esclarecer a etiologia da grande maioria das formas crónicas, que se manifestam como tal desde o início, sem qualquer elemento que nos oriente numa pesquisa etiológica.

A própria forma como se inicia, aos olhos do clínico, uma doença deste grupo, é extremamente variada embora estas diversas formas de se manifestar sejam susceptíveis duma sistematização.

Modo de início e evolução

Insuf. renal

1) *Forma ràpidamente progressiva* Sub-aguda

Para muitos autores esta forma constituiria um tipo à parte, já pela rapidez de evolução, já pela morfologia, e este conceito transparece nalgumas designações que lhe foram aplicadas: Glomerulonefrite sub-aguda (Volhard), glomerulonefrite sub-aguda exudativa (Allen), forma tempestuosa (Loelhein), nefrite tipo I, forma maligna (Ellis).

As suas relações etiológicas com a nefrite aguda estreptocócica parecem provadas em grande parte dos casos e o seu início é pràticamente sempre um sindroma nefrítico agudo, ao qual se segue (sem que a hipertensão desapareça) uma fase de proteinúria maciça e de manifestações do tipo nefrótico ,mas já com isostenúria e evolucionado ràpidamente para a insuficiência renal com urémia terminal.

A duração da doença raramente excede 18 meses.

A relativa fixidez de evolução contrasta com a imprevisibilidade do curso das outras formas clínicas de nefrite persistente.

2) *Sindroma nefrótico inicial*

Uma parte dos sindromas nefróticos na criança (cerca de 50 %) cura espontâneamente ou com o auxílio dos corticoides, o que levou muitos autores a considerar estes casos como fazendo parte duma doença totalmente diversa da nefrite glomerular persistente.

No adulto esta margem de curas não vai além de 5 % e os restantes seguem um curso difícil de prever.

Uma parte arrasta o sindroma nefrótico, com intermitências, durante dezenas de anos.

Noutros cedo aparecem a hipertensão e a insuficiência renal. É relativamente frequente também um curso policíclico em que episódios do tipo nefrótico e nefrítico alternam com fases de latência ou de proteinúria persistente.

A terapêutica por antibióticos, suprimindo as mortes por infecção intercorrente, veio alongar o curso destas doenças e dar-nos mais elementos sobre a sua história natural. Assim, se o curso e a sua duração estão fora das possibilidades prognósticas, a terminação, tarde ou cedo, resulta para a maioria dos casos da instalação duma hipertensão grave ou da insuficiência renal.

3) *Proteinúria persistente*

Estas formas não diferem das anteriores senão em grau de intensidade. A proteinúria persistente, insuficiente para determinar um sindroma nefrótico, pode exagerar-se e culminar neste último. Pode durar toda uma vida sem outras manifestações. Pode finalmente dar

lugar a qualquer das outras manifestações: sindroma nefrítico, hipertensão crónica, insuficiência renal. Estas proteinúrias persistentes podem seguir-se a uma nefrite aguda estreptococcica, mas em muitos casos são descobertas em exame de rotina.

4) *Formas latentes ou intermitentes*

Em muitos casos a nefrite persistente pode ser perfeitamente assintomática por longos períodos e manifestar-se intermitentemente ou esporàdicamente. Estas manifestações podem ser:

a) — *Hematuria recorrente* — Esta forma tem sido designada por vários autores como «nefrite focal» e tem-se-lhe atribuído um bom prognóstico, por vezes sem razão. Os episódios de hematúria, desacompanhados de hipertensão ou de retenção hidro-salina, coexistem ou seguem-se dois ou três dias após uma infecção orofaríngea, quase sempre por estreptococo β-hemolítico, mas não necessàriamente nefritogeneo.

São por assim dizer formas atenuadas do tipo seguinte.

b) — *Falsa nefrite aguda* — São formas em que uma infecção oro-faríngea precipita um sindroma nefrítico típico. Durante muito tempo foram rotuladas de doença aguda.

Já vimos atrás quais os elementos mais importantes para o seu diagnóstico diferencial.

5) *Hipertensão arterial*

O sindroma hipertensivo, usualmente acompanhado ou seguido de insuficiência renal crónica é a meta atingida pela maioria dos doentes de nefrite crónica.

Porém em muitos casos, principalmente aqueles em que não se fizeram análises de rotina durante anos, a hipertensão apresenta-se como sintoma clínico único, com o risco de doentes mal estudados serem catalogados como doentes de hipertonia essencial e tratados com hipotensores, por vezes com resultados pouco felizes.

Todo o hipertenso, especialmente se é jovem, deve ser objecto dum estudo detalhado da função renal, pois a linha de conduta, terapêutica e dietética, em face dum nefrítico crónico requer cuidados particulares.

6) *Evolução e terminação das nefrites crónicas*

Como já foi citado várias vezes, após uma evolução que pode durar de 2 a 30 anos, a nefrite crónica conduz inexoràvelmente a insuficiência renal crónica, com isostenuria, retenção azotada e desequilíbrio hidro-electrolítico.

A frequência da hipertensão mais ensombra o prognóstico, conduzindo por um lado às alterações vasculares secundárias habituais que podemos sumàriamente classificar em dois tipos:

a) — *Lesões arteriolares* — De arterioloesclerose e arteriolonecrose, especialmente importantes no rim e conduzindo a uma isquemia glomerular, com agravamento secundário da hipertensão e inutilização dum número progressivamente crescente de nefrons.

b) — *Lesões ateromatosas* — Geradoras de acidentes oclusivos agudos cerebrais e coronários e duma deterioração miocárdica progressiva, conduzindo à insuficiência cardíaca, que por sua vez, baixando o débito glomerular acentua a insuficiência renal, por contrariar o mecanismo compensador da poliuria osmótica.

Compreende-se bem que o prognóstico duma nefropatia chegada a este estadio seja acentuadamente sombrio. No tempo de Volhard e mesmo no de Fishberg, no entanto, sòmente cerca de 20 % dos enfermos de nefrite crónica acabavam em uremia. Os restantes sucumbiam a um acidente vascular agudo, cerebral ou coronário, ou à insuficiência congestiva. Na época actual, o emprego criterioso nas novas drogas hipotensoras e os recursos para o tratamento das complicações aumentou substancialmente o número de uremias terminais.

Anatomia Patológica

1 — *Forma ràpidamente progressiva*

A única forma de nefrite persistente em que a correlação anatomo-clínica pràticamente é constante é a forma peculiar a que Loelhein chamou «tempestuosa».

No entanto, sob o aspecto qualitativo nada se encontra de diferente dos componentes que determinam o quadro morfológico da nefrite aguda ou seja: intensa proliferação endotelial, infiltração leucocitária, depósitos hialinos, tumefacção da basal e lesões focais compostas de trombos hialinos e proliferação da cápsula de Bowman.

A diferença é essencialmente quantitativa, especialmente no sentido das lesões usualmente «focais» da nefrite aguda, nomeadamente a proliferação capsular.

Aqui encontram-se crescentes epiteliais ou fibro-epiteliais em todos os glomerulos, por vezes com extremo desenvolvimento, comprimindo as ansas vasculares. (Fig. 2)

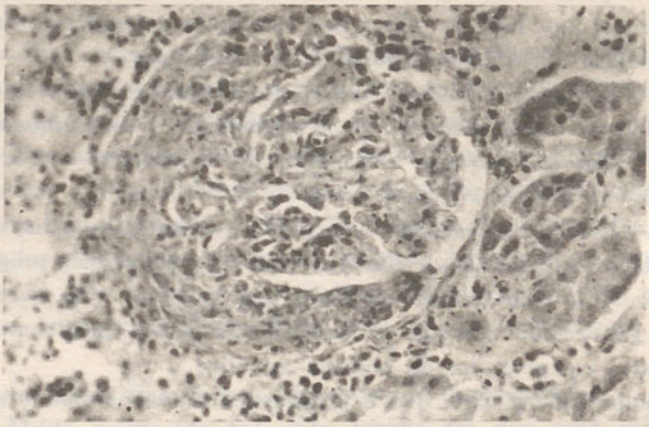


Fig. 2 — Crescente fibro-epitelial. Autópsia. (Pat. Méd. — Inst. Anat. Pat.)

A histogenese e significado destes crescentes é objecto de discussão.

Para Allen o ponto de partida seria o depósito de sangue e proteína coagulada no espaço capsular. Para Earle e Jennings a necrose dum tufo glomerular. Para outros a proliferação será processo primário, de natureza desconhecida.

Na sua fase inicial o crescente compõe-se principalmente de células epiteliais, mas a pouco e pouco vão aparecendo elementos alongados, semelhantes a fibroblastos e com o andar dos tempos estes elementos predominam, dando lugar a uma fibrose progressiva, transformando o glomerulo num corpúsculo compacto, fibrohialino.

Ao contrário do que se supunha, a formação destes crescentes pode ser extremamente rápida, poucos dias ou semanas após o início da nefropatia.

Não são de nenhum modo específicos de uma dada forma de nefrite, antes se devem considerar processos reaccionais que se manifestam sempre que se reproduzam as suas condições de formação, sendo banal o seu achado nas várias formas de nefrite, de aguda a crónica,

na hipertensão maligna, na endocardite sub-aguda, nas doenças do colagénio e em várias nefropatias experimentais.

No entanto eles podem dar indicações diagnósticas ao morfologista, conforme a sua abundância e fase de evolução.

Muito raros, pouco desenvolvidos e de aspecto recente na nefrite estreptocócica aguda, constituindo lesões focais de escassa importância, eles aparecem difusamente, de opulento desenvolvimento e todos em fase semelhante na nefrite ràpidamente progressiva. Nas nefropatias de evolução lenta como a nefrite crónica e a nefropatia da hipertensão maligna, é bastante característica, a par da frequente abundância, a existência de todas as fases evolutivas lado a lado, desde o início de proliferação epitelial até ao crescente fibro-hialino, traduzindo a heterogeneidade e polimorfismo da população de nefrons apontada por Oliver.

Na nefrite ràpidamente progressiva o quadro histológico é pois relativamente típico e constante, composto das alterações proliferativas e exudativas próprias da nefrite aguda acrescido de intensa proliferação capsular com formação de meias luas em quase todos os glomerulos.

A rápida evolução para a morte não permite usualmente que estes crescentes sofram a evolução para a fibrose.

2 — *Formas de evolução lenta*

Como foi dito anteriormente não existe uma correlação entre a morfologia e a clínica nestas formas de glomerulopatia.

A tendência de vários autores em criar prototipos morfológico-funcionais é sem dúvida uma das causas da confusão que reina neste capítulo da nefrologia.

É possível que os casos que se descreveram inicialmente como «nefrite membranosa» (e que como vimos apresentam em microscopia electrónica aspectos vários) se manifestam frequentemente com um sindroma nefrótico.

Os estadios terminais com predomínio de cicatrização, fibrose, grande heterogeneidade e redução considerável do número de nefrons conduzem sem dúvida a insuficiência renal crónica e à urémia. Porém as excepções são numerosas, as discordâncias quase quotidianas e no

momento actual temos que nos limitar, após a descrição dos vários tipos clínicos, à descrição dos vários tipos anatómicos, conscientes de que a relação entre os primeiros e os últimos é frequentemente imprevisível.

a) — *Forma «membranosa»*

Neste tipo morfológico a única alteração em microscopia óptica consiste no espessamento da membrana basal. (Fig. 3) Em microscopia

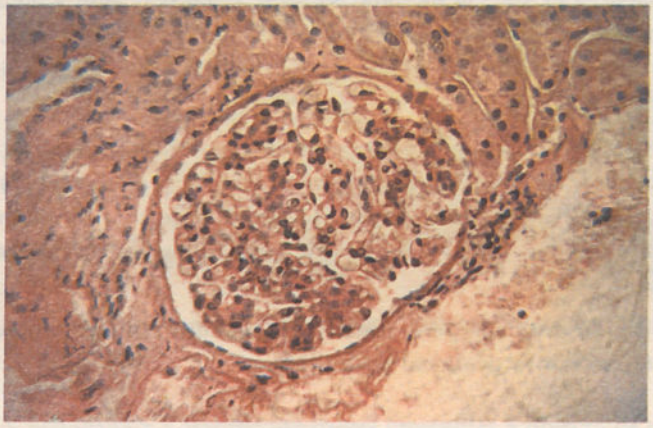


Fig. 3 — Glomérulo-nefrite membranosa. Espessamento das basais e depósitos hilianos. Biópsia. Zencker Hemalumen Mac Manus (Pat. Méd. — Inst. Hist.)

electrónica verifica-se que tal aspecto é devido em parte a uma tumefacção e heterogeneidade da membrana, mas também à fusão dos pedicélios das células epiteliais e à acumulação entre estas e a basal duma substância hialina (proteína coagulada?) que especialmente nos adultos é muito importante.

Movat, comparando os casos de doença infantil (em que este depósito se não encontra) com os do adulto, admite que nestes últimos exista uma relativa incapacidade de remoção das proteínas filtradas anormalmente através da membrana doente.

Para outros a forma infantil seria a expressão duma doença diferente.

b) — *Forma proliferativa «lobular» ou intra-capilar*

A alteração essencial é aqui representada por uma importante proliferação endotelial (Fig. 4) que partindo da raíz dos tufos glome-

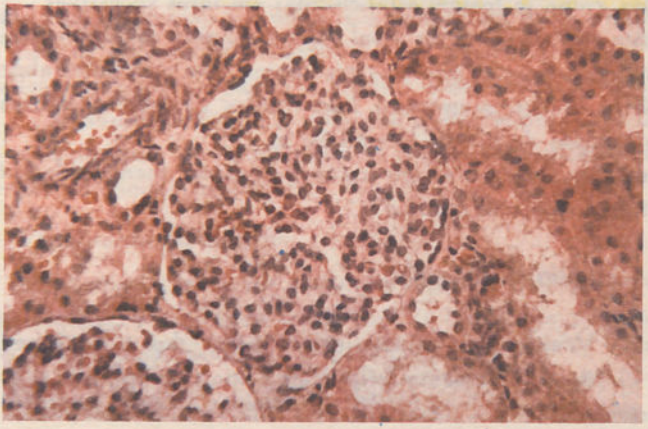


Fig. 4— Glomérulo-nefrite proliferativa intracapilar. Proliferação endotelial, desaparição dos lumes capilares e aderência à cápsula. Biópsia Zencker. Hemalumen. Mac. Manus (Pat. Méd. — Inst. de Hist.)

rulares tende a obliterar os lumes capilares, partindo do centro para a periferia. O glomérulo apresenta-se hipercelular, quase sem capilares patentes e apresenta frequentemente depósitos hialinos. Consecutivamente aparece uma fibrose axial que dissocia os tufos exagerando a lobulação do glomerulo.

A lesão essencial vista em microscopia electrónica e descrita por Vernier, por Movat e por Hamburger, consiste no depósito duma substância hialina, electro-densa, entre a basal e as células endoteliais, entre as próprias células endoteliais e na espessura do citoplasma das células axiais. Estas últimas aumentam de volume e alargam a cintura axial do capilar, ao passo que as células endoteliais proliferam intensamente, ocluindo o lume vascular e inutilizando o glomérulo.

Este tipo de lesão descrito há muitos anos por Fahr com o nome de «nefrite intra-capilar» e mais recentemente por Allen com a designação de «nefrite lobular» aparece por vezes em biópsias seriadas como forma de evolução do tipo «membranoso» descrito por Bell.

Para Ellis e para Wilson as duas formas, membranosas e proliferativa intracapilar seriam a expressão anatomopatológica duma doença clìnicamente bem definida, a «nefrite tipo II» de Ellis.

c) — *Forma «extra-capilar»*

Em certos aspectos esta forma lembra a morfologia da nefrite ràpidamente progressiva, mas o que a caracteriza é a heterogeneidade das lesões, como se fossem estabelecidas em fases sucessivas.

Existe espessamento da basal e um certo grau de proliferação endotelial, mas dominam os aspectos capsulares, com crescentes abundantes e de várias idades, glomerulos hialinizados ao lado de outros quase normais e zonas de fibrose intersticial.

Para Ellis e para Wilson tratar-se-ia duma doença diferente, uma nefrite tipo I que não curou.

d) — *Formas combinadas*

Como Wardener sublinha, combinações dos tipos descritos em a) b) e c) são relativamente frequentes e mais complicam o problema da interpretação.

Além disso, nas formas de longa duração dois factores aparecem a enriquecer e ao mesmo tempo a complicar o quadro morfológico da nefrite crónica: as lesões vasculares e a sobreposição de pielonefrite.

A — *Lesões vasculares*

O rim de nefrite crónica pode apresentar lesões vasculares de três tipos:

a) — *Endarterite obliterante*

São lesões de espessamento da íntima, sem alteração da elástica interna e semelhantes a outras lesões involutivas. Fishberg associa-as a uma baixa de débito ou supressão de fluxo, por um mecanismo idêntico àquele que determina a oclusão do ducto de Botal.

b) — *Arterioloesclerose*

Existe uma correlação constante entre estas lesões e a existência de hipertensão arterial. Consistem em aumento de espessura da média, espessamento da íntima e multiplicação, em camadas concêntricas, da elástica interna. Nada têm que ver com a nefropatia, excepto em que esta última é, as mais das vezes, a causa da hipertensão.

c) — *Arteriolonecrose*

Tal como no caso precedente, trata-se de lesões ocasionadas pela hipertensão e aparecem, além das nefrites crónicas, na hipertensão maligna. São caracterizadas pela necrose fibrinoide focal da parede, por vezes com infiltração leucocitária e oclusão do lume. A sua semelhança com as lesões da panarterite nodosa é notória.

Wilson e Byron provaram a relação causa-efeito entre a subida brusca da tensão diastólica e a formação destas lesões, aliás idênticas às que se verificaram no pulmão nos casos graves de aperto mitral com hipertensão pulmonar paroxística.

B — *Lesões de pielonefrite*

É relativamente frequente a complicação das nefropatias crónicas com pielonefrite e as lesões intersticiais e tubulares próprias desta afecção mais podem complicar o quadro histológico.

3 — *O rim retraído secundário*

É fácil compreender que a combinação destas lesões e a sobreposição das lesões vasculares, conduzindo a uma destruição progressiva e irregular dum número crescente de nefrons e a uma substituição cicatricial caprichosa e imprevisível, alternando com a hipertrofia dos elementos sobreviventes conduza a uma situação em que a morfologia do órgão cada vez se distancia mais da do rim normal, chegando ao aspecto de «Umbau» em que, como diz Oliver, o rim já não é rim. (Fig. 5)

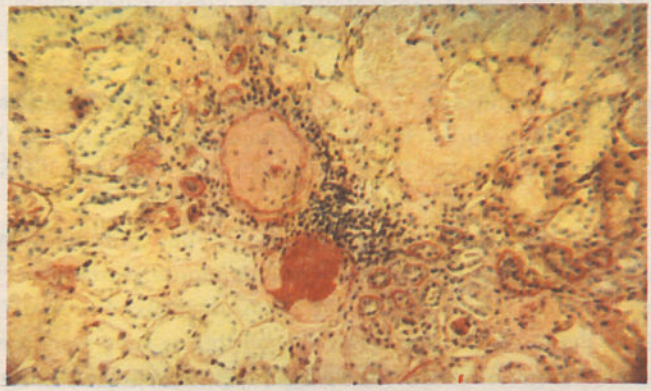


Fig. 5 — Nefrite crónica muito evoluída. Glomérulos hialianizáveis e infiltração periglomerular. Atrofia tubular ao lado de tubos gigantes. Lesões vasculares muito pronunciadas. Biópsia renal. Zencker. Hematoxilina-Eosina (Pat. Méd. e Inst. de Hist.)

Este estadio terminal pode ser originado pelas mais variadas doenças, desde que o mecanismo seja vascular e a sua marcha lenta e irregular.

O velho termo consagrado de «esclerose renal» primitivamente devido ao predomínio de tecido fibroso, mas vinculado por Volhard a uma patogenia vascular primária, perdeu muito, hoje em dia, do seu significado.

Como a miocardioesclerose ou a cirrose hepática ele traduz apenas um estado residual consecutivo a destruições de vária ordem e devidas às mais variadas etiologias.

Nalguns casos o patologista experiente encontra sinais que lhe permitem identificar a causa inicial, como o clínico cuidadoso pode encontrar uma anamnese que aponta para a etiologia do processo, mas qualquer que seja o mecanismo etiopatogénico a situação final é a duma completa desorganização morfológica e uma igualmente completa perda de função.

Considerações Finais

Depreende-se bem do que foi exposto que nos encontramos neste momento numa fase de evolução dos nossos conhecimentos cheia de incertezas e incógnitas.

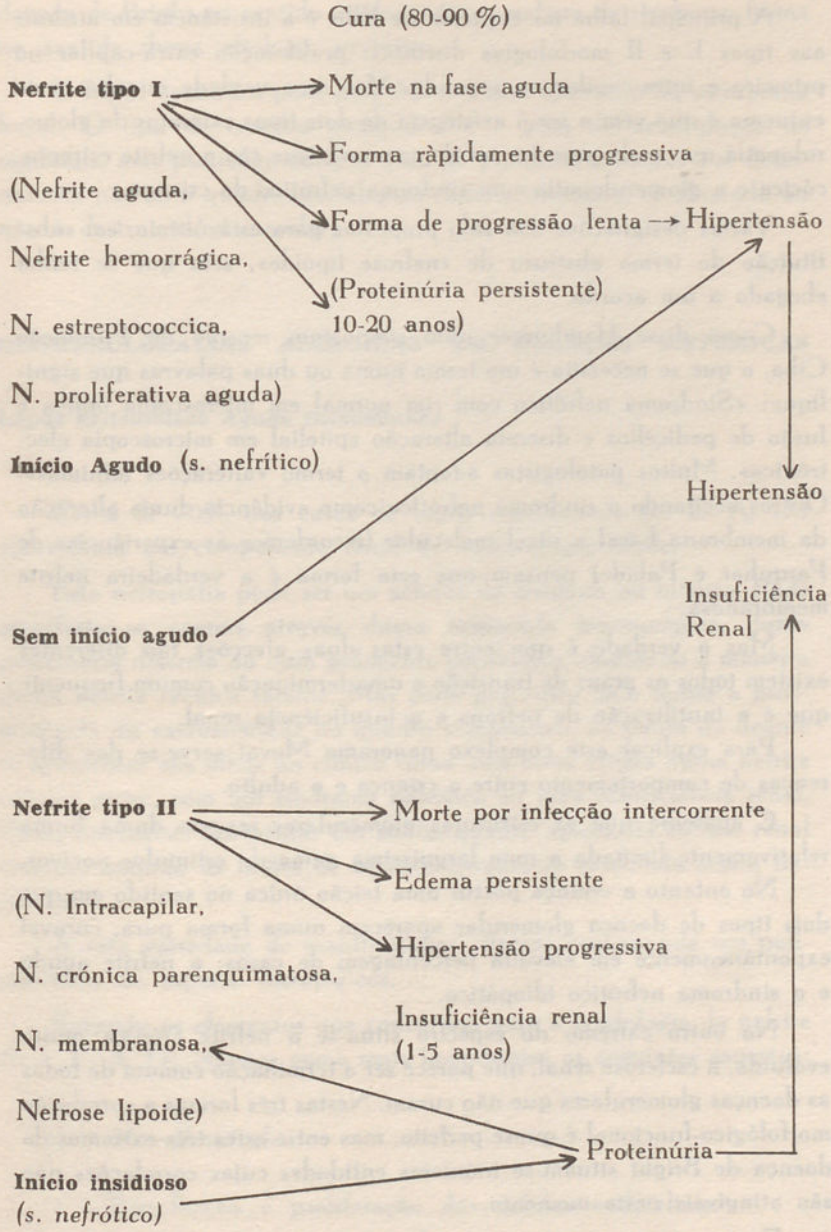
O velho conceito unitário filiando as glomerulopatias difusas em fases várias de evolução duma mesma doença não pode neste momento satisfazer-nos.

Mas por outro lado, as tentativas de classificação pluralista até aqui apresentadas não preenchem os requisitos e saem fora da realidade.

De todas as doutrinas deste tipo porém, a que foi enunciada por Ellis, baseada no estudo clínico e anatomo-patológico de 600 casos, por um período de mais de 20 anos merece uns momentos de atenção, quanto mais não seja pela difusão que tem tido.

O ponto de partida, aliás hoje aceite por grande número de autores é o de que a nefrite proliferativas aguda estreptococcica e a chamada «nefrite membranosa» são duas doenças diversas.

Daí a definição de dois tipos de nefrite, os famosos tipos I e II de Ellis, aceites por Wilson, que vamos procurar esquematizar segundo este último.


Cura (80-90 %)
Nefrite tipo I
Morte na fase aguda
Forma ràpidamente progressiva
(Nefrite aguda,
Forma de progressão lenta
Hipertensão
Nefrite hemorrágica,
(Proteinúria persistente)
N. estreptococcica,
10-20 anos)
N. proliferativa aguda)
Início Agudo (s. nefrítico)
Hipertensão
Insuficiência
Renal
Sem início agudo
Nefrite tipo II
Morte por infecção intercorrente
Edema persistente
(N. Intracapilar,
Hipertensão progressiva
N. crónica parenquimatosa,
Insuficiência renal
(1-5 anos)
N. membranosa,
Nefrose lipoide)
Proteinúria
Início insidioso
(s. nefrótico)
Cura (5-10 %)

A principal falha no esquema de Ellis é a insistência em atribuir aos tipos I. e II morfologias distintas: proliferação extra-capilar no primeiro e intra-capilar no segundo. Mas uma verdade ressalta neste esquema e que vem a ser a existência de dois tipos extremos de glomerulopatia que nada parecem ter de comum e que são a nefrite estreptocócica e a glomerulopatia com sindroma nefrótico da criança.

Várias designações têm sido propostas para esta última, em substituição do termo abstruso de «nefrose lipoide», sem que se tenha chegado a um acordo.

Como disse Hamburger num *simposium* recente da Fundação Ciba, o que se necessita é um termo numa ou duas palavras que signifique: «Sindroma nefrótico com rim normal em microscopia óptica e fusão de pedicélios e discreta alteração epitelial em microscopia electrónica». Muitos patologistas adoptam o termo «alterações mínimas». Outros aceitando o sindroma nefrótico como evidência duma alteração da membrana basal a nível molecular (recordemos as experiências de Farquhar e Palade) pensam que esta forma é a verdadeira nefrite membranosa.

Mas a verdade é que entre estas duas afecções tão diferentes existem todos os graus de transição e uma terminação comum frequente que é a inutilização de nefrons e a insuficiência renal.

Para explicar este complexo panorama Movat serve-se das diferenças de comportamento entre a criança e o adulto.

É aparente que as estruturas glomerulares reagem duma forma relativamente limitada a uma larguíssima gama de estímulos nocivos.

No entanto a criança possui uma feição única no sentido em que dois tipos de doença glomerular aparecem numa forma pura, curável expontâneamente em elevada percentagem de casos: a nefrite aguda e o sindroma nefrótico idiopático.

No outro extremo do espectro situa-se a nefrite crónica muito evoluída, a esclerose renal, que parece ser a terminação comum de todas as doenças glomerulares que não curam. Nestas três formas a correlação morfológico-funcional é quase perfeita, mas entre estes três extremos da doença de Bright situam-se inúmeras entidades cujas correlações não são atingíveis neste momento.

E no entanto a microscopia electrónica parece provar-nos que o ponto vulnerável e a origem destas alterações é sempre a membrana basal, embora obscurecida pelo predomínio das reacções secundárias, epiteliais ou endoteliais, o que nos leva a um conceito unitário da

doença de Bright no sentido morfogenético, embora de nenhuma forma no sentido duma etiologia unitária.

O factor comum é pois, para Movat, uma alteração da membrana basal. O tipo de reacção secundária e o grau de acumulação de materiais, mas particularmente o grau de proliferação reaccional determinaria não só o quadro morfológico como a evolução, conduzindo ou não à destruição glomerular.

GLOMERULOPATIAS ALÉRGICAS EM DOENÇAS SISTÉMICAS

Lupus Eritematoso Agudo Disseminado

Cerca de 70% dos casos de lupus disseminado (L. E. A. D.) apresentam um componente renal de variável gravidade.

Esta nefropatia pode ser um achado de autópsia ou biópsia. Pode manifestar-se apenas através duma hematúria microscópica, duma proteinúria discreta ou dum sedimento patológico, evoluindo à maneira duma nefrite crónica latente. Mas pode por outro lado tomar a proeminência ou exclusividade no quadro sintomático, ao ponto do doente se apresentar aos olhos do clínico como uma mera vítima duma nefrite crónica grave, com um sindroma nefrótico ou uma insuficiência renal. Pode, finalmente apresentar um súbito quadro agudo, de enfarte renal extenso, quando as lesões de angeíte necrosante associada sejam importantes.

A esta variedade de manifestações clínicas corresponde um polimorfismo de aspecto histológicos.

Revendo os elementos que concorrem para a morfologia da nefrite do L. E. A. D., citamos como mais importantes os seguintes aspectos:

A — Nos glomérulos

1 — Tumefacção e proliferação das células endoteliais.

2 — Espessamento e depósitos fibrinoides das membranas basais, dando o aspecto conhecido com a designação de «wire-loop», por se assemelhar a ansa de arame posta ao rubro dos bacteriologistas. (Fig. 6)

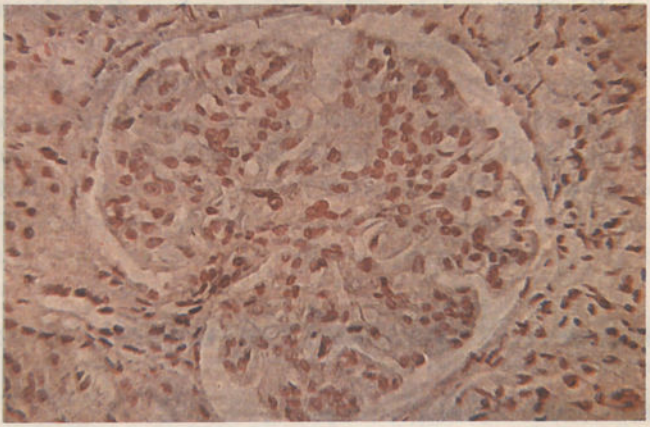


Fig. 6 — Lupus eritematoso agudo disseminado. Lesões de «wire-loop. Biópsia. Hematoxilina-Ensina (Pat. Méd. — Inst. Anat. Pat.)

3 — Tromboses hialinas dos vasos glomerulares.

4 — Necrose segmentares, com proliferação epitelial e aderência à cápsula de Bowman.

5 — Proliferação capsular e formação de crescentes fibro-epiteliais

6 — Kariorrexis e existência de corpos hematoxilinófilos ou corpos de Gross.

B — Nos tubos

1 — Alterações degenerativas focais.

2 — Presença de cilindros proteícos nos lumes.

C — No interstício

Edema e infiltração inflamatória

D — Nos vasos

1 — Depósitos fibrinoides e necrose local.

2 — Infiltração perivascular

3 — Fibrose e oclusões

Como se vê predominam as alterações glomerulares primárias, que no entanto, em nenhum caso são por si específicas.

As necroses segmentares são comuns em várias nefrites, principalmente descritas na nefrite aguda e na nefrite da púrpura reumatoide.

Também se tem insistido nelas, juntamente com os trombos hialinos, na nefrite da endocardite sub-aguda.

O espessamento da basal é constante nas nefrites crónicas chamadas membranosas por Bell, que se manifestam clìnicamente por sindroma nefrótico.

A proliferação capsular e formação de crescentes é proeminente nas nefrites ràpidamente progressivas.

Mas o facto é que todas as nefrites classificadas como «alérgicas» por Wardener podem apresentar em maior ou menor grau todos estes aspectos.

Os próprios corpos hematoxilinófilos, sendo o elemento mais sugestivo, podem aparecer noutras doenças do colagéneo, especialmente em certas angeítes alérgicas e na esclerodermia (Pimentel).

O que caracteriza o «rim do lupus» e permite ao patologista um diagnóstico é a coexistência de todas estas lesões e o seu carácter focal.

A microscopia electrónica, especialmente nas mãos de Farquhar e de Kark e Pirani, também tem contribuído para o esclarecimento destas alterações, mostrando que o espessamento das basais se faz à custa dum depósito proteíco (gamaglobulina?) entre a basal e o endotélio e da acumulação entre as células endoteliais do antes referido «basal like material», idêntico ao que se descreve nas nefrites proliferativas intracapilares.

Pelo contrário, perece haver escassa fusão de podocitos, mesmo nos casos com grande proteinúria.

Pirani e Kark, baseados no seu riquíssimo material (105 casos de L. E. A. D. estudados por biópsia renal) descrevem vários graus de lesão e tentam uma correlação morfológico-funcional.

Assim, os casos leves em que apenas existe moderada proliferação endotelial e espessamento focal da basal são frequentemente assintomáticos e designados pelos autores como «glomerulite do lupus».

Nos casos mais graves, com todos os componentes citados, a que chamam «glomerulonefrite do lupus» parece haver uma correlação entre a proteinúria e o grau de alteração da basal.

Pelo contrário, os resultados das provas funcionais não têm relação com a gravidade das alterações descritas pelo morfologista.

Este facto, corrente nas nefrites crónicas, explica-se numa base quantitativa dentro da teoria do «nefron intacto»: a filtração glomerular e os restantes parâmetros mensuráveis por estas provas dependem principalmente do número de unidades funcionantes.

A coexistência no lupus de tipos de lesão glomerular diversos, cada um deles predominando em outras formas de nefropatia explica certas feições clínicas da doença, manifestando-se ora como sindroma nefrótico, ora como sindroma nefrítico, ora como nefrite focal, nefrite crónica latente ou nefrite ràpidamente progressiva, conforme domina um dos componentes.

Explica também pelo seu carácter multifocal o «sedimento telescópico» tão sugestivo desta doença.

Mas porventura o maior interesse desta morfologia é prestar-se a especulações de ordem patogénica.

Como todos se recordam das lições de 1962, uma das feições mais curiosas do L. A. A. D. é a evidência de numerosos factores imunológicos com especificidade tissular ou celular que têm sido identificadas nesta enfermidade, tais como anticorpos antinucleares de vários tipos, factores anti-eritrocíticos, anti-plaquetários e muitos outros, manifestando notável variação de caso para caso e de momento para momento.

No caso específico do rim, globulinas com afinidade para a basal glomerular, têm sido descritas por vários autores, tal como noutras formas de glomerulopatia «alérgica».

A identidade entre estes corpos e a gamaglobulina descrita por Farquhar entre a basal e o endotélio, no rim de lupus, parece fortemente provável.

Estas globulinas, isoladas ou combinadas parecem ter, como sugere. Movat, notável semelhança com os complexos imunológicos da nefrite experimental de Dixon, Feldman e Vasquez e poderiam representar as lesões que resultam dum equilíbrio quantitativo entre antigénio-anticorpo.

É o momento de recordar que no modelo experimental destes autores quando existe excesso de anticorpo, as lesões produzidas são diversas, do tipo da nefrite aguda, tendo como expressão a formação de trombos hialinos e as necroses segmentares.

Finalmente, outro aspecto, recentemente demonstrado e de suma importância há que valorizar.

Em 1962, Freeman e Markowitz conseguiram extrair dum rim de L. E. A. D. gamaglobulinas com afinidade electiva para os núcleos das células renais.

No nosso laboratório conseguimos por outro lado, empregando a técnica da imunofluorescência, provar a existência no sangue de

doentes de L. E. A. D. de globulinas com afinidade especial para os núcleos das células da epiderme, do parênquima hepático, da mucosa intestinal, do músculo, estriado, do endotélio glomerular (Fig. 7) e dos tubos renais.

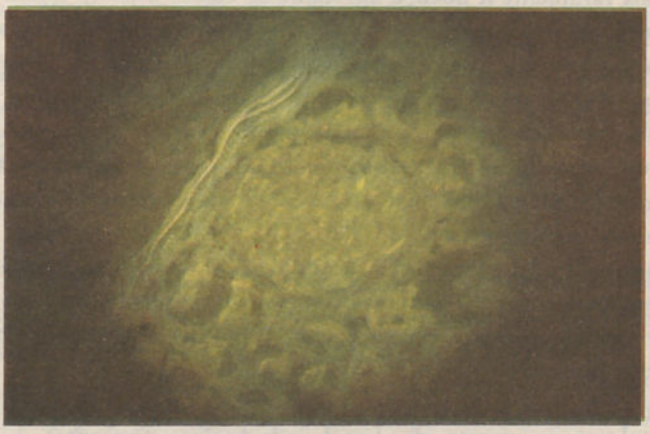


Fig. 7 — Factor anti-nuclear difuso no L. E. A. D. Método indirecto de imunofluorescência. Reacção entre soro do doente e rim humano normal

Estando assim demonstrado que no sangue destes doentes existem anticorpos específicos para a basal glomerular, parede vascular e núcleos celulares, é tentador construir uma hipótese patogénica da nefrite do lupus, desde que se aceite (o que cada vez parece mais verosímil) que estes anticorpos são citotóxicos.

Assim, dada a conhecida variação na produção de anticorpos no L. E. A. D. que se traduz por remissões espontâneas, variações serológicas e flutuações na intensidade do fenómeno L. E., o mesmo doente atravessaria fases de ausência de anticorpos (remissões), fases de produção de anticorpos anti-basal em equilíbrio quantitativo com o antigénio liberto (lesões de espessamento da basal e proliferação endotelial), fases de excesso de anticorpo (necroses, trombos hialinos e proliferação capsular) e fases de predomínio de anticorpos antinucleares (kariorrexis e corpos de Gross).

A feição multifocal, «telescópica» e o curso errático podem assim ter uma explicação.

Esta mesma multiplicidade de aspectos dita o curso clínico da nefropatia.

Como dissemos, uma parte dos casos apresenta-se como um simples sindroma nefrótico.

No entanto, como a doença sistémica é causa constante de hipergamaglobulinémia, o espectro electroforético é frequentemente diverso do sindroma nefrótico e o achado duma hipergamaglobulinémia neste último caso sugere o L. E. A. D. ou a amiloidose.

Mais raramente a doença apresenta-se com o aspecto duma glomerulonefrite crónica hipertensiva, com isostenúria e insuficiência renal.

Na maioria dos casos porém, os sintomas do L. E. A. D. referidos a outros órgãos precedem ou acompanham as manifestações renais.

Diferem bastante as opiniões quanto à eficácia da terapêutica pelos corticoesteroides na nefrite do lupus, sendo possìvelmente estas diferenças condicionadas pela diversidade do material estudado e a precocidade do tratamento.

Kark e Pirani mostram-nos resultados extremamente favoráveis no que respeita ao que os autores chamam «lesões activas», tais como: necrose focal, kariorrexis, corpos hematoxilinófilos, depósitos fibrinoides e trombos hialianos.

As alterações «reaccionais» e «residuais», tais como, proliferação endotelial, espessamente da basal, aderências, crescentes e fibrose não são, òbviamente, influenciadas.

O resultado terapêutico depende portanto da fase da doença e embora Kark e Pirani tenham uma boa percentagem de remissões, Hamburger e Colab. e Milnes, por exemplo apresentam-se bastante mais pessimistas.

Panarterite nodosa

Numa doença que atinge as artérias de, pràticamente, todos os órgãos, a lesão renal toma um papel frequentemente importante.

Esquemàticamente dois tipos de lesões se descrevem.

I — Lesões glomerulares, constituídas por necrose fibrinoide de segmentos ou de tufos, acompanhadas frequentemente de proliferação capsular e formação de crescentes, por vezes difíceis de distinguir duma nefrite aguda grave.

II — Lesões arteriais, típicas da panarterite, com necrose da média e infiltração inflamatória perivascular.

Estas lesões que podem atingir todas as artérias, desde a principal até às interlobulares, determinam frequentes oclusões se enfartes de várias dimensões.

As estenoses arteriais segmentares podem desencadear uma hipertensão e ao fim dum tempo somam-se a estas lesões as que resultam dum estado hipertensivo.

Os sinais e sintomas desta nefropatia são função do tipo de lesão predominante e da sua extensão. Muitos casos apenas apresentam hematuria microscópica, ou hematuria e proteinúria discretas.

Outros afectam o curso duma nefrite crónica.

As oclusões arteriais quando parciais podem conduzir a um quadro de hipertensão nefrogenea, de curso maligno.

Finalmente, as mesmas oclusões, quando totais podem dar origem a acidentes agudos, em que o enfarte renal se manifesta por cólera e hematúria macroscópica.

Púrpura reumatoide

A púrpura alérgica ou doença de Shoenlein-Henoch é frequentemente complicada com uma nefrite de tipo particular hoje bem estudada por Vernier e especialmente por Royer e Habib.

Segundo estes últimos autores é possível uma perfeita correlação clínico-patológica (invulgar nas glomerulopatias) que permite a partir da biópsia renal colher valiosas indicações de diagnóstico e prognóstico.

Royer e Habib classificam os seus casos em quatro grupos distintos:

I — Lesões de necrose e infiltração hialina segmentar, apanhando um tufo isolado em pequeno número de glomérulos.

É um quadro equivalente ao descrito por vários autores como «nefrite focal», em que o único sintoma clínico é a hematúria, intermitente e por vezes apenas microscópica.

O prognóstico é bom e a cura sem defeito é a regra.

II — Lesões necróticas e proliferativas do tipo «segmentar», em que um o umais tufos de numerosos glomérulos apresentam depósitos hialinos-granulosos e uma intensa proliferação das células epiteliais do folheto visceral da cápsula, por vezes acompanhada de proliferação endotelial e aderência ao folheto parietal.

Foi o tipo descrito por Vernier como específico da púrpura reumatoide.

As manifestações clínicas são: hematúria e proteinúria, que se prolongam.

Por vezes instala-se um verdadeiro sindroma nefrótico, reversível ou não.

O prognóstico a distância é frequentemente mau.

III — Lesões atingindo pràticamente todos os glomérulos, com intensa proliferação extra-capilar e formação de espessos crescentes fibro-epiteliais.

A contrapartida clínica é um quadro idêntico à nefrite ràpidamente evolutiva de Wardener ou formas tempestuosas de Loelhein, com proteinúria abundante, hipoproteinémia, edema, hipertensão e rápida progressão para a insuficiência renal com prognóstico invariàvelmente mau e desfecho em menos de um ano.

IV — Combinação dos tipos II e III, com elementos morfológicos dum e doutro e curso clínico intermédio ao de ambos. (Fig. 8)

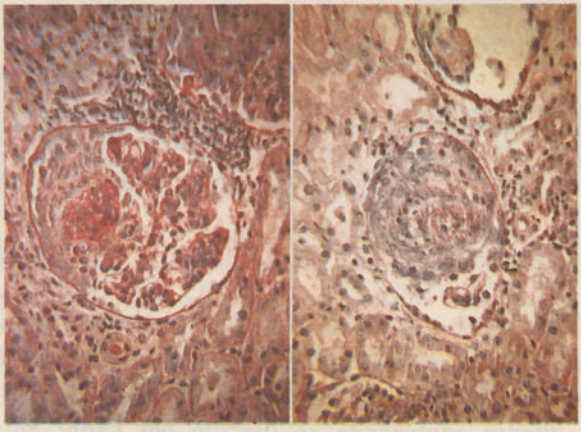


Fig. 8 — Dois aspectos de glomérulo nefrite de purpura reumatoide, tipo IV de Habib. Proliferação epitelial marcada afectando disposição segmentar ou formando crescentes. Mulher, 7 anos. Biópsia por função. Fix Zenkel, Col. Hemalumen — Mc. Mamus (Pat. Méd. e Inst. de Hist.)

Endocardite Bacteriana

A lesão descrita por Loelhein com a designação de «glomerulonefrite focal embólica», ou seja a necrose focal dum tufo glomerular ou duma parte dele, acompanhada ou não dum trombo hialino, não é embólica nem sequer específica da endocardite, encontrando-se na nefrite estreptoccica aguda, no lupus, na panarterite e na púpura reumatoide, por exemplo.

Repetidos autores, desde Libman, Friedberg, Kerr, Morgan e Jimenez. Diaz, entre outros têm insistido na frequência com que endocardite se encontra uma glomerulonefrite proliferativa difusa, aliás obtida experimentalmente por Paula de Nogueira, no coelho e por Lillihei e Visher, no cão.

Não obstante, em tratados de nefrologia recentíssimos vemos com surpresa a persistência caturra numa primeira impressão e a referência à nefrite «trombo-embólica» de Loelhein como tipo da nefropatia da endocardite bacteriana.

Na nossa experiência pessoal, já apreciável, pois é fundada em 14 autopsias e 18 biópsias renais em endocardites sub-agudas, a nefrite focal foi observada uma vez e a glomerulonefrite proliferativa difusa 15 vezes.

Não parece existir correlação entre a duração da doença e a aparição da nefrite, ao contrário do que pensa Milnes e seguramente a não há entre a glomerulopatia e a estirpe infectante, pois observamos nefropatias em endocardites por germens diversos.

Também não existe um tipo morfológico específico: no nosso material encontram-se formas intracapilares e extra-capilares e até, nalguns casos coexistem os dois tipos de alteração glomerular (Fig. 9).

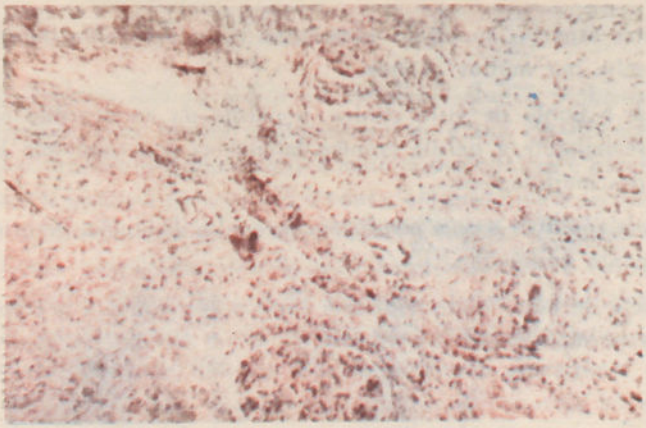


Fig. 9 — Endocardite sub-aguda Polimorfismo nas lesões glomerulares. Autópsia. Hematoxilina Eosina. (Pat. Méd. — Inst. Anat. Pat.)

como aliás noutras formas de nefrite crónica, com as quais se assemelham sob vários aspectos, inclusivé o imunológico.

Com efeito, foi possível demonstrar no nosso laboratório a presença de gamaglobulinas com afinidade para a membrana basal glomerular e para a parede vascular em 10 casos de endocardite estudados por imunofluorescência.

Além da fixação em toda a basal glomerular, deixando inteiramente livres as células endoteliais, verificamos especial afinidade destes sôros para o polo vascular do glomérulo e arteríola eferente (Fig. 10).

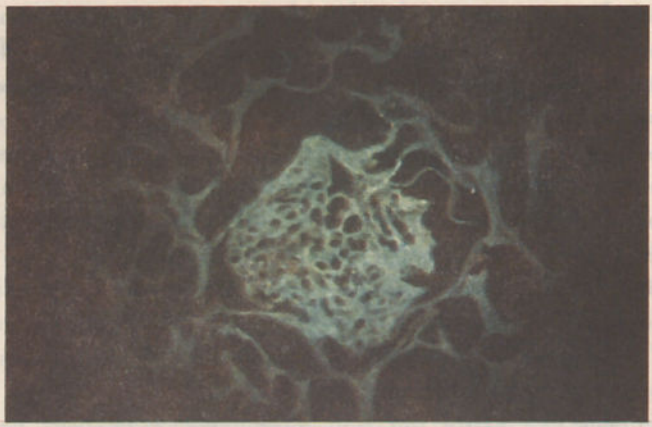


Fig. 10 — Factor anti-basal na endocardite subs-aguda. Método indirecto de imunofluorescência. Reacção entre rim normal e soro de doente

Estes aspectos suportam a hipótese duma patogenia imunológica, aliás aceite por muitos autores.

Sob o ponto de vista clínico, a nefrite da endocardite cursa de forma semelhante à nefrite crónica latente, com a qual tem bastante afinidades morfológicas.

Pode conduzir a uma insuficiência renal a distância, eventualidade infelizmente frequente.

Facto de notar e até aqui sem explicação: nunca é acompanhada de hipertensão arterial.

COMPARTICIPAÇÃO GLOMERULAR EM DOENÇAS METABÓLICAS

Numerosas doenças com uma expressão de tipo inflamatório afectando o conectivo podem apresentar glomerulopatias como foi dito.

Na maioria dos casos é atribuída a esta última uma patogenia imunológica, com pontos de contacto com as doenças designadas por Wardener como «glomerulopatias alérgicas».

Num grupo diferente colocam-se situações em que a localização glomerular dum processo metabólico anormal (amidoidose, diabetes) ou as consequências duma alteração hemodinâmica (hipertensão, trombose das artérias ou veias renais) determina a aparição duma nefropatia secundária.

No presente capítulo vamos ocupar-nos exclusivamente da amiloidose e da diabetes.

Amiloidose

Não é nosso intento entrar em detalhes sobre o problema geral da amiloidose, suas formas anatomo-clínicas e sua classificação.

Basta recordar aos alunos que a maioria dos clínicos e patologistas classificam a amiloidose, segundo a causa, em primitiva e secundária e segundo a distribuição de localizações em «típica» e «atípica».

A forma secundária, devida mais frequentemente à tuberculose, sepsis crónicas, sífilis, doença de Hodgkin, lepra, colite ulcerosa e artrite reumatoide e tem quase sempre uma distribuição «típica», nos órgãos parenquimatosos (fígado, rim, baço, cortex supra-renal e tiroideia) e intensa reacção metacromática com os corantes básicos de anilina. Fixa também fortemente o vermelho do Congo.

Já a amiloidose secundária do mieloma múltiplo tem frequentemente características «atípicas» e um conjunto de particularidades que levam muitos autores modernos a segregá-la para fora do grupo em que tem sido incluída e apresentada em grupo à parte, para muitos relacionado com a amiloidose primitiva.

A discussão deste interessantíssimo problema levar-nos-ia fora do assunto da lição de hoje.

As amiloidoses chamadas primitivas têm mais frequentemente, mas não sempre, uma distribuição «atípica», localizando-se nos músculos, nervos (forma de Corino de Andrade), miocárdio, derme e tracto digestivo.

A localização renal é encontrada em 70 % das formas secundárias e cerca de 30 % das primárias.

Anatomia Patológica

Nas suas fases iniciais a amiloidose apresenta-se aos olhos do patologista como uma doença multifocal, com numerosos depósitos nos glomérulos e na parede dos vasos. Estes depósitos vão aumentando ao ponto de bloquear completamente alguns glomérulos, com atrofia dos tubuli correspondentes.

Numa fase mais avançada sobrevém a fibrose, retracção e distorção da arquitectura renal sob a forma geralmente designada como rim retraído secundário.

A microscopia electrónica parece mostrar que os primeiros depósitos de amiloide se fazem na espessura da membrana basal, ou entre esta e o endotélio.

Mais tarde encontra-se amiloide entre a basal e o epitélio e em largas áreas a basal é destruída e completamente substituída por massas de amiloide de estrutura fibrilhar.

Parece existir uma relação entre esta substituição da basal por uma estrutura fibrilhar de malhas mais laxas e o aumento de permeabilidade glomerular.

Também por vezes se descrevem, complicando a amiloidose, tromboses das veias interlobulares.

Uma localização rara é a da amiloidose exclusivamente dos tubos colectores, dando origem a um sindroma de diabetes insípida nefrogenea.

Quadro Clínico

A amiloidose renal evoluciona invariàvelmente com proteinúria, frequentemente importante e dando origem a um sindroma nefrótico. Por vezes a proteinúria difere da dos outros tipos de sindroma nefrótico pela proporção elevada de globulinas na urina.

Nos casos de longa evolução a inutilização progressiva de nefrons conduz a uma insuficiência renal crónica, com isostenúria e retenção azotada.

A hipertensão arterial está por vezes presente nesta fase, mas predominam as formas de urémia sem elevação tensional.

A associação da trombose das veias renais pode desencadear um quadro de oligo-anúria.

Diagnóstico

É importante neste capítulo separar três tipos de casos:

a) Casos de amiloidose generalizada, com manifestações múltiplas que sugerem o diagnóstico, como exemplo: a coexistência de proteinúria com hepatoesplenomegalia, sindromas disenteriformes, manifestações de cardiomiopatia, macroglossia ou lesões cutâneas.

Posta naturalmente a suspeita de diagnóstico este poderá ser confirmado pela biópsia da gengiva, da pele, da mucosa rectal, do fígado ou do rim. Também o pode ser pela prova de vermelho do Congo, notando que esta só é positiva quando os depósitos de amiloide são importantes e grande a sua afinidade para o corante, por exemplo na amiloidose «típica» com grande infiltração hepática ou esplénica.

b) Casos sofrendo de doença com provável responsabilidade.

Uma proteinúria importante num doente tuberculoso crónico, com uma osteomielite arrastada, uma artrite reumatoide, etc., é razão para um diagnóstico de probabilidade.

c) Casos que se apresentam ao clínico apenas com sintomatologia renal e que muitas vezes são rotulados simplìsticamente de nefrose, sindroma nefrótico ou nefrite tipo II.

Numa grande parte dos casos dos dois últimos grupos a prova do vermelho do Congo é negativa.

Quando um doente de sindroma nefrótico apresenta uma alta velocidade de sedimentação e uma disproteinémia com hipergamaglobulinémia há que pensar, além do L. E. A. D., na amiloidose.

Mas o diagnóstico apenas pode ser feito pela biópsia renal.

A importância dum diagnóstico correcto baseia-se, segundo Milnes em vários pontos capitais.

Em primeiro lugar, parece estar provado que a amiloidose secundária pode suspender o seu curso evolutivo quando a causa seja removida.

Não está demonstrado que os depósitos amiloides desapareçam, mas a maioria dos autores pensa que é possível acentuada melhoria ou mesmo completa desaparição de sintomas com a supressão do primum movens.

Este facto é uma forte razão para procurar descobrir tal causa quando não patente, por exemplo uma tuberculose caseosa oculta.

Por outro lado justifica certas mutilações cirúrgicas, como a amputação dum membro afecto de supuração crónica incurável, a intervenção precoce sobre uma tuberculose vertebral ou outras situações semelhantes.

Também o conhecimento da existência duma amiloidose renal pode levar, no caso duma oligo-anúria intercorrente ao tratamento anticoagulante ou fibrinolítico, por ser a trombose das veias renais o diagnóstico mais provável.

Finalmente, a amiloidose constitui uma contra-indicação formal do emprego dos corticoesteroides, cujo uso e mesmo abuso, sem estudo prévio, em todos os sindromas nefróticos é hoje infelizmente corrente.

Glomerulopatia diabética

À medida que mais completos conhecimentos e arsenal terapêutico mais eficiente foram reduzindo a mortalidade do diabético atribuível às infecções a piogénios, à tuberculose e sobretudo ao coma acidótico, aumentando substâncialmente o tempo de vida desta classe de doentes, foram tomando proeminência as nefropatias, que, em conjunto com a aterosclerose e a hipertensão, constituem hoje as causas de morte mais frequentes no erro metabólico em causa.

As nefropatias do diabético são de vários tipos e diversas patogénicas, avultando no entanto entre elas a pielonefrite e uma das suas consequências, necrose papilar aguda, a ateromatose dos vasos renais, quer intraparenquimatosa, (conduzindo à nefroesclerose), quer da artéria renal (conduzindo à hipertensão), as lesões renais consecutivas à hipertensão essencial, tantas vezes associada à diabetes, e, finalmente a glomerulopatia designada como glomeruloesclerose diabética.

É sobre esta última que hoje vamos falar.

Sob o aspecto histopatológico, Pirani, Kark e Colab. subdividem a glomerulopatia em três formas: nodular, difusa e exudativa.

O tipo nodular foi primeiro descrito por Kimmelstiel e Wilson com a designação de glomeruloesclerose intercapilar, em 1936 e é caracterizada pela existência de massas esféricas de substância hialina, eosinofila, situadas à periferia dos glomérulos. O crescimento destes depósitos, projectando-se no sentido do lume capilar comprime-o e oblitera-o. A lesão é focal, atingindo variável número de glomérulos

com desigual intensidade e não tem correlação com a sintomatologia clínica.

A substância hialina cora de vermelho pelo Mc. Manus e a histoquímica indica-nos que a sua composição é próxima de outros mucopolisacáridos existentes em tecidos normais.

Friedenwald chamou a atenção para a correlação entre a nefropatia e a retinopatia diabética, também originada por depósitos semelhantes na parede dos vasos retinianos e Warren e Le Compte descreveram depósitos idênticos nos vasos de vários órgãos, especialmente no pâncreas.

Trata-se pois duma situação vascular generalizada ,à qual se pode aplicar o termo de hialinose, cunhado pelos patologistas.

Não existe correlação segura entre a gravidade da diabetes, pelo menos apreciada através do teor glicémico ou da tendência para a cetose, e esta alteração vascular. Se ela é mais frequente na diabetes de longa duração, não é menos verdade que nalguns casos a sua aparição é precoce, podendo preceder a hiperglicémia. Também é curioso citar que estas lesões podem estar presentes no hipercorticoidismo.

Os trabalhos de Jacobs parecem conduzir à convicção que, mais do que a hiperglicémia, é o teor no sangue de certos mucopolisacáridos ligados à hexosamina que se correlaciona com as lesões.

Os trabalhos recentes de Pirani, de Hamburger e outros, utilizando o microscópio electrónico vieram demonstrar que a lesão fundamental não é «intercapilar», como Kimmelstiel e Wilson supuseram, mas sim «intracapilar».

É com efeito entre a basal e o endotélio que se situam os depósitos hialinos, com uma topografia que lembra a da amiloidose. A fibrose é secundária à compressão e isquémia glomerular.

A lesão difusa, muito mais comum do que a nodular, é a principal responsável pela sintomatologia clínica e pela insuficiência renal terminal.

Os depósitos, de natureza idêntica aos da forma primeiro descrita, distribuem-se de maneira multifocal em várias ansas glomerulares. Mais tarde atingem todo o glomérulo que se torna exangue, com atrofia do tubo correspondente e distribuição de um número progressivo de nefrons.

Tal como na amiloidose, as alterações da basal provocam principalmente proteinúria ao passo que a inutilização de um número progressivamente crescente de unidades conduz à insuficiência renal.

A lesão exudativa é a mais rara e aparece sòmente em formas graves muito evoluídas. Consiste em depósitos fortemente eosinófilos que coram de laranja pelo Mallory, ao contrário dos outros que descrevemos que coram de azul, localizando-se na periferia dos lóbulos glomerulares, como pequenas coifas ou crescentes.

Como foi exposto, a glomerulopatia diabética pode aparecer no início da doença metabólica.

No entanto, são sobretudo os casos de longa duração que a exibem e pensa-se que pelo menos metade dos diabéticos juvenis virão a sofrer da doença se atingirem a maturidade.

A existência de lesões, comprováveis por biópsia parece preceder por longo período as manifestações clínicas.

Estas podem ser de natureza e grau variáveis.

Considera-se como forma mais típica a què se manifesta com a tríade sintomática de proteinúria, retinopatia e hipertensão e evoluciona progressivamente para a insuficiência renal, com isostenúria e urémia terminal.

No entanto a hipertensão falta frequentemente, o que se não pode dizer da retinopatia que quase sempre se encontra se for procurada cuidadosamente.

A recíproca não é no entanto obrigatória. Atingindo a retinopatia cerca de dois terços dos diabéticos muito evoluídos e a glomerulopatia apenas um terço dos mesmos, o achado de lesões de hialinose dos vasos retinianos não implica obrigatòriamente a existência de glomeruloesclerose.

Muitos casos apenas se traduzem por uma discreta proteinúria. Noutros esta manifestação, embora única, toma plano de grande proeminência, conduzindo a um típico sindroma nefrótico ,com hipoproteinémia, hiperlipémia e edemas.

Finalmente, noutros casos a nefropatia segue um curso encoberto até à eclosão da insuficiência renal.

É portanto incorrecto o emprego do termo «Sindroma de Kimmelstiel-Wilson» aplicado a exteriorização clínica duma nefropatia num diabético, pois que aqueles autores nos legaram, não a descrição dum sindroma clínico, mas sim o quadro morfológico da hialinose diabética quando localizada a parede dos capilares glomerulares.

ASPECTOS MÉDICOS DA PIELONEFRITE

Por

Ferreira Diniz *

Como C. Moura há pouco mais de um ano escrevia, é a pielonefrite um processo infeccioso no rim com multiplicação de bactérias patogénicas não específicas, que atinge não só o bacinete e os cálices, mas que invade também o parênquima, especialmente o tecido intersticial e o sistema tubular.

Quer dizer, ao conceito antigo de pielite, inflamação superficial do bacinete, sucedeu o de pielonefrite, tal como o apresentamos.

Mas, pielonefrite não é só a infecção ruidosa que, ou cura fácil, ou evolui ràpidamente para a urémia, como se julgava dantes. É principalmente uma doença crónica, de marcha tórpida e assintomática ou quase. E, as estatísticas indicam-nos, que apenas 10 a 20% dos casos comprovados na necrópsia foram diagnosticados clìnicamente; o mesmo é dizer que 80 a 90% desses doentes com pielonefrite passaram sem diagnóstico.

Este aspecto é evidentemente de extraordinária importância, pois sendo a doença uma invasão bacteriana directa, o diagnóstico oportuno e a terapêutica antibiótica conveniente, podem debelar o processo e evitar a tempo, a irreversível fibrose cicatricial.

Trataremos principalmente de considerações etiopatogénicas. Abordaremos depois muito resumidamente, o problema do diagnóstico e as normas gerais da terapêutica médica anti-infecciosa.

---

* Assistente de Patologia Médica na Faculdade de Medicina de Lisboa

I — CONSIDERAÇÕES ETIOPATOGÉNICAS

Sendo a pielonefrite um processo infeccioso bacteriano localizado no interstício renal, duas entidades distintas, deverão em princípio ser analisadas.

o agente infectante e
o organismo infectado.
Começaremos pelo primeiro:

A — Agente infectante

Muitos são os germens que podem causar uma pielonefrite. Entre nós, de acordo com o estudo Laboratorial de T. Pereira e C. Araújo, o agente mais frequentemente encontrado é o E. Coli (47,6 %), de longe seguido em frequência pelas bactérias do grupo Proteus (10,8 %) e Klebsiella (10,3 %).

Note-se que nos processos agudos simples encontra-se geralmente um só germen; mas que em contrapartida, nos outros casos, com frequência associados a anormalidades estruturais do aparelho excretor, é elevada a percentagem de doentes com mais de uma estirpe patogénea.

Referidas as bactérias mais frequentes encontradas surge lógica a pergunta:

Como chegam ao rim os agentes patogéneos? É clássico considerar 3 possíveis vias de infecção:

— Hemática
— Linfática
— Ascendente (canalicular)

1) *Via hemática* — Sendo o rim um órgão muito vascularizado com funções de emunctório, hão-de forçosamente convergir nele as bacteriémias. Note-se contudo, que ao contrário do fígado e do baço, o rim tem muito pequeno poder fixador de bactérias. Não obstante, ninguém duvida, cremos nós, que a tuberculose renal ou as metástases estafilocócicas no rim, no decorrer das septicémias, têm essa patogenia.

Talvez por isso, e talvez também porque na experiência animal a inoculação vascular é uma técnica fácil, os investigadores têm-se tentado por ela. Contudo os resultados experimentais estão longe de ser claros e conclusivos.

Com efeito, a injecção endovenosa de alguns agentes da infecção renal humana (Coli por ex.) em animais normais, só raramente lhes causou pielonefrite. Em contrapartida, as estirpes virulentas do Estafilococo dourado já são capazes de a causar.

Quer dizer, a qualidade do germen inoculado tem importância e não são os microorganismos com maior nefropatogenidade na experimentação animal, os que mais frequentemente se encontram na infecção humana.

Mas, se em vez de animais normais se utilizarem para as inoculações com Coli, animais com rim traumatizado ou com laqueação ureteral, já se produzirá pielonefrite.

Portanto, independentemente da espécie bacteriana em causa outros factores há, responsáveis pelo aparecimento da pielonefrite em presença duma bacteriémia.

Voltaremos adiante a eles ,no decorrer desta nossa exposição.

A propósito do diferente comportamento das várias espécies bacterianas, há curiosas experiências acerca da urease dos proteus, um potente enzima existente nestes microorganismos, que nos ajudam a compreender melhor muitos factos da clínica.

Com efeito, de experiências com cultura de tecido renal infectado por proteus e da directa inoculação dessa urease no rim, parece poder concluir-se que o enzima desses germens é nefrotóxico, podendo contribuir para a patogenia da pielonefrite por 2 caminhos: favorecendo a infecção intra celular no epitélio tubular e criando uma alcalinidade, que gera, não só a necrose epitelial mas também precipitações intratubulares com formação de cálculos.

Esta localização intracelular do germen pode ajudar a explicar porque são as infecções a Proteus muito mais persistentes e resistentes à terapêutica do que as causadas por outras bactérias (coli por ex.).

E, como a actividade da urease persiste mesmo após a morte do germen, um sofrimento renal pode ainda ser esperado, depois da esterilização antibiótica.

2) *Via linfática* — Falando desta via de infecção 2 aspectos devem ser distinguidos:

— a propagação directa duma infecção da parte baixa do aparelho urinário (bexiga), ao rim.

— a propagação do processo de pielite ao interstício renal.

Quanto à primeira via, propagação linfática directa à parte alta do aparelho urinário duvida-se da sua existência, pois não há convincente demonstração de vasos linfáticos que a façam.

Hoje tende muito a admitir-se uma via linfo-hematogénea: os germens entrando nos canais linfáticos perivesicais alcançariam o canal torácico, e daí a corrente sanguínea, pela qual chegariam ao rim.

Quanto à propagação do processo do bacinete ao interstício, está provado experimentalmente por Hart que existe, e parece até, que essa propagação linfática é mais rápida do que por via canalicular, a qual só se dá, nas situações de hipertensão piélica, e por meio dos refluxos pielorenais.

3) *Via Ascedente* — Seja qual for a causa duma estase urinária, há sempre possibilidade de propagação duma infecção baixa ao rim; contudo esta não é obrigatòriamente conduzida por via intracanalicular, através duma coluna de urina infectada. Poderá seguir sem dúvida essa via, através dum refluxo, passivo, permanente, ou activo de micção; mas parece bem assente, que também poderá chegar ao rim, através dos linfáticos ou dos vasos sanguíneos.

Antes de terminar a exposição sobre mecanismos etiológicos, não poderemos deixar de falar na chamada «Nefrite do Saridon».

Numa doença como a pielonefrite em que há invasão bacteriana directa dum órgão, quase parece contraditório fazer referência a mecanismos etiopatogénicos de natureza química.

Contudo, verificou-se a existência dum substracto anatomo-patológico idêntico (infiltração intersticial no rim) em doentes com pielonefrite e em indivíduos grandes consumidores de analgésicos contendo fenacetina.

Não há, no entanto, unanimidade de opinião entre os diferentes autores que têm estudado o assunto:

Assim uns (Zollinger, Moeschlin, Gsell) acreditam que possa haver uma lesão renal directa pela fenacetina ou seus metabolitos.

Outros pensam de maneira diferente:

Reubi baseado na clínica e na experimentação animal, inclina-se a considerar que uma pielonefrite crónica, oligosintomática, originaria cefaleias rebeldes e abuso de analgésicos; as lesões encontradas não seriam portanto mais do que o quadro histológico da infecção.

Seja como for, o que se verificou bem experimentalmente foi que os animais longamente tratados com fenacetina, desenvolveram quando em contacto com bactérias nefrotrópicas, formas muito mais graves de pielonefrite do que os animais que constavam dos lotes de controle.

Uma segunda pergunta parece pertinente aqui:

Qual o local do órgão e os factores que condicionam a fixação dos germens?

A resposta a esta pergunta leva-nos directamente à segunda entidade que no início do capítulo nos propuzemos tratar.

B — O organismo infectado

As lesões anatómicas da pielonefrite são, é hábito dizer-se, mais características ao exame macroscópico que ao exame histológico.

Com efeito, são muito patentes e utilizadas no diagnóstico macroscópico da pielonefrite:

— A unilateralidade exclusiva das lesões ou pelo menos a sua predominância unilateral.

— A distribuição focal, em que focos ou cicatrizes alternam com zonas de tecido são, criando ,quando muito extensos, os tão característicos rins retraídos e lobulados, e ainda

— as frequentes sequelas da infecção no baciente (espessamentos, dilatações, etc.)

Todos estes aspectos predominam na parte medular do órgão.

Em estudo microscópico, porém, nada excepto a infiltração de neutrófilos é patognomónica; e mesmo esta, dizem os histologistas, só se não estiver na vizinhança dum foco de necrose.

Apontamos seguidamente alguns dos critérios histológicos mais frequentemente usados:

— infiltração intersticial (leucocitos e células redondas)

— fibrose periglomerular com glomérulo relativamente intacto (por vezes glomerulite invasiva)

— atrofia tubular

— fibrose peritubular

— lesões vasculares de tipo endarterite obliterante ou com espessamento e hialinização de todas as camadas do vaso

— cilindros celulares

— túbulos dilatados com cilindros acelulares constituídos por um coloide semelhante ao tiroideu (imagens pseudo tiroideias).

Estes diferentes aspectos são evidentemnte variáveis na sua extensão e nas suas proporções com o estado evolutivo da afecção.

Algures, referimos que independentemente da espécie bacteriana, outros factores havia que condicionavam a implantação e manutenção do processo.

Propositadamente, porque fazem parte do tema doutro artigo, não abordaremos aqui o extraordinário papel que têm as causas locais de estase urinária, congénitas ou adquiridas.

Referir-nos-emos principalmente a alguns factores gerais que tenham ou possam ter acção condicionante. Trataremos sòmente dos mais importantes:

Relação da pielonefrite com a diabetes

É frequente afirmar-se que o diabético é um pielonefrítico potencial. Na verdade as estatísticas de Harrison (1942) Rohrer (1948) e Joron (1955) em que se comparam percentagens de piúria, entre diabéticos e lotes de doentes não diabéticos, não deixam margem para dúvidas que a infecção é mais frequente no diabético.

Também nós, num pequeno trabalho feito o ano pasado, encontramos 10 pielonefrites em 16 diabéticos.

Sabe-se com efeito que o terreno diabético predispõe às infecções; não por favorecer o crescimento dos germes, mas principalmente por diminuir a resistência ao seu ataque, talvez por transtorno dos mecanismos de fagocitose.

Hoje tende a acreditar-se, que estes transtornos estão mais na dependência da cetose e das perturbações hidro-electrolíticas do diabético mal equilibrado, do que dos níveis de glicose sanguínea ou tissular, como antigamente se supunha.

A propósito de diabetes e pielonefrite é forçoso falar de necrose papilar. Na verdade esta complicação não é específica da diabetes, mas no entanto está frequentemente associada a ela. A sua patogenia não está completamente aclarada: como pode surgir com diferentes espécies bacterianas, valoriza-se mais o órgão atacado do que o agente atacante. Pensa-se hoje, que a pobreza da irrigação papilar, as lesões vasculares da diabetes e a isquémia resultante dum intenso edema inflamatório, podem dar à infecção banal o carácter necrosante, que tão grave torna esta forma de pielonefrite.

Relação da pielonefrite com a Hipokaliémia

Em plano experimental, a depleção aguda de potássio faz aparecer no rim lesões reversíveis, localizadas às mitocondrias dos tubos colectores do apex papilar, associadas a anormalidades citoquímicas, tais como redução da actividade da dehidrogenase láctica.

Mas é a depleção crónica que principalmente nos interessa aqui, pois é ela que leva ao aparecimento de fibrose intersticial irreversível, um achado histológico, como dissemos, muito comum na pielonefrite.

Com efeito, experiências em ratos, com depleção crónica de potássio, permitiram ver, não só o desenvolvimento da fibrose medular, mas também que estes animais hipokaliémicos eram muito mais sensíveis à infecção renal experimental do que os animais de controle normalmente alimentados.

Também em plano clínico os achados são concordantes:

Muehrcke, estudando 18 doentes com hipokaliémia crónica de diversa etiologia, por meio de biópsia renal, encontrou em 12 deles histológica evidência de pielonefrite, e em mais 5 ainda, fibrose intersticial apenas.

Tudo isto nos parece indicar que o rim destas situações de deficiência potássica é mais susceptível à infecção bacteriana do que o rim normal, ainda que as razões íntimas do facto, não sejam contudo suficientemente claras.

Relação da pielonefrite com a hipertensão

Grieble e Jakson, numa extensa revisão englobando material clínico e de autópsia, citam-nos que a incidência da infecção urinária entre os doentes hipertensos estudados foi de 13 %, número este significativamente maior do que o do grupo de controle, contendo doentes brônquicos crónicos, em que a percentagem foi apenas de 3 %.

Também em 342 casos de pielonefrite comprovados na necrópsia, encontraram hipertensão arterial em 35 %.

Os autores sugerem ainda, baseados em estudos de correlação anatomo-clínica, que a pielonefrite tivesse sido a causa da hipertensão em 40 a 50 % dos seus casos, nos quais, ambas as condições estavam presentes.

Na verdade, desde os trabalhos de Kincaid Smith, que novamente se vem valorizando mais a pielonefrite na etiologia de muitos casos de hipertensão. Com efeito, no rim retraído e lobulado da pielonefrite crónica, há múltiplas áreas de isquémia, e são provàvelmente estas, que pelo mecanismo de Goldblat geram a hipertensão arterial.

Também nos vasos, as lesões de proliferação da íntima são muito marcadas nos processos crónicos de pielonefrite; Kincaid Smith verificou ainda mais: que as zonas de infarte incompleto, exactamente

aquelas de potencialidade hipertensiva, eram relativamente comuns nos casos de infecção urinária com hipertensão e, pelo contrário, ausentes ou mínimas, nas pielonefrites cursando com tensões normais.

Quer dizer, há argumentos clínicos e anatomopatológicos para fazer crer, que a pielonefrite possa ser a causa, exclusiva ou coadjuvante, de muitas insuficiencias renais, cursando com hipertensão.

E é na verdade muito útil o conhecimento deste facto:

Baseado nele, compreendemos bem que se possam curar hipertensões arteriais com antibióticos, em casos, que doutra maneira tratados, evoluiriam progressivamente, talvez, sob a designação vaga de hipertensão essencial.

Também percebemos agora melhor, alguns dos agravamentos inesperados nos nefropatas crónicas (glomerulonefríticos por ex.), que melhoram, por vezes espectacularmente, com os antibióticos, e que outra coisa não são, que enxertos sépticos num órgão já doente.

II — O PROBLEMA DO DIAGNÓSTICO

A maioria dos doentes de pielonefrite crónica são assintomáticos ou quase.

Na verdade, de 45 doentes com pielonefrite averiguada que recentemente estudamos, 34 não tinham queixas, ou elas eram tão insignificantes e incaracterísticas, que nunca induziriam a um diagnóstico, se não tivessemos investigado laboratorialmente nesse sentido.

Sendo assim, é preciso em primeiro lugar pensar que a doença existe, que é frequente e que geralmente não dá sintomas.

Convém seguidamente lembrar que os diabéticos, os idosos ou com mau estado geral, os doentes das vias urinárias baixas, os hipertensos, os nefropatas crónicos, seja qual for o diagnóstico clínico que tenham, e os urémicos, são muitas vezes pielonefrítricos; mas que muitos outros, talvez até aparentemente saudáveis, também podem ter a infecção urinária, quer como doença exclusiva, quer como acompanhante doutra situação qualquer.

Ainda que para o estudo conveniente de alguns casos, principalmente dos residivantes, sejam necessários exames mais complexos, alguns do domínio do urologista, não será despropositado acentuar mais uma vez, que 2 exames simples e relativamente económicos, bastam geralmente para pôr o diagnóstico:

— A análise habitual de urinas com um bom estudo de sedimento, em particular a contagem de leucocitos e a pesquisa de *glitter-cells;*

— O exame bacteriológico de urinas (se possível, com teste de sensibilidade aos antibióticos.)

Acerca do valor diagnóstico da biópsia renal nas pielonefrites, não há unanimidade de opinião entre os diferentes autores que a têm utilizado. No entanto, o facto da doença ser essencialmente focal, dá à biópsia renal nesta afecção, uma utilidade menor do que a que tem nas doenças difusas.

Algumas vezes, contudo, culturas positivas, a partir da agulha de biópsia, permitiram comprovações diagnósticas, que até aí não tinham sido possíveis, com outros processos de investigação.

III — NORMAS GERAIS DA TERAPÊUTICA ANTI-INFECCIOSA

Não trataremos evidentemente das várias terapêuticas sintomáticas nem das terapêuticas cirúrgicas em absoluto necessárias, nos casos com causas condicionantes obstructivas.

Limitar-nos-emos à luta contra a infecção.

Numa afecção de marcha lenta a maior parte das vezes, é sempre muito difícil averiguar bem da eficácia duma medicação anti-infecciosa.

Esta, no entanto, sempre deverá ser feita.

Ainda que muitos casos não se curem no verdadeiro sentido da palavra, os tratamentos enérgicos, principalmente nos surtos de agudização, permitem um grau de melhoria que não é para desprezar.

Por outro lado, compreende-se bem o justificado receio, dos possíveis inconvenientes duma terapêutica antibiótica prolongada, numa doença como esta, em que a insuficiência renal aguda pode surgir dum momento para o outro.

Lembramos a propósito, que cada tubo colector drena alguns milhares de glomérulos, e que muito tubos colectores podem ser excluídos na pielonefrite, pela compressão do exsudado inflamatório.

No entanto, do vasto arsenal de antibióticos, apenas a Polimixina e a Bacitracina são seguramente nefrotóxicos.

Quanto aos outros, não há estudos convenientes de nefrotoxidade, pois na experimentação animal, as doses usadas são muito superiores às máximas doses terapêuticas.

Parece também, que a acção tóxica dos diferentes antibióticos, está mais na dependência dos altos níveis circulantes, do que das doses totais feitas prolongadamente.

Posto isto, urge tratar bem a pielonefrite:

— Procurar se possível a estirpe ou estirpes patogéneas;

— Fazer um teste de sensibilidade aos antibióticos;

— Escolher o agente terapêutico mais conveniente, sempre com senso crítico, e considerando que a sensibilidade revelada no antibiograma se pode modificar dum momento para o outro, e que nem sempre a susceptibilidade revelada no laboratório é espelho fiel do comportamento do agente in vivo.

Escolhendo uma terapêutica às cegas, é bom pensar que a Estreptomicina, as Sulfonamidas e a Tetraciclina só se mostram activas sobre 50 % dos agentes patogeneos habituais; que com o Cloranfenicol e a Nitrofurantoina (Furadantina) as percentagens de germens sensíveis chegam respectivamente a 80 e 90 % e que a Novobiocina é uma droga electivamente anti-estafilocócica.

Note-se a propósito de «Furadantina» o aviso de Reubi: Apesar da grande sensibilidade in vitro das bactérias a esta droga, ela não dá concentrações sanguíneas e tissulares suficientes, o que a contraindica como medicamento de primeira linha.

Mas o fundamental no tratamento médico anti-infeccioso é que seja prolongado, várias semanas em geral.

Também muitas vezes uma só cura não chega, e é preciso então realizar várias curas sucessivas, ao longo de muitos meses, ou mesmo até de anos.

ASPECTOS UROLÓGICOS DE PIELONEFRITE

Por

*António Carneiro de Moura**

A inflamação crónica do rim, vem sendo nestes últimos anos objecto dos mais meticulosos estudos e considerações, não só dos urólogos e internistas, como também dos fisiologistas, bacteriologistas e histopalogistas.

Apesar de ter dado lugar a intensivos estudos clínicos e pesquisas laboratoriais, muitos aspectos da pielonefrite continuam por explicar.

Ao contrário do que talvez estejam esperando, vou considerar o assunto pielonefrites, suficientemente conhecido e ventilado nas suas linhas gerais e conceitos actuais, para me poder limitar a encarar o problema ùnicamente sob o ponto de vista do urologista, pois é minha intenção deixar ficar todos os restantes aspectos da questão, para o Internista, que irá falar-vos no próximo dia.

Se este capítulo, hoje tão aliciante da patologia, ganha em ser tratado pelos especialistas em Medicina Interna devido ao seu pleiomorfismo, a verdade é que o urólogo tem que ser constantemente solicitado, pois a sua colaboração não pode ser dispensada no estudo desta doença insidiosa e subtil, com manifestações clínicas e patológicas muito variadas, nas quais avultam os obstáculos à evacuação da urina, e a consequente hiperpressão no interior dos diferentes segmentos das vias uprinárias.

---

* Professor Extraordinário de Urologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Agradeço ao Prof. Arsénio Cordeiro a honra que, me concedeu ao convidar-me para pronunciar esta lição no seu curso de Patologia Médica.

Embora se saiba de antemão, que muitas infecções ocorrem em aparelhos urinários não obstruídos, e que portanto nem todos os pielonefríticos crónicos têem possibilidade de cura cirúrgica, por não existirem neles lesões orgânicas ou funcionais do «tractus» urinário, a verdade é que todos devem ser examinados pelo urólogo.

*

Pensarão os Senhores que alguns anos atraz, se incluiria num curso Nefrologia, uma lição sobre Pielonefrites?

De maneira alguma, pois durante os longos anos que passaram desde que BRIGHT fez a sua primeira descrição, a glomerulo-nefrite foi objecto de numerosos trabalhos, ao contrário da pielonefrite crónica que foi esquecida até aos nossos dias, não figurando sequer nas classificações das doenças renais.

Tudo isto mudou nos últimos anos porém; sabemos hoje que a doença é de grande importância e de ocorrência muito frequente. É sem dúvida a mais comum das doenças graves do rim, chamando sempre a si delicados problemas de diagnóstico e de terapêutica, devendo ser considerada actualmente como a causa mais frequente da insuficiência renal, sendo além disso, muito provàvelmente a doença básica na hipertensão maligna.

Como foi possível errar-se durante tanto tempo?

Um dos motivos, foi considerar-se que a pielonefrite era sempre a desfavorável complicação de graves e irreversíveis situações urológicas. O que não é verdade, pois pode-se morrer de pielonefrite crónica com um «tractus» urinário normal ou quasi! Na realidade, num terço dos falecidos de urémia por pielonefrite crónica, não existe lesão urológica (1) (2).

Outro motivo, também só tardiamente esclarecido, foi o de pensar-se erradamente, que tratando-se a maior parte das vezes de simples infecção do bacinete, uma vez debelada a fase aguda, o problema estava resolvido, e não havia necessidade de instituir tratamentos prolongados, que sabemos serem hoje indispensáveis na profilaxia e no tratamento da pielonefrite crónica. Julgava-se que o rim, encontrava sempre meios de libertar-se dos germens, e recuperar a sua normalidade absoluta, uma vez desaparecida a causa.

Sabemos, actualmente, que o restabelecimento aparente é muitas vezes ilusório, e que a doença pode prosseguir lenta e insidiosamente o seu curso, algumas vezes até sem crise aguda inicial identificável;

sabemos, também, que a fase final pode ser a de uma insuficiência renal crónica com urémia, semelhante, em tudo, a qualquer forma de mal de Bright; e sabemos também que pode haver hipertensão, aparentemente na dependência da afecção renal. E como a pielonefrite algumas vezes é unilateral, oferece-nos a possibilidade tentadora de, extirpando o rim, podermos influir favoràvelmente sobre a hiperpiésia.

*

São na realidade notáveis os progressos realizados nos últimos anos em matéria de diagnóstico e de conhecimento da doença.

Por exemplo, os métodos clínicos de laboratório para o diagnóstico das infecções urinárias, foram muito enriquecidos, em especial com a introdução das culturas quantitativas da urina, porque não existindo método prático para obter espécimens de urina para cultura, sem o risco de contaminação desta pelas bactérias que vivem no canal uretral, só a contagem das colónias de bactérias, permite distinguir a contaminação da verdadeira bacteriúria. (3)

Pessoas consideradas normais eliminam bactérias na sua urina por vezes em quantidade apreciável, e isto na ausência de sinais de infecção urinária, chamando-se a esta situação bacteriúria assintomática, que é encontrada muitas vezes nas mulheres, nos grupos idosos e nas pessoas de baixo nível social e económico.

No decorrer dos últimos anos, particular atenção foi dada à pesquisa da bacteriúria isolada para o diagnóstico das pielonefrites latentes. Na realidade, se a forma obstrutiva das pielonefrites crónicas não encerra grandes mistérios patogénicos, o estudo das formas não obstrutivas, levanta novos problemas.

Pode-se considerar que possuímos actualmente um conjunto de meios, especialmente radiológicos e laboratoriais, que podem sugerir o diagnóstico das formas crónicas da pielonefrite.

No capítulo do diagnóstico laboratorial, o esforço dos internistas foi notável, mas os urólogos estimulados no campo diagnóstico, parece que começaram a trabalhar mais deligentemente, não só continuando a determinar a presença (ou a ausência) de obstrução anatómica ou funcional do «tractus» urinário, mas também procurando obter nos seus métodos urográficos sinais de maior subtileza, e melhorando os seus processos de investigação.

Ao nível do rim, particular atenção foi prestada aos refluxos piélicos, de que lhes falei ràpidamente mais adiante, e ao nível da

bexiga, grande relevo foi dado ao refluxo vesico-renal, por se ter verificado que ele pode ocorrer mesmo na ausência de bexiga retencionista ou neurogénica.

Podemos hoje afirmar, que o defeito básico em muitos doentes com pielonefrite não obstrutiva, é uma junção uretero-vesical incapaz de cumprir o papel que lhe estava destinado. A pielonefrite nestes casos é o resultado directo da urina infectada da bexiga subir ao rim devido ao refluxo vesico-renal; deste modo, os urólogos podem explicar a própria pielonefrite não obstrutiva, pela presença de um refluxo vesico-renal, que perpetua uma infecção urinária, mesmo na ausência de obstrução. Trata-se de refluxos intermitentes, em doentes cujo urograma é normal, em que a sua presença não era sequer encarada.

No entanto, apesar de muitos progressos, muita coisa há ainda incerta a respeito das pielonefrites, e um diagnóstico de pielonefrite crónica, é sempre difícil, excepto se for baseado no exame macro ou microscópico do rim.

Os testes de função renal em separado, os pielogramas, a biopsia renal, o exame bacteriológico da urina e o exame de sedimento urinário segundo as modernas orientações, são muitas vezes úteis e sugestivos, mas nenhum destes métodos assegura um diagnóstico sempre certo. E dar-lhes-ei com exemplo, talvez o mais perturbante: a demonstração de grande número de bactérias na urina (bacteriúria significativa», que desde KASS (3) estamos dando tão grande importância para o diagnóstico, em rigor indica sòmente a invasão secundária do tecido renal, talvez já prèviamente lesado, e não pode ser olhada como a certeza absoluta da doença renal ser causada pela infecção bacteriana.

É por isso, que se pode dizer como BEENSON (4), que o diagnóstico de pielonefrite crónica se apresenta ainda muitas vezes como uma espécie de «caixote do lixo», tal como a doença arterio-esclerótica do coração.

*

Uma definição correcta de pielonefrite, diz respeito às alterações provocadas por um processo infeccioso, com multiplicação de bactérias patogénicas não específicas, que atinge não só o bacinete e os cálices, mas invade também o parenquima renal, em especial o tecido intersticial e o sistema tubular. (2)

Por outras palavras: reacção inflamatória directa da pelve e dos interstícios parenquimatosos por bactérias, com efeitos secundários nos aparelhos tubular, glomerular e vascular (5).

Qualquer destas definições, inclui não só os efeitos directos do ataque bacteriano, mas também aqueles de origem vascular ou cicatricial e até, muito possìvelmente, alterações imunológicas, que podem desempenhar papel de relevo na fisiopatologia e no quadro clínico desta afecção (2).

A infiltração do tecido intersticial, que é pleiomórfica ao máximo, acompanha-se sempre de lesões muito evidentes do sistema tubular, que ràpidamente se instalam, ao contrário das alterações glomerulares, bastante mais tardias na sua aparição.

A capacidade de concentrar a urina é portanto atingida precocemente e mais severamente que a filtração glomerular, pelo que é muito frequente a poliúria na pielonefrite crónica.

O tecido conjuntivo intersticial do rim, que engloba os tubos e os glomérulos, tem um grande papel (certamente maior que aquele que lhe tinha sido atribuído), tanto em fisiologia como em patologia renal, podendo hoje dizer-se, sem receio de desmentido, que as manifestações inflamatórias agudas ou crónicas que ali se encontram são, muito provàvelmente, as formas mais frequentes de doença renal.

Quando a pielonefrite é aguda, os seus sintomas são sempre característicos; por isso, o seu diagnóstico raramente põe problemas, e com os actuais processos de tratamento obtém-se quase sempre, uma resposta terapêutica favorável e fácil.

Na pielonefrite crónica tudo é diferente. A começar pela sintomatologia, que é proteiforme, simuladora ou ausente, (Quadro I), dando por isso, tantas vezes, lugar a delicados problemas de diagnóstico, para se acabar nos resultados terapêuticos, por vezes dos mais desfavoráveis, correndo-se o risco de destruição renal e morte em urémia.

Na realidade, choca-nos o facto de as pielonefrites serem ainda muitas vezes descobertas de autópsia, ou de só as diagnosticarmos na altura da insuficiência renal avançada, ou quando aparecem os sinais de uma hipertensão maligna.

*

O termo pielonefrite comporta, em si, uma participação do bacinete, que, na realidade, falta em certos casos, mas implica também a noção evidente de toque renal no decorrer de uma inflamação do bacinete, que hoje sabemos ser obrigatório.

Como tal, o termo pielonefrite tem sido utilizado pela maioria dos clínicos, em especial os de língua alemã e inglesa, para designar uma forma de nefrite intersticial bacteriana, a maior parte das vezes ascendente, que se reveste de um tipo arquitectural particular.

Mas a palavra pielonefrite, devido à frequência da infecção urinária banal, devido, sobretudo, à «décalage» tantas vezes verificada entre os primeiros sinais da infecção urinária e os de nefrite confirmada, teve, durante longos anos, para o espírito de grande número de médicos, uma significação erradamente benigna, em que o toque renal estaria reduzido a um mínimo. A doença foi, assim, quase banalizada, motivo pelo qual, não sei se não seria melhor empregar-se o termo de nefrite ascendente, que é o seguido pelos autores de língua francesa e espanhola, muito embora esta designação presuponha que a infecção sobe ao rim por via canalicular, o que nem sempre é verdade. Não queremos com isto dizer que se a nefrite é ascendente, a infecção o tenha que ser obrigatòriamente; a infecção piélica é bastantes vezes de origem hematogénica; porém, em contrapartida, a infecção do tecido intersticial é, quase sempre, de origem retrógrada ascendente e consecutiva à pielite.

Sabemos, no entanto, que o tecido intersticial do rim também pode ser atingido directamente por via hematogénia, pelo que se deve considerar na pielonefrite, além de um tipo obstrutivo, ascendente, urológico ou secundário, (que engloba 2/3 dos casos) um tipo não obstrutivo ou hematogéneo, dependente dos numerosos focos do organismo capazes de darem bacteriémia, em especial as infecções pulmonares, as das vias biliares, as do tubo digestivo e, também, as do aparelho urinário e genital.

Pode-se perfeitamente chamar a este tipo, que representa 1/3 dos casos, forma essencial idiopática« sui generis», opondo-a à secundária, obstrutiva em relação com uma afecção urológica.

Dois tipos de pielonefrite são portanto unânimemente reconhecidos: obstrutiva e não obstrutiva.

VÖELCKER (6), que foi um grande urólogo germânico, aceitara, há muito, que o tecido intersticial podia ser atingido por bacteriémia e classificara as pielonefrites em *pielonefrites de eliminação e pielonefrites de dilatação*, classificação esta que me parece particularmente feliz.

Ao contrário das glomerulonefrites produzidas por sensibilização bacteriana alérgica ou mecanismo de auto-agressão, as pielonefrites intersticiais são bacterianas por invasão directa das bactérias e multi-

plicação destas no interstício e, portanto, susceptíveis de serem tratadas pelos antibióticos, se estes forem empregados durante longo tempo e com rigoroso contrôle bacteriológico.

*

Segundo a moderna corrente dos conhecimentos médicos, a que estamos fazendo referência, e que consistiram, essencialmente, numa rectificação de conceito, as pielonefrites parecem constituir, nos nossos dias, a afecção renal mais frequente, sendo a sua forma crónica a causa mais comum de morte por insuficiência renal, responsável por uma mortalidade urémica três vezes superior à do glomerulonefrite, à do síndrome nefrótico e à da arteriosclerose renal.

JAN BROD (1) referiu, em 1956, que a pielonefrite foi a causa mais comum das mortes por insuficiência renal verificadas na cidade de Praga; e, facto notável, 2/3 dos casos tinham escapado ao diagnóstico clínico. Destes casos, só um terço era primário, sem qualquer lesão obstrutiva, os restantes eram todos secundários a lesões do aparelho urinário.

KLEEMAN (2) muito recentemente, revendo 629 casos de pielonefrite verificados na autópsia, também verificou a escassa frequência de diagnósticos clínicos certos, pois só em 17 % dos casos é que este foi feito em vida do doente (a pielonefrite é portanto uma das maiores surpresas diagnósticas nas autópsias).

Problemas semelhantes são igualmente postos aos pediatras, pois a insuficiência renal por pielonefrite está muito longe de ser apanágio da idade adulta; antes pelo contrário, na infância, onde as pielonefrites absorvem 80 % da patologia infecciosa reno-urinária (ocupam, por isso, um lugar à parte na patologia infantil), elas são a origem de numerosas insuficiências renais que aparecem muito mais tarde.

Esta frequência extraordinária da pielonefrite não deve surpreender, em vista do elevado número de causas que a podem ocasionar, entre as quais se contam, para a via hematogénea, todas as várias modalidades e graus de sépsis com localização renal, e, para a via ascendente, com o refluxo vesico-renal à frente, a interminável lista das obstruções das vias urinárias, isto sem falar na gravidez, nos doentes com sondagem permanente, nas doenças sistémicas, e na diabetes. Por outro lado, desejava acentuar que a incidência de refluxo vésico-renal demonstrável, tem aumentado extraordinàriamente nesta última década,

o que me parece ser muito importante. Há 10 anos, o refluxo só podia ser demonstrado em cerca de 12 % de crianças com infecção urinária recorrente. Actualmente, com os modernos métodos de cistografia, o refluxo é descoberto em 50 % das crianças, com pielonefrite, e também em adultos com pielonefrite crónica não obstrutiva, (7), embora em frequência muito menor.

Nem a via hematogénea, nem a via linfática, são capazes de explicar a alta incidência das infecções urinárias nas mulheres (9:1) Pelo contrário a via ascendente explica perfeitamente esta preponderância feminina, baseando-se nas diferenças do aparelho urinário inferior dos dois sexos. A bexiga feminina é frequentemente invadida pelas bactérias, devida à curta e desprotegida uretra feminina, enquanto a bexiga masculina está protegida por uma longa uretra com dois esfíncteres.

As pielonefrites crónicas, que podem ser consideradas nefrites crónicas intersticiais ascendentes, devido ao facto de as lesões serem essencialmente intersticiais, evolucionam, a maior parte das vezes, insidiosamente, sob o ponto de vista lesional, facto este da maior importância clínica.

Por vezes, e talvez com mais frequência, conforme o valor da anamnese realizada, elas tiveram no seu início, um episódio agudo, reconhecido clìnicamente; porém, algumas vezes, instalaram-se «d'emblée» insidiosamente, e só traduziram clìnicamente a sua existência no dia em que a destruição do parênquima renal desencadeou uma insuficiência renal, com todo o seu impiedoso cortejo sintomático.

O princípio da clássica análise de urinas de rotina, que satisfez os médicos durante tanto tempo, teve que ser revisto e foi substituído pela pesquisa dos sinais urinários de pielonefrite, fornecidos pela análise de urina, que são três, importantes e decisivos:

leucocituria,
«glitter cells»
bacteriúria

estudados e contados os 2 primeiros pelos métodos semi-quantitativos, e o último pela técnica da contagem das bactérias ou colónias.

Entre nós, o grupo Arsénio Cordeiro, tem insistido muito neste aspecto. (Ferreira Diniz e Humberto Costa) (10). Como já acentuamos só a contagem das colónias de bactérias, permite distinguir a contaminação da verdadeira bacteriúria.

Considera-se que existe bacteriúria significativa, quando as contagens bacterianas revelam 100.000 ou mais bactérias por mililitro de urina, isto independentemente do modo como foi feita a colheita da urina. Como cada colónia resulta da multiplicação de uma bactéria, os técnicos de laboratório, referem-se indiferentemente a colónias ou bactérias por mililitro de urina. Entre nós, esse estudo deu lugar a uma explêndida tese de licenciatura, a de Maria Augusta Garcia (11).

*

Clìnicamente, nas suas formas crónicas a pielonefrite pode reproduzir, como dissemos, todas as modalidades do mal de Bright, e actualmente, os nossos internistas sabem bem que, pesquisando com particular cuidado, é possível, em certas doentes, rotulados de glomerulonefrite crónica, de hipertensão maligna, de esclerose renal e até de sindrome nefrótico, encontrar o seu início longínquo numa infecção das vias urinárias.

É necessário, portanto em presença de toda a nefropatia crónica, seja qual for o quadro que ela possa apresentar, pensar na possibilidade duma origem infecciosa ascendente, e pesquisar atentamente os sintomas de uma infecção latente, pela pesquisa e contagem dos leucocitos, bactérias e «glitter-cells».

Por vezes dada a sua possível eliminação intermitente, estes sinais básicos, poderão ter que ser pesquisados após um teste provocador (fosfato de prednisolona) (8) (9).

A tese de licenciatura de Torrado da Silva (9) é muito completa a este respeito.

Esta atitude, que representa um grande avanço para o diagnóstico, não chega, infelizmente, pois a pielonefrite crónica é uma doença insidiosa e subtil, com manifestações clínicas e patológicas muito variadas, muito para além do quadro das doenças renais, devendo, por isso, ser considerada como a «grande imitadora» dos nossos dias.

O quadro número I, pretende dar uma ideia do que afirmamos.

QUADRO I — *Sintomatologia*

Formas evolutivas relativamente frequentes	*O problema da «grande imitadora»*
Forma latente	Assintomática (inaparente) Curada
Forma oligo-sintomática	Com hipertensão labil ou intermitente Com insuficiência cardíaca congestiva Revelando-se como encefalopatia Como toxémia da gravidez Com papilite necrosante e oliguria Direita simulando apendicite
Forma cisto-pielítica	Com abcessos corticais e peritonite Com infecções metastática e esplenomegália Com reacção leucemóide De germens desdobradores da ureia e litíase Com nefrocalcinose
Forma hipertensiva (uni ou bilateral)	Com sindroma de perda de sal ou disfunção tubular Com hipertensão maligna Com hiperparatiroidismo secundário Pielonefrite e doença amiloide
Forma anémica	Pielonefrite e glomerulo-nefrite Como hematúria essencial
Com sindroma tubular predominante	Com ureterite e peri-ureterite (fibrose retro-peritoneal) Com surto gastro intestinal Evoluindo como mal de Bright Com sindroma urémico

Na realidade, um grupo muito heterogéneo de doentes, nos quais o diagnóstico de pielonefrite suspeito necessita ser provado, está hoje à espera da subtileza dos internistas, que deverão pôr em prática uma importante série de exames, laboratoriais e radiológicos. (Quadro n.º II).

QUADRO II — *Diagnóstico*

Anamnese aprofundada	Contar com grupo de doentes heterogéneo
Exame Clínico	Inútil de insistir
Exame da urina (abandono total dos exames antiquados)	Proteinúria, hematúria, cilindrúria Leucocitúria, Bacteriúria, «Glitter-cells» } significativas
Exames radiológicos 1 — Sem preparação 2 — Urografia 3 — Cistografia 4 — Pielografia ascendente	 Tamanho dos Rins. Presença de litíase. Função. Morfologia alterada apropriada. Refluxo vesico-renal. Em casos especiais.
Provas de função renal	«Clearance» de creatinina e de ureia Excreção de fenolsulfonaftaleina Provas de concentração e diluição
Exame urológico completo Cistoscopia Cateterismo ureteral	 Presença ou ausência de lesões Presença ou ausência de obstáculo Provas de função renal dos 2 rins em separado Pielografia ascendente
Prova de estimulação renal	Pirogéneo. Fosfato de prednisolona
Biópsia renal	Não esquecendo que as lesões não são difusas

Deve-se reconhecer o extraordinário esforço dos internistas no conhecimento e no diagnóstico de uma doença, que até então só era diagnosticada pelos urologistas, numa fase muito avançada.

No entanto, ao mergulharmos na extraordinária literatura dos últimos anos, em especial na norte-americana, fica-se com a impressão de que os internistas, ao referirem-se à existência dos factores adjuvantes, chegaram a falar de uma maneira certamente exagerada; dir-se-ia terem descoberto agora esses factores, quando, na realidade, os urologistas, com uma experiência de mais de meio século, há muito os tinham reconhecido e individualizado.

Embora os trabalhos sobre pielonefrites, saiam mais vezes da pena dos internistas, isto não quer dizer que o papel dos urólogos não tenha sido evidente e real, e pode afirmar-se que isso vem desde o dia em que eles verificaram pela primeira vez, o aparecimento e a evolução progressiva de uma insuficiência renal, nos seus doentes infectados e nos retencionistas urinários.

Albarran, na sua memorável tese de 1882, subordinada ao título «O rim dos urinários» teve o glorioso mérito, e já um verdadeiro pressentimento, da enorme importância das situações de pielonefrite ascendente, ao escolher o título para o seu estudo.

Nesse trabalho fixam-se já as principais características (que o urólogo está quotidianamente, em condições de prever e observar) da insuficiência renal, que pode surgir no decorrer das afecções urológicas baixas, e deixa-se entrever que existe uma fisiopatologia de sofrimento renal, estreitamente ligado ao mau funcionamento e à infecção das vias excretoras, condições estas que pela leitura de alguns trabalhos da exaustiva literatura dos últimos anos, seria fácil parecer que só agora tinham sido descobertas. Na realidade, em alguns desses trabalhos poderia ficar-se erradamente com a impressão, que só muito recentemente, se tivesse adquirido o conceito de que a invasão directa das bactérias no rim, pudesse ser uma causa de esclerose renal, o que não é verdade, pois as escleroses renais de origem ascendente, são de há muito conhecidas.

Igualmente, os urologistas verificaram que, nas infecções urinárias de origem sanguínea, se a infecção piélica era de origem descendente, em contrapartida a infecção do tecido intersticial do rim era de origem retrógrada ascendente e consecutiva à pielite; neste pormenor, o papel dos numerosos tipos de refluxos piélicos que pertencem ao domínio da urologia, começou logo a ser encarado, estudando-se com

particular cuidado as suas reacções patológicas e a sua influência patogénica.

Estas reacções patológicas compreendem e envolvem o estudo de todas as formas de refluxo piélico, com passagem de urina dos nichos caliciais para o tecido conjuntivo do seio renal ou para o tecido intersticial, passagem devida, na presença de uma grande hiperpressão piélica — a uma ruptura; ou, em presença, de hiperpressão piélica moderada, a uma filtração através dos interstícios do epitélio. (Quadro n.º III e Figura n.º 1).

QUADRO III — *Estase urinária e hiperpressão endocavitária*

Refluxos a partir do bacinete

Nomenclatura	*Em que consiste*	*Papel na patogenia da pielonefrite*
Refluxo Pielo-canalicular	Refluxo directo para pequenos canais da papila, devido a hiperpressão piélica.	Nenhuma
Difusão Pielo-intersticial	Passagem da urina através de filtração intercelular na parede do fornix, devido à distensão.	Importante
Reabsorção Pielo-linfática	Transporte circulatório de líquido difundido no tecido intersticial.	Importante
Efracção Pielo-venosa	Resulta da dupla rotura da inserção do fornix, e da parede venosa dos vasos perifornix.	Nenhuma

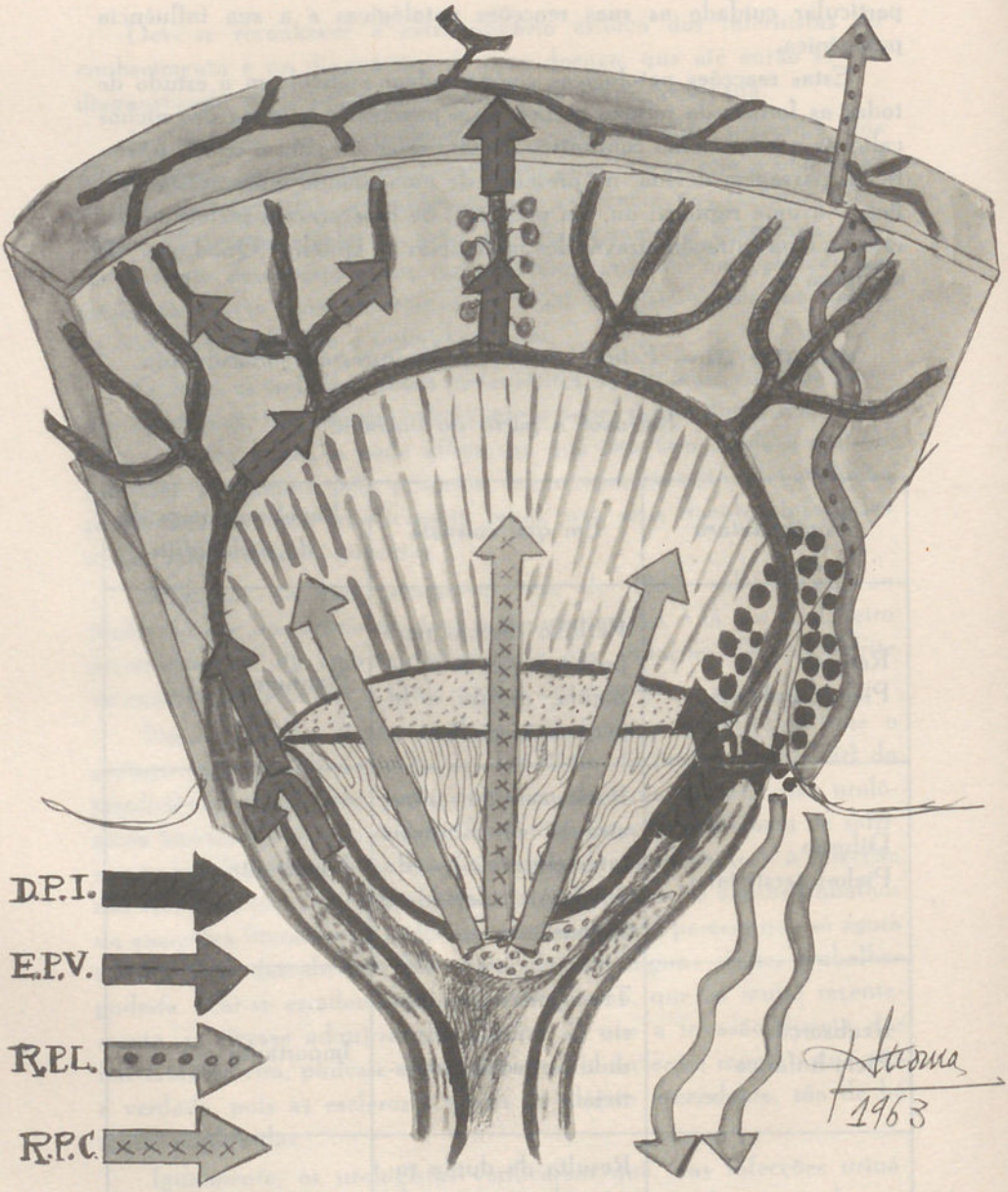


Fig. 1 — Os refluxos a partir do bacinete: em esquema as 4 variedades de difusão pieloparenquimatosa. — E. P. V. — Efração pielo-venosa; R. P. C. — Refluxo pielo-canalicular; D. P. I. — Difusão pielo-intersticial; R. P. L. — Reabsorção pielolinfática

Dado o limitado tempo de que disponho, não posso alongar-me sobre este assunto — refluxos a partir do bacinete — mas aconselho aos estudiosos que leiam o trabalho-basilar de AUVERT (12).

LESÕES ANATÓMICAS DA PIELONEFRITE

Variam grandemente, como é natural, conforme a fase em que a doença é observada.

Duma maneira geral, pode-se dizer que os patologistas experimentados consideram o diagnóstico de pielonefrite crónica como fácil, e que o fazem, a maior parte das vezes, pelo simples exame microscópico do rim. Também se pode dizer que a origem ascendente de uma esclerose renal é, na maior parte dos casos, mais aparente a olho nú do que ao exame microscópico. (Fig. 2) *.

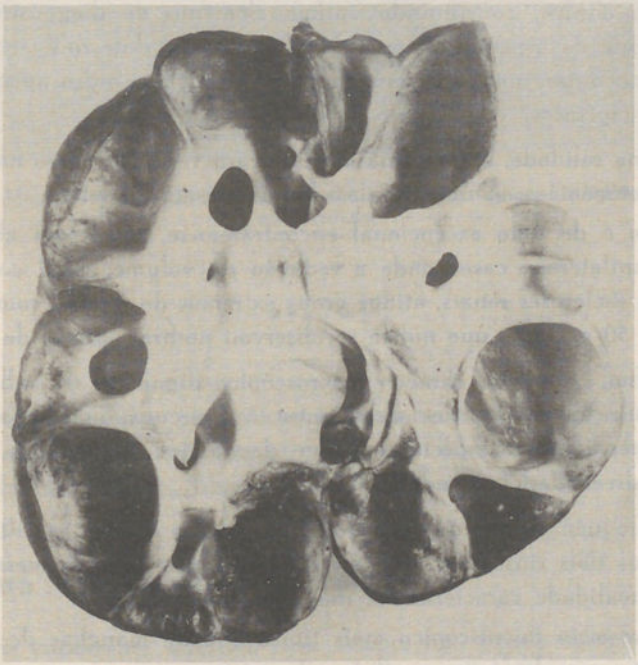


Fig. 2 — Aspecto macroscópico de pielonefrite crónica

---

* As preparações e os exames microscópicos foram cedidos amàvelmente pelo Instituto de Anatomia Patologia da Faculdade de Medicina, dirigidos pelo Prof. Jorge Horta, a quem apresentamos os nossos agradecimentos.

São sinais de grande importância para classificar uma nefropatia como sendo de origem ascendente, a presença frequente de traços indeléveis da infecção e a dilatação do bacinete ou o seu espessamento, com achatamento das papilas, sendo vulgar haver uma orla amarela, ao nível dos cálices, que a observação microscópica revela ser devida à presença de células esponjosas. São as células lipofágicas, que englobaram muitos lípidos nos quais se dissolveu o lipocromo, e, por isso, a mancha geral é amarela.

As pirâmides têm, por vezes uma cor amarela tão marcada na pielonefrite xantomatosa, que se torna difícil distingui-la, microscòpicamente, da tuberculose, que apresenta também cor amarela devida à substância caseosa.

Outro aspecto ainda mais importante e que sabemos ter notável tradução clínica, constituindo óptimo elemento de diagnóstico, é a diversidade de aspectos lesionais verificados nos dois rins, sendo frequente encontrar um consideràvelmente lesado, e o outro apenas com lesões incipientes.

É, na ralidade, extraordinàriamente raro verificar, como nas nefrites hematogénicas, os dois rins lesados da mesma maneira.

Não é de todo excepcional encontrarem-se, até lesões absolutamente unilaterais, casos onde a redução de volume, sinal comum a todas as escleroses renais, atinge graus extremos de atrofia, com o peso de 30 a 50 g., facto que nunca se observou noutras formas de nefrite.

Enfim, o terceiro carácter macroscópico digno de ser sublinhado para distinção das nefrites ascendentes, é a circunstância de ser também excepcional o aspecto uniforme das lesões renais; elas são de grande diversidade no mesmo rim.

A frequência com que a pielonefrite crónica aparece em diferentes graus nos dois rins, e os aspectos diferentes que toma o mesmo rim, são na realidade características das mais importantes.

O aspecto microscópico mais típico é o de manchas de intensa infiltração, com linfócitos e células plasmáticas; essas zonas espalham-se por toda a parte, mas concentram-se mais na medular do que na cortical (Fig. 3). Nesses pontos, os tubos são pequenos e atróficos, ou dilatados, com o epitélio achatado, e contém um material que cora hemogèneamente pela eosina. Os glomérulos aparecem quase intactos,

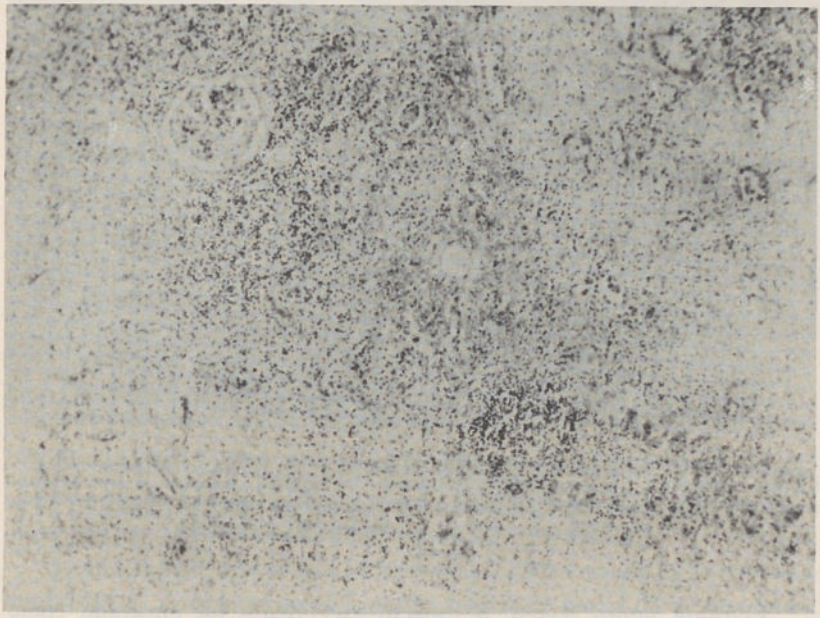


Fig. 3 — Microfotografia de um caso de pielonefrite crónica. Folículo linfático neoformado

embora rodeados por um halo espesso de tecido fibroso; no entanto, alguns acabam por ser mais atingidos por diversos graus de lesões, incluindo hialinização, fibrose e atrofia. (Fig. 4, 5 e 6).

CAMINHO SEGUIDO PELAS BACTÉRIAS

Esta importante questão, nem sempre tem ficado completamente esclarecida. São três as vias através das quais a bactéria piogénica pode chegar aos rins:

a) Subindo pela uretra, bexiga e uretero;

b) Descendo pela corrente sanguínea;

c) Vindo directamente de órgãos vizinhos, sendo o trajecto feito ao longo dos linfáticos.

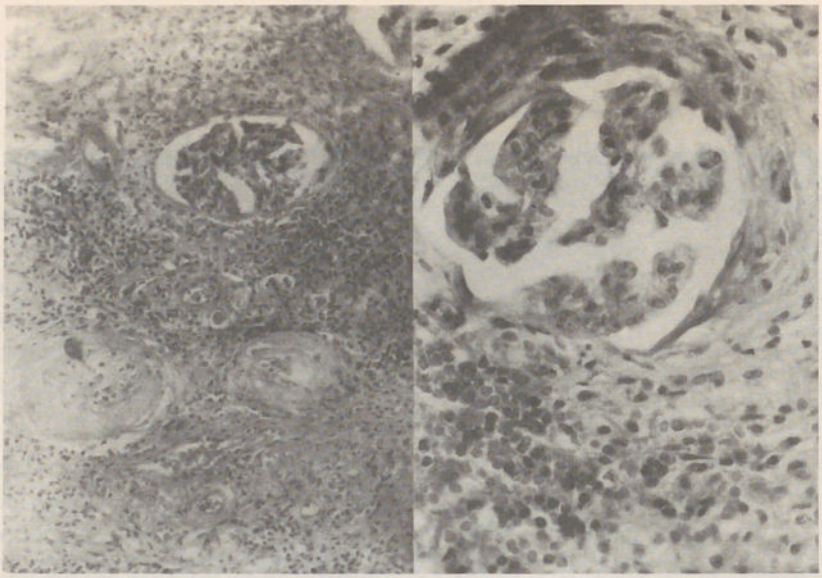


Fig. 4 — Lesão glomerular num caso de pielonefrite crónica avançada. O glomérulo apresenta um espessamento fibroso da cápsula, estando o seu interior bem. Ao lado vê-se um glomérulo hialinizado; em grande ampliação vê-se espessamento celular da cápsula do glomérulo

Durante muito tempo, o trajecto ascendente foi encarado como o único digno de se considerar. Pensava-se que o bacinete estava, realmente, em comunicação directa com o exterior, e que, particularmente na mulher, nada se podia fazer para impedir que as bactérias patogénicas ascendessem por essa via. O quadro do colibacilo nadando na corrente da urina estagnada, com as vigorosas braçadas dos seus flagelos, agradou de facto à imaginação dos médicos do fim do século, mas é duvidoso que isso aconteça de maneira tão simples na prática.

O papel da uropatia obstrutiva no desencadear das infecções renais, há muito que está reconhecido, mas o mecanismo desta associação nem sempre é tão claro como poderia parecer à primeira vista, ou não é fácil de ser definido, em especial nos casos em que não há refluxo vesico-renal demonstrável. Os aumentos piélicos de pressão hidrostática, com ou sem refluxo vesico-renal têm porém uma grande e primordial importância.

Experimentalmente demonstra-se que os danos causados ao rim pela congestão urinária durante a obstrução ureteral, aumenta consideràvelmente a susceptibilidade do rim à infecção causada por bacteriémia, e produz pielonefrite incluso quando a bacteriémia aparece bastante tempo depois da repermeabilização do fluxo urinário. Todavia a extensão da pielonefrite nos animais de experiência, é muito mais severa, se a bacteriémia se estabelece durante a obstrução do uretero.

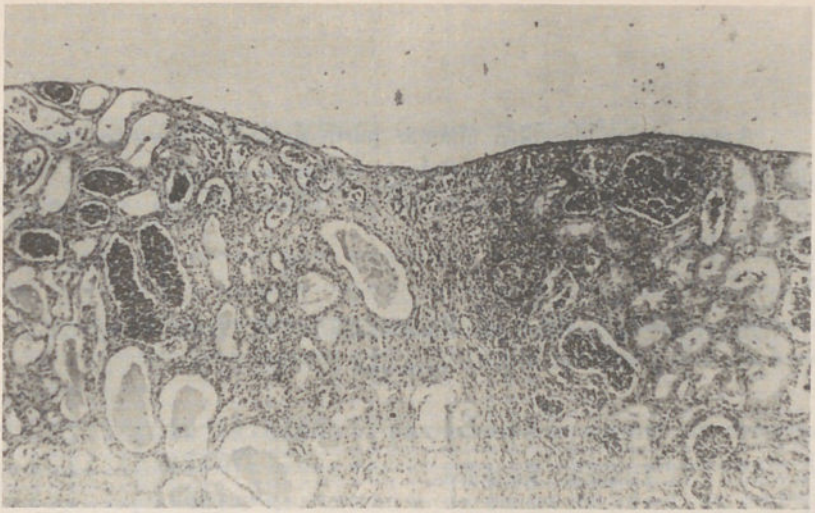


Fig. 5 — Pielonefrite crónica. Ondulação de superfície com retração

Na minha opinião, sem negar a importância da via hematogénica, a entrada pela bexiga, ureteros e rim, é ainda a principal via de introdução de bactérias no aparelho urinário.

Como desejo deixar este interessante capítulo para os Internistas, limitar-me-ei a focar só os 2 aspectos que mais particularmente dizem respeito ao urologista, que são:

1.º) via ascendente urinária, e 2.º) a infecção ligada à infecção instrumental.

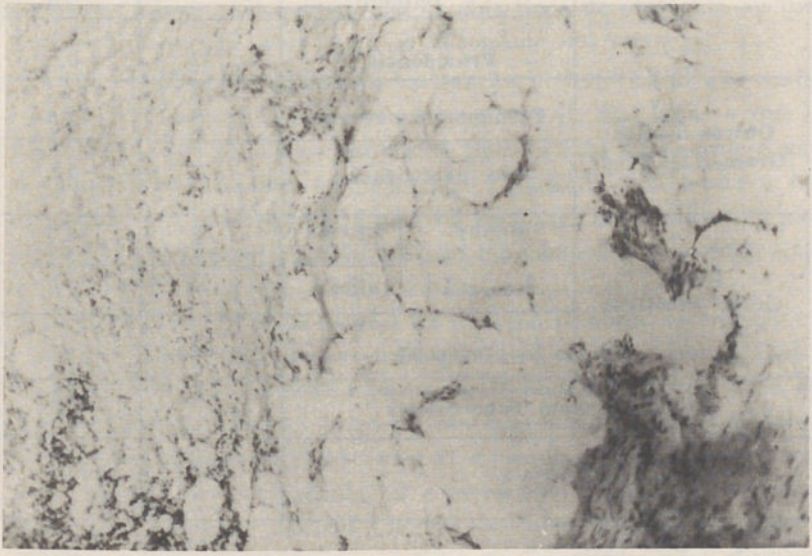


Fig. 6 — Imagem de esclero-lipomatose com tecido fibroso à esquerda e lipomatose à direita

Antes porém desejava chamar particularmente a vossa atenção, para o quadro n.º IV com a etiologia bactérica de 300 casos de infecção urinária, tirado do trabalho de Torres Pereira e Carvalho Araújo (13).

QUADRO IV — *Etiologia Bactérica em 300 casos de infecção urinária*

Espécies bactéricas			*Número de estirpes*	*%*
Enterobacteriáceas	**Escherichia Coli**		143	47,6
	Klebsiella		31	10,3
	Proteus	mirabilis	25	8,3
		morganii	4	1,3
		vulgaris	2	0,6
		rettgerii	2	0,6
	Providência		2	0,6
Outros bacilos Gram-Negativos	**Pseudomonas aerug.**		8	2,6
	Não identificados		7	2,3
Cocos Gram - Positivos	**Staphy-lococcus**	*aureus*	14	4,6
		albus	8	2,6
	Enterococcus		4	1,3
Mycobacterium Tuberculosis			50	16,6
TOTAL			300	99,3

1.º) Via ascendente urinária (origem canalicular)

Via ascendente urogénea canalicular, quer dizer conduzida pela coluna de urina.

Em condições normais, com meato ureteral livre, não há coluna de urina real; o bacinete contém só escassos centímetros cúbicos de urina. Em condições patológicas, a coluna é real, e quanto o esfincter vésico-ureteral, normalmente activo, é vencido, os germes chegam livremente ao rim.

A infecção ascendente é particularmente comum na infância, durante a gravidez e acima dos 50 anos, em virtude do aumento de volume da próstata, no homem, e do cancro do útero, na mulher.

Na pielonefrite dos urinários, a infecção parece propagar-se, muitas vezes, por via ascendente; este mecanismo de infecção aceita-se fàcilmente, tomando uma extraordinária importância nos casos de refluxo vésico-renal e nos casos de obstrução ureteral.

A frequência destas situações em patologia infantil é enorme, e são já hoje bem conhecidos, por exemplo, os casos em que, nas crianças, a cistografia, (em especial usando o método da micção, e o método retardado), revelou refluxos que pareciam não existir e tratava-se de doentes em que o urograma parecia normal. A obstrução congénita da junção ureteropiélica e a obstrução ao nível do colo vesical, associada ao refluxo vésico-renal, são os dois tipos de obstáculo ao livre curso da urina que mais vezes se encontram nas crianças.

As modificações estruturais na junção uretero-vesical e o conhecimento da imaturação do uretero intra-vesical, dão lugar a que se aceite que o defeito básico em muitos doentes com pielonefrite é uma válvula ureteral inferior incompetente. Aplicando esta teoria à história natural da pielonefrite, é possível encontrar uma explicação para o facto de as infecções urinárias serem tão comuns nas crianças e tão raras entre os 10 anos e a idade adulta.

A chave da história natural da infecção urinária na criança é a maturação do uretero intra-vesical, que só se completa com o avanço da idade. Por isso o período a partir dos 10 anos é por assim dizer, um período livre de infecções urinárias, em que existe um máximo desenvolvimento dos factores protectivos: 1) a junção uretero-vesical atingiu o seu óptimo desenvolvimento, 2) a uretra está longa, e 3) a higiene feminina é levada ao máximo. Os dias das infecções vaginais, relações sexuais, partos, cateterismos e irrigações vaginais não chegaram ainda (14).

Importa ainda acentuar que até 1954, não se pensava que o refluxo pudesse estar presente num doente cujo urograma era normal (7). Hoje sabe-se que isso sucede com frequência. O quadro V ilustra as causas e o aspecto clínico do refluxo.

QUADRO V — *Refluxo Vesico-Renal*

Cistografia como investigação de rotina na pielonefrite crónica?

Sim

Muitos casos de pielonefrite crónica estão associados a este refluxo

Causas	Aspecto clínico
1 — Obstruções do aparelho urinário inferior	
a) Anomalias da uretra	Disúria, polaquiúria, piúria
b) Fibro-elastose do colo vesical.	Dor durante a micção (nos rins)
c) Apertos da uretra	Micção em dois tempos
d) Hiperplasia e cancro prostata	Resíduo vesical
e) Disectasia do colo vesical	Infecção urinária recidivante
	Insuficiência renal
2 — Cistites; aguda, crónica, química	Urografia com sinais de pielonefrite
3 — Bexiga neurogénica: cong. e adq.	Osteo-distrofia renal não explicável
4 — Anomalias cong. orifício ureteral	Hipertensão maligna
5 — Mega-Uretero	Dilatação do aparelho urinário superior não explicável.
6 — Após cirurgia do uretero terminal	
7 — Idiopático associado a pielonefrite	

*

Na pesquisa da causa da obstrução urinária, já clássica de ser citada, e que portanto não iremos rever, alguns factores devem, no entanto, ser mencionados. Se a fimose e os apertos da uretra se tornam muito raros, a frequência das malformações do segmento posterior da uretra masculina infantil aumentou extraordinàriamente, devido a serem, nos nossos dias, mais fàcilmente diagnosticadas. O papel do adenoma e do carcinoma da próstata (como tumor de evolução lenta) é bem conhecido, assim como a disectasia do colo vesical.

Ao nível do uretero, a juntar à litíase, aos apertos e à compressão extrínseca dos tumores pélvicos, conhecidos de há muitos anos, novas afecções devem chamar a atenção dos clínicos. Uma, muito significativa na sua comparação com o passado, é a tuberculose ureteral estenosante inferior, que hoje observamos frequentemente devido aos tratamentos tuberculostáticos prolongados dos nossos dias; a outra é a peri-ureterite idiopática, entidade nosológica recentemente conhecida.

*

Dentro das causas de insuficiência renal do «prostático» e do «vesical», a importância da nefrite intersticial ascendente é enorme. Não quero com isto dizer que não sejam numerosas as lesões do aparelho urinário inferior sem toque renal.

Um obstáculo cervical, o seu maior ou menor volume, a retenção vesical incompleta, não são sempre razões obrigatórias da repercussão renal embora representem, potencialmente um perigo. São numerosas as piúrias baixas que ficam, indefinidamente, bem suportadas pelo rim, desde que a bexiga se oponha, eficazmente, à propagação canalicular da infecção e que se não estabeleçam condições de infecção hematogénica.

Mas, desde que se instale uma estase ureteropiélica, ou, então, um refluxo vésico-renal, a situação complica-se sempre, porque esse refluxo pode ser uma situação terrível, pois consiste na repercussão imediata da hipertensão intravesical que o gerou, sobre as papilas renais, o que já seria grave, mas o que é pior, é essa repercussão ser feita através de uma urina infectada.

Para que o refluxo se produza, é necessário que existam algumas condições, quer isoladas, quer associadas, como sejam um colo vesical

com abertura difícil ou imperfeita, ou uma bexiga de pequena capacidade, ou, então, um meato ureteral imaturo, anómalo ou doente, portanto incapaz de cumprir as suas funções.

É necessário, no entanto, algumas vezes, analisar as condições anormais da pressão piélica, determinadas pelo fenómeno do «refluxo» a partir da bexiga.

O estado dos meatos ureterais condiciona, em parte, a sua produção, e importa, para melhor esclarecimento, distinguir bem entre o refluxo passivo permanente e o refluxo activo da micção.

A grande distinção consiste no seguinte:

a) O refluxo passivo é uma comunicação livre do meio vesical com o meio urinário do rim, sendo, portanto, as pressões intravesicais as que, permanentemente, actuam nas papilas;

b) Pelo contrário, o refluxo que só se produz durante a concentração do «detrusor», só na altura da micção transmite ao bacinete elevada pressão intravesical, pelo que é muito menos agressivo para o rim.

As condições de perigo são particularmente graves nos refluxos passivos em bexigas patológicas infectadas, pois realiza-se aquilo a que se pode chamar uma câmara comum entre a bexiga, os ureteres e o bacinete, e onde existe, em permanência, urina infectada.

A cistografia como meio de investigação de rotina nos suspeitos de pielonefrite crónica é hoje uma necessidade, que desejo fique bem vincada no vosso espírito.

O quadro n.º V refere-se ao refluxo vesico-renal, às suas causas e ao seu aspecto clínico.

Como conclusão podemos dizer:

Quando há estase urinária, quer seja por obstáculo da uretra, aumento de volume da próstata, paralisia da bexiga ou estenose do uretero, as bactérias abrem caminho ràpidamente do exterior até ao rim por um mecanismo a que se deve chamar, sem dúvida alguma, ascendente, mas que na prática, e em teoria, tem que se considerar que pode ser realizado através das 3 vias:

1) Subindo pelo lume do uretero;
2) Subindo pelos linfáticos da parede do uretero;
3) Chegando ao rim por intermédio da corrente sanguínea.

2.º) Infecção ligada à exploração instrumental

Os urologistas, parece terem sido estimulados a trabalhar mais diligentemente neste campo, em especial desde que lhe foram feitos certas acusações a «respeito dos cateteres».

A frequência da bacteriémia após exploração urológica é grande, e pode por isso surgir uma infecção grave do interstício renal após uma simples exploração instrumental.

Este importante factor etiológico não pode, de maneira alguma, ser menosprezado ou escondido, e temos que ter a coragem de o enfrentar condignamente.

O papel dos traumatismos iatrogénicos do aparelho urinário, cateterismo uretral, do uretero e estudos urográficos ascendentes, gravitaram no Simposium de Detroit de uma maneira irredutível (15).

Não há dúvida que estas infecções são muito frequentes, devidas a faltas de alguns médicos e enfermeiras, que perderam o respeito por um acto médico aparentemente muito simples, mas que necessita de ser rodeado de muitos pormenores técnicos.

O urologista, cuja vida profissional está intimamente ligada aos cateteres e a outros instrumentos similares, tem obrigação de abordar este assunto, em especial diante dos mais jovens.

Ele, de resto, já tem feito correr muita tinta, desde o célebre editorial de Paul Beenson (16), «The case against the catheter», saído, em 1958, artigo, na realidade, muito pessimista, e algo contundente.

Talvez ele tenha sido, em parte, contrabalançado pela resposta de G. Prather (17), publicada logo a seguir, sob o título «Pyelonephritis, in defense of the urethral catheter», onde, entre outras coisas o A. terminou comparando o uso do cateter com o uso do automóvel — que todos os dias causa mortes — mas que, usado em boas condições mecânicas (para o cateter, em boas condições de esterilização), e conduzido por um motorista sabedor (para o cateter, um urólogo consciencioso) presta óptimos serviços, sem qualquer perigo.

É necessário falar sempre na variabilidade das condições capazes de influenciarem os perigos ou a segurança de um cateterismo; sondagens efeetuadas à pressa, em doentes acamados, por pessoal mal instalado, mal iluminado, mal treinado, e empregando sondas mal esterilizadas.

A efracção e a inoculação de tecido esponjoso uretral ou mesmo de tecido prostático, são as responsáveis pelas febres urinárias provocadas pelo cateterismo, algumas vezes apesar do maior cuidado e da

experiência do observador. A sua frequência, embora esteja diminuindo, não desapareceu completamente, mesmo com a cobertura de quimioterápicos e de antibióticos e o uso da hospitalização preventiva, que impomos aos nossos doentes, quando se trata de realizar um «chek-up» urológico.

Pensando bem no assunto, deve-se perguntar: uma sondagem ou uma endoscopia verdadeiramente asséptica são na realidade possíveis?

Podemos dizer que não, no sentido bacteriológico do termo, pois a uretra contém, normalmente, bactérias saprófitas, tais, como estafilococos, estreptococos «fecalis», difteróides, «bacterium coli», tendo-se encontrado, por vezes, até o estreptococo «viridans» e bacilos do grupo Proteus, sem haver qualquer manifestação de uretrite.

Há já bastante tempo que tem sido referida uma incidência elevada, por vezes alarmante, de hemoculturas positivas após exploração urológica, o que pôs de sobreaviso todos os urólogos ponderados, que sabem verificar e controlar os factores da sua clínica diária.

Há, no entanto, os optimistas que dizem que o único perigo é a presença episódica de uma simples cistite; eles, infelizmente estão muito longe da verdadeira realidade dos factos: por isso, se se considerar como são frequentes as ocasiões de infecção no decorrer das explorações urológicas, nunca é demais insistir nos cuidados que devem rodear todos estes exames.

A incidência da bacteriúria persistente a seguir a um simples cateterismo foi estudada por TURCK e associados (18), em vários grupos populacionais. Assim do cateterismo de 200 indivíduos saudáveis ambulatórios, homens e mulheres, só resultou bacteriúria persistente numa mulher. Mas 6 das 39 mulheres acamadas, e 2 dos 36 homens hospitalizados, em que não havia uropatia obstrutiva demonstrável, tiveram bacteriúria persistente após um só cateterismo. Estes resultados provam que o cateter uretral pode ser um importante instrumento no desenvolvimento da pielonefrite: o cateterismo uretral no adulto é potencialmente um perigo de infecção e portanto só deve ser realizado quando claramente indicado.

São estes os motivos, que nos levam a aconselhar que os cateterismos só devem ser realizados quando impostos pela retenção urinária, e não como simples método de colheita de urina para análise.

A nossa responsabilidade é muito grande quando introduzimos organismos patogéneos num aparelho urinário até então livre de infecção, pelo que a esterilização dos nossos instrumentos e cateteres, deve ser a mais cuidadosa possível.

Os cateteres ureterais representam o problema máximo da esterilização em urologia e, certamente, o mais difícil de resolver.

Pela minha parte, já consegui reunir condições de ter os cateteres ureterais desinfectados e conservados, um por um, em sacos de celofane, só abertos no momento da aplicação, o que permite evitar a contaminação aérea e a do próprio operador.

Mas o ideal seria termos os meios monetários suficientes para inutilizarmos cada cateter após o seu emprego, regra que só seguimos perante aqueles que foram usados em doentes que sabemos portadores de infecções causadas pelo B. piociânico e B. Proteus.

A infecção de origem instrumental pode, todavia, ser muito reduzida pelos cuidados de assépsia, uso de pequenos instrumentos, macios, que se fazem passar devagar e cuidadosamente. O jovem residente, cujas pielografias são sempre seguidas de cólicas e de arrepios, não será nunca uma glória para o Serviço.

No entanto deve-se reconhecer que, exceptuando o cateter do uretero, que, na realidade, só o urólogo maneja, os mais perigosos cateterismos da uretra não são os que nós fazemos, mas sim os que são realizados nas residências dos doentes, nos postos de socorros, nas enfermarias gerais, etc., onde o culto e o cuidado pela desinfecção dos cateteres não está, com certeza, muito aperfeiçoado.

Basta que se consigam as condições necessárias, para que a sondagem da bexiga, se torne um acto ponderado, para que o cateterismo uretral, mal necessário, se torne isento de perigo real.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DAS PIELONEFRITES

(Modificações urográficas no bacinete e nos cálices)

As alterações do bacinete e dos cálices variam muito conforme a duração e o grau de intensidade da doença, e, em princípio, podem ser verificadas por qualquer dos métodos que todos conhecemos; no entanto, tem que se contar que as imagens da pielografia de eliminação algumas vezes, não são utilizáveis, devido ao funcionamento do rim ser deficiente, sendo então necessário recorrer ao método ascendente.

Dentro das explorações do rim e do uretero, a urografia de eliminação, é sem dúvida o processo de eleição, verdadeira chave do diagnóstico radiológico em urologia, de tal maneira que o método ascendente, não deve ser realizado, se a urografia foi capaz de forne-

cer os esclarecimentos desejados. Se fôr judiciosamente utilizada, a urografia de eliminação, dá, mesmo nas pequenas lesões iniciais, informações superiores as da pielografia retrógrada.

QUADRO VI — Pielonefrite Crónica *(Sinais radiográficos)*

	Investigação metódica da urografia de eliminação	
1	Função estudada à urografia	Diminuída no lado afectado Vários graus Podendo chegar inclusivé: Rim Mudo
2	Contornos dos Rins (Tamanho e forma)	Pequenos e irregulares com depressões e bosseladuras por compromisso desigual do parênquima.
3	Morfologia do Bacinete e do Uretero	Contorno irregular algodoado Pielectasia moderada Retracção piélica Dilatação ureteral sem obstrução
4	Morfologia dos pequenos cálices	Contorno irregular algodoado Diminuição do número de cálices Deformações várias: achatados, em moca, colo apertado e papilas dilatadas, estiramento e atracção periférica, rateamento e amputação
5	Relação entre os cálices e os limites renais (espessura Par.)	Diminuída globalmente ou por sectores

Fig. 7 — Refluxo pielocanalicular ao nível dos grupos caliciais médios e difusão pielo-intersticial no fornix do cálice superior, num caso de pielonefrite

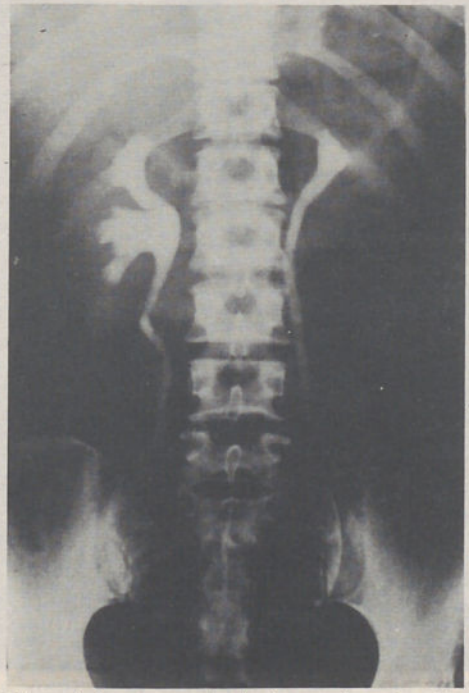


Fig. 8 — Pielonefrite crónica esquerda de longa duração. Imagem pielográfica denominada «pelve de macaco»

O urograma de eliminação, útil sob o ponto de vista morfológico, apresenta ainda o valor de constituir uma prova funcional, e pode-se prever uma hipostenúria renal em casos de eliminação deficiente, a qual, aliás, já deveria ter sido descoberta pela densimetria urinária.

Igualmente o urograma de eliminação permite, nos casos em que a deficiência é francamente unilateral, estudar todos os seus graus, até se chegar, no caso externo, a atingir esta nova entidade nosológica dos nossos dias que é o chamado «rim mudo», ou «rim silencioso», ou «rim excluído», sendo esta mudez, ou este silêncio, ou esta exclusão, como gostem mais de lhe chamar, inicialmente, só uma constatação urográfica, e não uma condenação absoluta e irreparável da função renal e, muito menos, um diagnóstico.

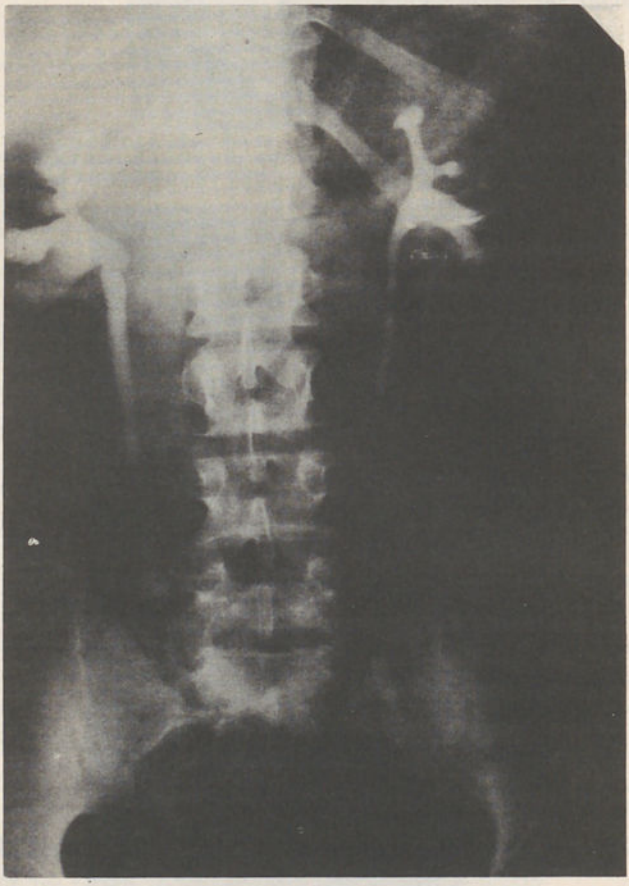


Fig. 9 — Pielonefrite crónica bilateral. Lesões de evolução não paralela, muito mais acentuados à direita

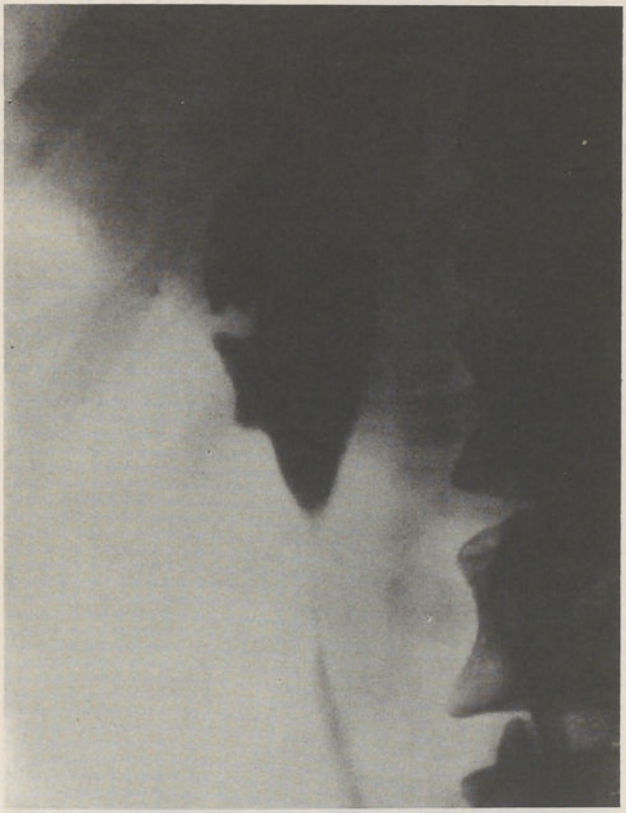


Fig. 10 — Pielonefrite crónica retractil com atrofia renal secundária e hipertensão nefrogénea. Cura pela nefrectomia

Nestes casos, impõe-se a cistoscopia e o cateterismo com pielografia retrógrada, pois o rim urogràficamente silencioso esconde um grande número de doenças diferentes, embora a pielonefrite aguda ou crónica tenha aí parte importante (65 % dos casos).

A urografia, meio que considero insubstituível no diagnóstico das pielonefrites, permite verificar, inclusivé numa fase aguda, que um ou mais cálices podem revelar atraso para esvaziar o contraste e, antes mesmo que o bacinete se deforme, apresentam já uma diferença notável no seu tamanho. É também vulgar nesta fase, verificar-se que os ureteres estão dilatados, apesar de não estarem obstruídos.

Os cálices, quando se ectasiam, tomam uma forma arredondada, perdendo o seu aspecto habitual e clássico.

Tem grande importância fixar-se que, devido à presença do elemento inflamatório, o contorno, tanto dos cálices como do bacinete, é irregular, algodoado, ao contrário do que se observa na doença só obstrutiva, em que os contornos são muito regulares.

Caso a deformação calicial seja muito acentuada e o seu contorno muito irregular, é perfeitamente lícito pensar em necrose com destrui-

Fig. 11 — Pielonefrite crónica bilateral. Imagens calicilares muito típicas na urografia de eliminação. De notar a pielectasia bilateral

ção das papilas, caso a clínica se adapte a esta hipótese tão pessimista, pois poder-se-ia tratar, ùnicamente, de lesões tuberculosas, na sua forma de pequenas lesões ulcerativas dos cálices. Penso porém que ninguém cairá em fazer uma interpretação radiológica sem o auxílio da clínica.

A pielografia de eliminação permite também determinar o volume renal, verificando-se que este pode estar diminuído uni ou bilateralmente, sinal muito a favor da pielonefrite crónica. O contorno da forma renal, pode apresentar-se deformado, em forma irregular, o que se explica pelo compromisso desigual do parênquima, tão próprio das lesões pielonefríticas.

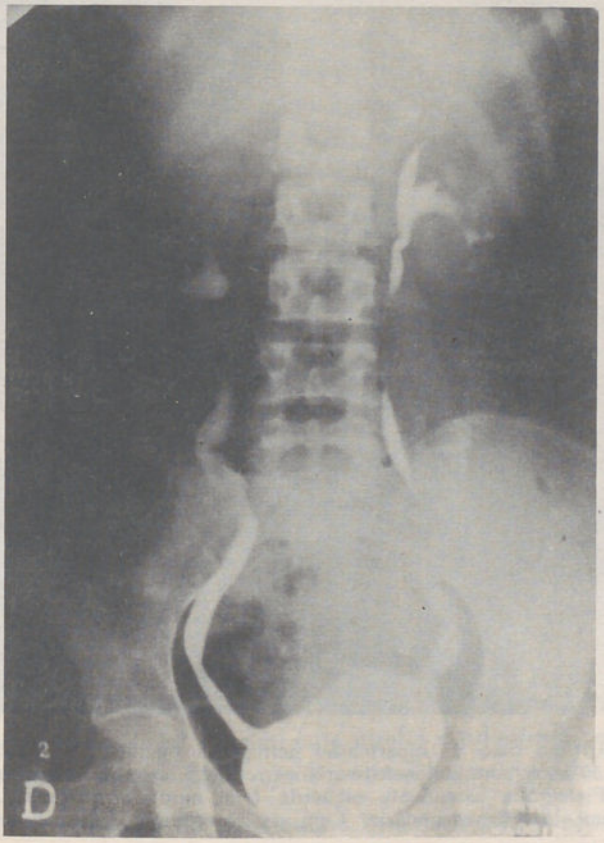


Fig. 12 — Refluxo vesico-renal. Pielonefrite crónica bilateral

Com o progresso da doença, podemos encontrar deformações muito acentuadas dos cálices e verificar-se que os lumes dos infundíbulos se estreitaram, formando verdadeiras cicatrizes; por isso, na pielonefrite crónica evolutiva se têm descrito os cálices com o colo apertado

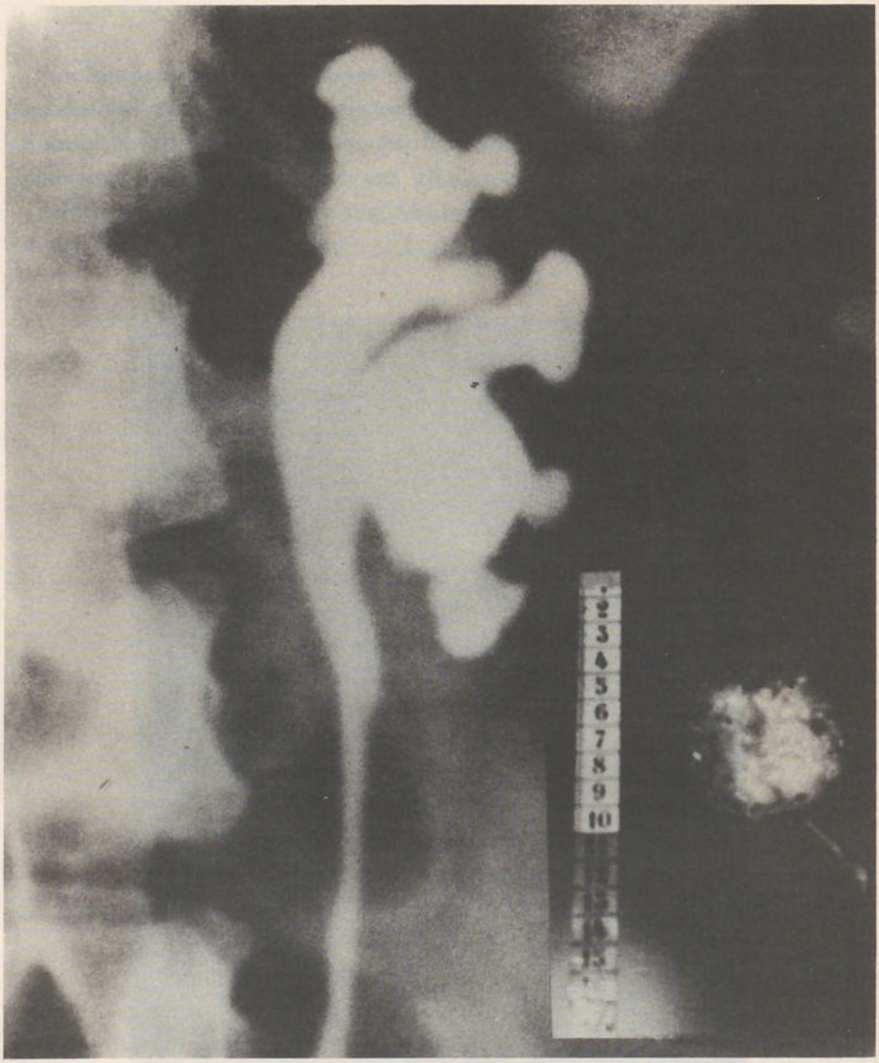


Fig. 13 — Último caso de hipertensão nefrogénea operada no nosso Serviço. Doente de 36 anos, com pielonefrite crónica retractil, enviada pelo Prof. Arsénio Cordeiro. Pielografia ascendente esquerda (rim mudo à urografia). Rim de «boneca». Atrofia secundária. Cura da hipertensão pela nefrectomia

e as papilas dilatadas, dando lugar a que se possam denominar cálices em «baqueta de tambor».

Deve suspeitar-se sempre da pielonefrite crónica unilateral quando se observe um rim anormalmente pequeno, com estreitamento e irregularidade do córtex.

Por vezes, temos assistido, pela leitura de urogramas feitos a alguns anos de intervalo (o que é importantíssimo para o diagnóstico e prognóstico) à diminuição progressiva do volume renal e ao aparecimento do seu bosselamento.

Sob o ponto de vista morfológico, interessa, ainda, nos exames radiológicos, determinar a relação córtico-medular, assim como o número dos cálices, que podem, com o decorrer e com a evolução da doença, ir desaparecendo, até se chegar ao estado extremo do baciente unipapilar.

De facto, em certos casos de pielonefrite crónica retráctil, de longa duração, aparece-nos uma imagem pielográfica característica que nos habituámos a chamar «pelve de macaco», desde que se verificou que estes primatas a têm normalmente (19).

Quando a pielonefrite é unilateral, só um dos rins é que sofre a retracção esclerosa. Este tipo, que constitui a pielonefrite atrófica «cirúrgica», em que a nefrectomia pode estar indicada (mesmo sem existir hipertensão nefrogénea), põe problemas de diagnóstico diferencial especiais, pois é necessário distingui-la da hipoplasia renal congénita, o que nem sempre é fácil.

Portanto, sempre que se constate, à exploração urológica, um pequeno rim unilateral, devemos pôr sempre o problema do diagnóstico da sua origem congénita ou adquirida, sendo necessário pesquisar os sinais que permitem dizer se o rim foi sempre pequeno, ou se ele teve, alguma vez, volume maior.

Segundo os nossos conhecimentos, três elementos podem servir de orientação.

1.º) Em presença de dois rins de volume semelhante e pequeno, o aparelho pielocalicial do rim, cuja atrofia é adquirida por esclerose inflamatória, é sempre maior que o pequeno rim congénito;

2.º) A espessura do parênquima é mais importante neste último que no rim escleroatrófico adquirido;

3.º) A esclerolipomatose intra-sinusal, empurrando o rim, é mais um sinal a favor da pielonefrite crónica.

O quadro n.º VI, engloba os cinco principais aspectos que investigamos sistemàticamente para o diagnóstico radiológico da pielonefrite crónica, e chamo para ele a vossa atenção.

*

Desejava ainda recordar aos que me ouvem, que as alterações urográficas na pielonefrite crónica, podem algumas vezes, apresentar aspectos muito semelhantes aos que se encontram nas lesões tuberculosas, e que após a gravidez, a interpretação de uma anormalidade urográfica, pode ser difícil, devido à existência de aspectos residuais fisiológicos.

Apesar do valor dos sinais radiológicos, o diagnóstico de tuberculose renal, não deev ser feito sem uma confirmação bacteriológica. Pela minha parte, sempre me recusei a falar de sinais radiológicos patogomónicos de tuberculose renal, que sob esse aspecto deve ser considerada como uma variedade de pielonefrite.

BIBLIOGRAFIA

BROD, J. — *Lancet*, 1: 973-999, 1956.

KLEEMAN, C. R. HEWILT, W. L .and GUZE, L. B. — *Medecine*, 39: 3-117, 1960.

KASS, E. A. — *Am. Int. Med.*, 56: 46-53, 1962.

BEESON, P. B. — *Yale J. Biol. Med.*, 32: 120-125, 1959.

KIMMIELSTIEL, P. — *Am. J. Med.*, 30: 589-607, 1961.

Handbuch der Urologie. Vol. XV. *Die Urologie des Kindes*. Verlag. Berlim. 1958.

HUTCH, J. A. — *J. Urol.*, 88: 314-362, 1962.

SILVA, T. — *Tese licenciatura*. Lisboa. 1962.

KATZ, J. and BOURDO, S. — *Lancet*, 1: 1144-1145, 1962

DINIZ, F. e COSTA, H. — *Gaz. Med. Port.*, 15: 247-253, 1962.

GARCIA, M. A. — *Tese licenciatura*. Lisboa, 1962.

AUVERT, J. J. — *J. Urol. med. chir.*, 63: 842-887, 1957.

PEREIRA, T. e ARAÚJO, C. — *J. Soc. Cienc. Med.*, 1961

HUTCH, J. A. MILLER, E. and HYMAN, F. — *Am. J. Med.*, 34: 338-350, 1963.

Biology of Pielonephritis. Litle Brown & C.ª, Boston, 1960.

BEENSON, P. B. — *Am. J. Med.*, 24: 1-3, 1958.

PRATHER, G. and SEARS, B. — *J. Urol.*, 83: 337-344, 1960.

TURCK, J. — *J. Urol.*, 90: 88-91, 1963.

CARNEIRO DE MOURA, A. — *J. Med.*, 45: 453-474, 1961.

TUBERCULOSE RENAL

Por

*Thomé George Villar**

A tuberculose é uma infecção geral, sistémica, cuja história natural se arrasta contìnuamente, na maioria dos casos, desde a entrada do bacilo de Koch no organismo do doente até à sua morte podendo durante esta evolução localizar-se aparentemente a um ou outro órgão.

Wallgren (3), afirmou que a infecção tuberculosa atravessa uma série de fases com características particulares e que a probabilidade de voltar a qualquer destas situações diminui fortemente logo que o doente passou por ela. A primeira fase começa 5 a 6 semanas após a entrada do bacilo e caracteriza-se pelos sintomas e sinais da primo-infecção. A segunda segue-se-lhe e dura cerca de 3 meses, havendo uma marcada tendência à generalização — tuberculose miliar, meningite. A terceira fase, ou fase pleurítica, dura cerca de 4 meses. Durante a quarta fase, que se arrasta até cerca de 3 anos após a primo-infecção, desenvolvem-se a tuberculose osteo-articular, a tuberculose pulmonar pos-primária e a tuberculose renal.

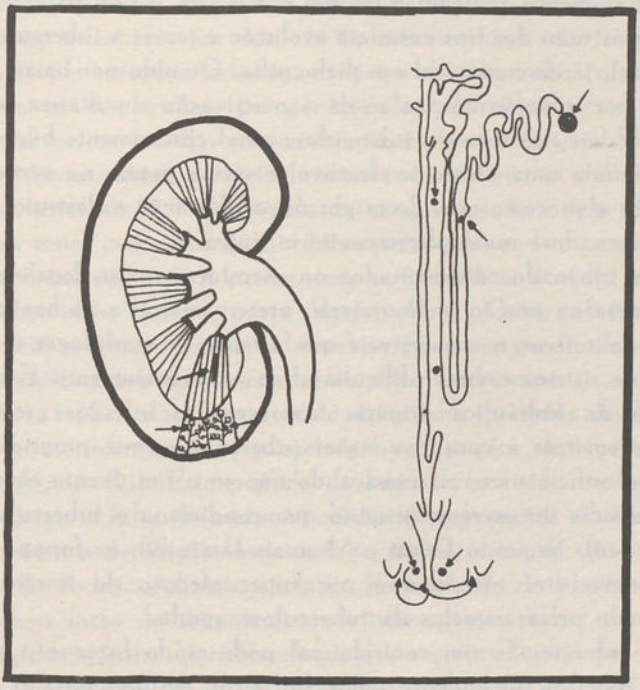
---

* Primeiro Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Não é porém, apenas em seguida à primo-infecção que se pode dar a generalização pois durante toda a evolução do processo tuberculoso focos individuais seguindo independentemente o «horário de Wallgren», podem levar a bacilémias mais ou menos frequentes.

O aparecimento de novas localizações do processo tuberculoso e as suas características clínicas e anatómicas dependem essencialmente por um lado do número e virulência dos bacilos em circulação e por outro do estado de sensibilidade e resistência do doente.

Isto foi demonstrado experimentalmente em relação ao rim por vários autores. Pers Lensden (41) injectando em cães e cabras pequenas doses de bacilos de Koch pouco virulentos obteve cavidades renais crónicas semelhantes às do homem. Couland utilizando em coelhos pequenas doses por via endovenosa obteve lesões corticais múltiplas muitas das quais curaram. Empregando doses maiores conseguiu a invasão da medula por via tubular. Lüchtrath (41) verificou que os tubérculos que se formavam nos glomérulos cresciam do polo vascular para a vizinhança. Os que se localizavam nos tubos colectores desenvolviam-se quer por via canalicular quer por penetração das regiões vizinhas. Segundo Kraemer (18) a lesão hematogénea localiza-se na ansa eferente do glomérulo, vendo-se logo nos primeiros dias uma reacção histiocitária intersticial em volta do seu polo vascular. Só aparece bacilúria quando se dá a destruição das ansas capilares do glomérulo o que se pode fazer dentro de uma semana. Por causa da maior concentração de bacilos na zona da papila devido à acumulação de urina de vários nefrons e às condições deficientes da circulação nesta região desenvolve-se aí a tuberculose úlcero-cavitária. Policard e colaboradores (38) empregando o microscópio electrónico, viram que as alterações das membranas basais glomerulares e tubulares são as lesões mais características da tuberculose experimental do rato. As alterações circulatórias produzidas pelos êmbolos bacilares ou as toxinas dos bacilos atingem electivamente as basais que se modificam e se espessam. A nutrição das células epiteliais torna-se deficiente e dá-se a degenerescência do polo basal com passagem do processo ao interstício onde se formam granulomas que comprimem os tubos originando atrofia tubular progressiva e fibrose intersticial como na glomerulonefrite crónica.



Esquema — Localizações iniciais da tuberculose renal no glomérulo, interstício e papila

No homem o processo é semelhante (esquema). O bacilo entra no organismo pelas vias habituais — inalatória ou digestiva —, invade os linfáticos regionais donde passa ao sangue e produz no rim focos corticais múltiplos, bilaterais, de tipo embólico, que se localizam em geral na parte mais estreita da ansa de Henle (1), nos tufos glomerulares ou nos vasos do interstício. Estes focos podem cicatrizar ou caseificar e ulcerar atingindo os tubos, e o processo dissemina na medula por via canalicular ou linfática atingindo finalmente a pelve renal. É nesta fase que aparece hematúria, piúria e bacilúria.

Na maioria dos casos a infecção é vencida pelos processos locais de defesa, entre outros o mecanismo descrito por Donat (10) que pensa que os tubérculos miliares nas ansas glomerulares são submetidos à acção dos produtos de excreção do rim, principalmente aos derivados purínicos, que causam a desintegração dos núcleos e células com regressão precoce dos tubérculos. Porém, nalguns casos e especialmente quando a bacilúria coincide com pielite que deixa sedimentar os bacilos

nas zonas menos protegidas do rim como seja o seio papilar, um ou mais focos num dos rins entra em evolução e temos a tuberculose renal unilateral, já demonstrável em pielografia. Quando por baixa de defesas ou por infecção maciça se dá a reactivação simultânea ou sucessiva nos dois rins temos a tuberculose renal clìnicamente bilateral.

Quando uma úlcera se desenvolve numa papila no vértice duma pirâmide o processo estende-se por nova ulceração e destruição dando uma tuberculose renal úlcero-cavitária típica.

Os tubérculos disseminados no excretor urinário localizam-se de preferência na junção pielo-ureteral, uretero-vesical e na bexiga dando lesões definitivas e irreversíveis que alteram a morfologia e a mobilidade do sistema excretor dificultando o seu esvaziamento. Estas modificações da hidráulica urinária favorecem as infecções secundárias e comprometem a cura das lesões tuberculosas que progridem invadindo o orifício ureteral, ameaçando não só o rim doente como o são. É a falência do excretor urinário que condiciona a tuberculose renal clínica (44). Segundo Dérot e Mauvais-Jarvis (9), as formas crónicas são pielonefrites ascendentes por super-infecção do tracto urinário deformado pelas sequelas da tuberculose aguda.

A infecção do rim contralateral pode ainda fazer-se a partir da bexiga por via ascendente pelos linfáticos periureterais. A infecção ascendente pelo lume ureteral, através do refluxo vesico-ureteral é hoje em dia muito duvidosa. Já em 1946, Cândido Silva na sua tese (45) considerava ambas estas vias de infecção ascendente extremamente raras.

Dukes (41), considera em relação com o que acabamos de expor, várias fases na evolução clínica da tuberculose renal. Assim, numa fase pré-clínica existem múltiplas lesões corticais microscópicas capazes de originar uma bacilúria intermitente e susceptíveis de cura com *restitutio ad integrum*. Numa segunda fase o desenvolvimento local duma lesão dá origem a um nódulo solitário, unilateral, com bacilúrias mas ainda sem sinais urinários e susceptível, ainda que mais difìcilmente, de cura expontânea. Numa terceira fase a rotura deste nódulo para os tubos leva o processo à pelve renal e aparecem pús, eritrocitos e bacilos na urina, havendo então sinais urinários. Finalmente, numa quarta fase, o processo extende-se ao uretero, bexiga e frequentemente ao aparelho genital.

Tem sido bastante discutido se um marido com lesões tuberculosas do tracto urinário, especialmente das vesículas seminais, pode infectar o sistema génito-urinário da sua mulher. Latimer e colaboradores (22),

e Peer (36), estudando o problema chegaram à conclusão que a infecção por esta via é possível mas pouco frequente. Em todos os casos em que as mulheres infectadas por esta via tinham bacilúria não foi possível demonstrar por métodos radiológicos lesões de tuberculose renal.

Entre os mecanismos patogénicos da tuberculose renal clínica admitem-se certos factores de localização e de reactivação. São estes os traumatismos renais, a patologia renal pré-existente, as malformações reno-pielo-ureterais (4, 5 e 17) pela desigual irrigação e pela alteração do débito renal com subsequente renoestase que condicionam.

O rim infectado pode permanecer assintomático durante anos e a lesão tuberculose inicial passa despercebida. Como afirma Foss-Hangue (16) a generalização tuberculosa pode ser precoce e as diferentes manifestações da doença aparecerem tardiamente.

Para a tuberculose renal estão apontados períodos de latência entre a primo-infecção e as primeiras manifestações clínicas que vão de 2 a 20 anos (21). Este período de latência tem sido explicado de várias formas: a falta de tradução clínica das alterações mínimas relacionadas com a deposição hematogénea, novos surtos de disseminação pouco antes do início clínico, a relativa protecção do rim contra os traumatismos, o facto de se encontrarem tuberculoses renais com muito mais frequência entre os tuberculosos que morrem da sua doença que entre os que morrem de outras causas e especialmente a frequência da tuberculose renal nos doentes que morrem de tuberculose miliar, parecendo a localização renal preferir um grupo de doentes de resistência dimiuídas (33).

Nos casos por nós observados o período de latência parece ter sido um pouco maior que o geralmente admitido. Assim, em 10 doentes em que foi possível ter uma ideia aproximada do tempo que mediou entre a primo-infecção tuberculosa e os primeiros sintomas de tuberculose renal este era de 4 anos num caso, de 16 anos em três, de 20 anos em quatro e de 30 anos, em dois doentes.

O facto da tuberculose renal ter um aparecimento clínico tão tardio faz com que, mesmo nos países onde se vem notando um declínio apreciável da tuberculose, a frequência da tuberculose renal não tem acompanhado esta baixa. Também explica o ser mais fácil encontrar doentes com tuberculose renal num Serviço de Medicina Interna que numa consulta de Tisiologia. Assim no meu ficheiro que contém perto de 12.000 doentes pulmonares apenas tenho 5 com tuberculose renal ao passo que entre os 2.684 doentes do arquivo do Serviço de Patologia Médica há 20 casos de tuberculose renal.

Rara nas crianças e nos velhos, esta manifestação da tuberculose prefere os adultos jovens, dos 16 aos 40 anos (51), sendo mais frequente nos homens que nas mulhers. Na série do Serviço as idades dos doentes com tuberculose renal variam entre os 14 e os 71 anos, média 47 anos, mas mais de metade ultrapassaram os 40 anos. Isto explica-se pelo facto da maioria terem sido admitidos em situações terminais, como urémia, por vezes sem qualquer ideia de se tratar duma tuberculose renal. Os homens predominam na nossa série na proporção de 2,3/1.

A localização renal da tuberculose associa-se à tuberculose óssea em 13,4 % dos casos e às localizações genitais em 25 % (16).

Na série do Serviço de Patologia Médica os doentes com tuberculose renal apresentavam as seguintes localizações associadas da sua tuberculose: osteoarticular 3 casos — Mal de Pott, gonilite e coxalgia; tuberculose intestinal e laríngea num dos doentes com tuberculose pulmonar; meningite tuberculosa no doente da granúlia; tuberculose ganglionar cervical num último doente.

As lesões anatomopatológicas que mais interferem no quadro clínico e na evolução da tuberculose renal são as que se localizam na papila, as lesões trombóticas e de endarterite obliterante condicionando por vezes enfartes renais específicos e as lesões que se localizam no excretor urinário.

As lesões tuberculosas da papila podem ou não ulcerar para dentro dos cálices e progredir duma papila para a outra e até dum cálice para o outro, destruíndo grande parte da medula e dando a forma úlcero-cavitária da tuberculose renal.

Quando dominam os processos de defesa as lesões podem localizar-se e encapsular-se resultando daí os tuberculomas renais.

A tuberculose renal úlcero-cavitária pode evoluir para a esclerose e até para a calcificação dando um pequeno rim retraído — autonefrectomia.

Quando porém, se lhe associa um obstáculo urinário, como tão frequentemente acontece, o rim aumenta de volume e pode ser totalmente destruído transformando-se num grande abcesso frio. Neste caso o rim apresenta-se grande e de contornos bosselados e na superfície de secção vêem-se grandes cavidades cheias de pús É o chamado «rim em saco» que não é mais que uma hidronefrose. Se o conteúdo do rim obstruído é constituído por massas caseosas desidratadas e calcificadas temos o «rim de gesso».

Nos doentes muito tratados pelos quimioterápicos as cavidades apresentam-se limpas e não se encontra caseificação, predominando antes a fibrose (37).

O processo tuberculoso pode invadir a atmosfera perirrenal dando perinefrites que tendem a evoluir para a fibrose, chegando a estrangular o rim. São estas perinefrites muitas vezes a causa da infecção específica da loca renal após nefrectomia.

A lesão da pelve renal pode limitar-se às zonas próximas da papila infectada mas, regra geral, estende-se a todo o aparelho excretor. O processo progride pelo uretero abaixo, primeiro com tubérculos mucosos e submucosos, depois com processos infiltrativos e finalmente zonas de fibrose periureteral. São assim frequentes os apertos e encurtamentos do uretero que podem deformar todo o tracto urinário. Ainda que raramente por este mecanismo se possa condicionar a dilatação ureteral, esta é frequentemente originada por obstáculos a jusante com retenção urinária e formação de hidro-uretero.

Na bexiga o processo inicia-se por uma hiperémia junto aos orifícios ureterais a que se segue uma infiltração específica e ulceração. A cicatrização das úlceras leva à retração e deformação da bexiga. Numa fase mais precoce a irritação contínua da bexiga pelos produtos tóxicos eliminados pelo rim leva à contração da bexiga com redução da sua capacidade — bexiga sistólica. A este processo vem juntar-se uma infecção secundária com intenso edema bolhoso e formação de massas polipoides, por vezes difíceis de distinguir de neoplasias sem a ajuda do exame histológico.

Por via intracanalicular pode ainda ser atingido o aparelho genital, especialmente o epidídimo, que vem a dar frequentemente as primeiras manifestações clínicas da tuberculose renal.

Como já tivemos ocasião de dizer, a tuberculose renal tem um longo período assintomático o que faz com que muitos casos só sejam, diagnosticados tardiamente ou fiquem sem diagnóstico. Nas autópsias de Medlar (33) 18 % dos casos de tuberculose renal não tinham sido diagnosticados em vida.

Na fase pré-clínica só se encontram os sintomas gerais comuns a todas as localizações da tuberculose.

Porém, nas fases agudas a tuberculose renal pode apresentar-se com o quadro de pielonefrite com piúria e hematúria, só sendo possível o diagnóstico pela identificação do bacilo de Koch na urina. (9)

Nas crianças o primeiro sinal pode ser a enurese ou queixas do aparelho genital, como por exemplo do epidídimo.

Os primeiros sintomas urinários são devidos à irritação da bexiga que, devido à reduzida capacidade vesical e aos processos inflamatórios locais dá polaquiúria e uma certa disúria. Nas fases mais avançadas a frequência da micção pode ser tal que simule a incontinência.

Esta sintomatologia reduz-se consideràvelmente, ou mesmo desaparece, quando existe um obstáculo à drenagem do rim (4) como acontece na hidronefrose, na caseificação e calcificação e na esclerose renal.

A hematúria macroscópica pode também ser a primeira manifestação duma tuberculose renal. É em geral pouco abundante mas, a destruição duma papila pode dar uma hemorragia considerável ainda que de pouca duração. São bastante mais frequentes as hematúrias microscópicas.

A eliminação de coágulos ou de massas caseosas pode provocar cólicas renais.

Dos doentes com tuberculose renal que passaram pelo Serviço, 2 eram absolutamente assintomáticos. Outros 2 apresentaram-se como pielonefrites e num destes só foi possível o diagnóstico através da biopsia renal. Dois doentes foram admitidos por cólicas renais e três por hipertensão. Em 5 casos o primeiro sintoma foi uma hematúria macroscópica e em dois microscópica. Os clássicos sintomas vesicais foram a primeira manifestação da tuberculose renal em 5 doentes e sintomas de obstáculo urinário em 2. Um doente foi admitido com uma epididimite e durante o internamento descobriu-se a tuberculose renal. Finalmente 3 doentes entraram por insuficiência renal grave de que vieram a falecer.

À observação destes doentes o rim só se palpa bastante tardiamente. É mais frequente palpar-se o uretero que por vezes está bastante doloroso. A dor à palpação na região suprapúbica é mais frequente que na região lombar.

Nalguns destes doentes pode encontrar-se uma hipertensão nefrógena que se normaliza com a nefrectomia. Segundo Mercer e Eralp (34) isto encontra-se em 20 % dos casos de tuberculose renal mas, após a quimioterápia a frequência destes casos tem aumentado. Por vezes, é ao estudar uma hipertensão que se diagnostica a tuberculose renal (48). Porém, só raramente se associa uma hipertensão maligna a uma tuberculose renal (13).

Vimos, portanto, que num grupo apreciável de doentes a tuberculose renal evoluciona assintomàticamente durante longos períodos. Como é fundamental fazer o diagnóstico o mais precocemente possível devemos despistar a tuberculose renal nos seguintes doentes: crianças

com enurese e reacção tuberculínica positiva, doentes com urinas ácidas e piúricas estéreis sem explicação fácil, doentes com hematúrias macro ou microscópicas sem causa evidente, doentes com infecções urinárias repetidas, doentes com lesões tuberculosas do tracto genital, doentes com sinais de generalização tuberculosas passada ou presente — tuberculose óssea, meníngea, miliar — e, duma maneira geral, em todos os tuberculosos.

Latimer (21) pensa que nestes doentes se devem fazer estudos sistemáticos e repetidos de urina, pelo menos de 6 em 6 meses durante os dez anos que se seguem à primo-infecção.

Foss Hangue (16) considera mais útil para o diagnóstico da tuberculose renal um estudo microscópico cuidadoso da urina que a inoculação desta ao cobaio e, excluídas outras causas de piúria e hematúria, valoriza 4-5 leucócitos e 2-3 eritrócitos por campo na urina centrifugada. Em 153 doentes com tuberculose renal estudados por este autor só quatro tiveram a urina normal no primeiro exame e nenhum quando estes eram repetidos.

A urina era ácida em todos os doentes por nós estudados e as densidades normais excepto em 6 que estavam em urémia e isostenúria. Havia hematúria microscópica em dois doentes sem história de hematúria macroscópica. Em 15 doentes cujos sedimentos urinários foram correctamente estudados havia em todos leucocitúria significativa e em 7 em que se pesquizaram «glitter-cells» estas foram encontradas em número significativo em 6.

A pesquiza do bacilo de Koch na urina é fundamental pois é positiva em de 71 (51) a 95 % (32) dos casos.

Latimer (21) recomenda que se estudem pelo menos 3 concentrados de urina de 24 horas colhida assèpticamente e refrigerada durante a colheita. Porém, Kenney e colaboradores (19) têem maior percentagem de resultados positivos com a simples colheita da primeira urina da manhã. Exlicam este facto pela maior diluição e maior risco de contaminação nas amostras de 24 horas.

Exames bacteriológicos negativos não invalidam o diagnóstico de tuberculose renal pois as bacilúrias podem ser intermitentes e em 30-40 % dos casos não se isola o bacilo (21). A percentagem de resultados positivos ainda é menor nos doentes tratados pelos tuberculostáticos durante mais de dois meses, não passando de 2,8 % (2).

Ao pesquisar o bacilo de Koch nas urinas por exame directo é preciso não esquecer a possibilidade de se tratar do bacillus esmegmis.

É sempre preferível recorrer à inoculação na cobaia e mesmo esta deve sempre ser repetida se negativa.

O estudo bacteriológico dos doentes da nossa série foi bastante incorrecto quanto à colheita de urinas e à frequência com que se repetiam os exames. Mesmo assim de 13 inoculações 5 foram positivas e 4 das negativas foram do mesmo doente que tinha um «rim de gesso».

Os exames laboratoriais de rotina revelam-nos nestes doentes leucocitoses por infecção associada ou pela própria evolução do processo específico, anemias secundárias às hematúrias ou carências, etc. A velocidade de sedimentação está em geral moderadamente elevada na tuberculose renal. Dos casos que estudámos só 2 tinham velocidades de sedimentação normais, 8 tinham-nas abaixo de 50 mm e 5 acima de 100 mm na primeira hora.

O estudo electroforético das proteínas plasmáticas mostra em geral uma baixa das albuminas e uma subida das globulinas, à custa das γ globulinas.

É notável a pouca frequência com que se encontra retenção azotada nestes doentes, especialmente se pouco tratados pelos tuberculostáticos (49). Em geral só se encontram urémias elevadas nos casos complicados.

Em 13 doentes da nossa série em que foi avaliada a urémia apenas 8 tinham retenção azotada e todos apresentavam processos obstructivos do aparelho urinário, tendo 6 falecido em coma urémico.

Os estudo radiológico dum doente suspeito de tuberculose renal é fundamental e deve sempre compreender uma radiografia do tórax e do esqueleto a fim de pesquisar outras localizações da tuberculose.

Na radiografia do tórax é raro encontrar lesões tuberculosas em actividade mas é frequente haver vestígios da lesão inicial sob a forma dum complexo primário calcificado ou de disseminações hematogéneas, como por exemplo nódulos de Simon. Para Gilbert (6) estes sinais fazem parte do «síndroma radiológico da tuberculose renal».

Catorze dos nossos doentes têem radiografias do tórax. Em três casos foi considerada negativa, em 6 havia um complexo primário bipolar calcificado, 4 à direita e dois à esquerda, e em 5 havia nódulos de Simon. Em nenhum caso foram encontradas de início lesões activas, apesar dum dos doentes com nódulos de Simon ter feito uma reactivação lesional pouco antes de morrer em urémia.

Para o estudo radiológico do rim deve sempre começar-se por fazer uma radiografia simples do abdomen que se deve aproveitar para estudar cuidadosamente os ossos da região.

As sombras dos rins podem estar alteradas nas suas dimensões, contornos e densidade.

O rim retraído tuberculoso apresenta-se pequeno, de contornos geralmente regulares e bem marcados. A retracção pode, porém ser localizada a um dos polos quando o processo foi segmentar.

Mais frequentemente o rim na tuberculose renal está aumentado de volume com depressões localizadas nos seus contornos ou com abaulamentos que correspondem a cavidades ou cálices dilatados.

A densidade da sombra renal pode estar aumentada por igual ou apenas em certas regiões, como no caso das calcificações que aparecem em cerca de 8,4 % dos casos (50). Estas podem atingir todo o rim, como no caso do «rim de gesso» (figura 1) ou apenas um polo

Fig. 1 — «Rim de gesso», à direita, «excluído» por urografia

quando há amputação da pelve renal correspondente. Podem ainda aparecer apenas em pequenas zonas do parenquima, na parede de cavidades, ao longo do uretero, nas vesículas seminais, na próstata e, mais raramente, na bexiga.

Apenas a imagem do «rim de gesso» é considerada patognomónica da tuberculose renal.

A urografia de eliminação dá-nos um auxílio precioso no diagnóstico da tuberculose renal.

Segundo Ayres de Sousa, nùma fase muito precoce,. pode haver maior concentração do produto de contraste no rim doente mas, pouco depois, por redução da função renal, nota-se um atraso na secreção e uma baixa da concentração do contraste.

Como uma das alterações mais precoces na tuberculose renal é o espasmo das cavidades excretoras, Luzzato e Monfreda (27), advogam o emprego de antiespasmódicos para diferenciar na urografia esta hipertonia funcional precoce das alterações orgânicas já estabelecidas.

Para o diagnóstico da lesão mais precoce que se pode identificar em radiologia — a ulceração duma papila única — é indispensável fazer a urografia com compressão e então pode ver-se um aspecto esfumado (41) ou apenas uma pequena irregularidade no contorno dum cálice (12). Estas alterações urográficas mínimas têem que ser pesquisadas à lupa observando-se especialmente os recessos dos cálices.

Quando a úlcera é mais extensa o cálice torna-se arredondado, «em mosca» (figura 2), e a cavidade, quando se forma, pode ser preenchida e delineada pelo contraste. Nos casos em que a cavidade comunica mal com a pelve renal a urografia com compressão prolongada dá por vezes, uma melhor imagem que a pielografia ascendente (12).

A deslocação de cálices adjacentes pode mostrar indirectamente a lesão e a distorção de um ou mais cálices pelo processo cicatricial pode dar imagens características da tuberculose.

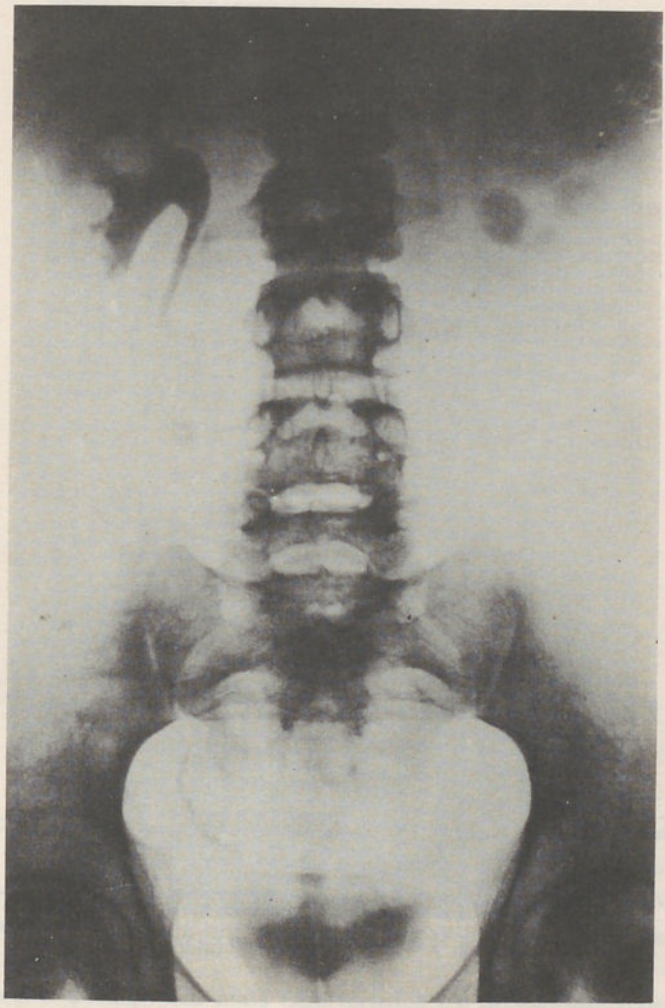


Fig. 2 — Conjunto pielocalicial inferior direito arredondado esboçando a imagem em «moca». À esquerda baixa concentração do contraste e cavidades do parenquima renal

À medida que a destruição progride a secreção diminui até que deixa de haver eliminação de contraste e temos o «rim excluído». (figura 3).

A urografia pode ainda mostrar alterações morfológicas dos ureteros e da bexiga (figura 4 e 5).

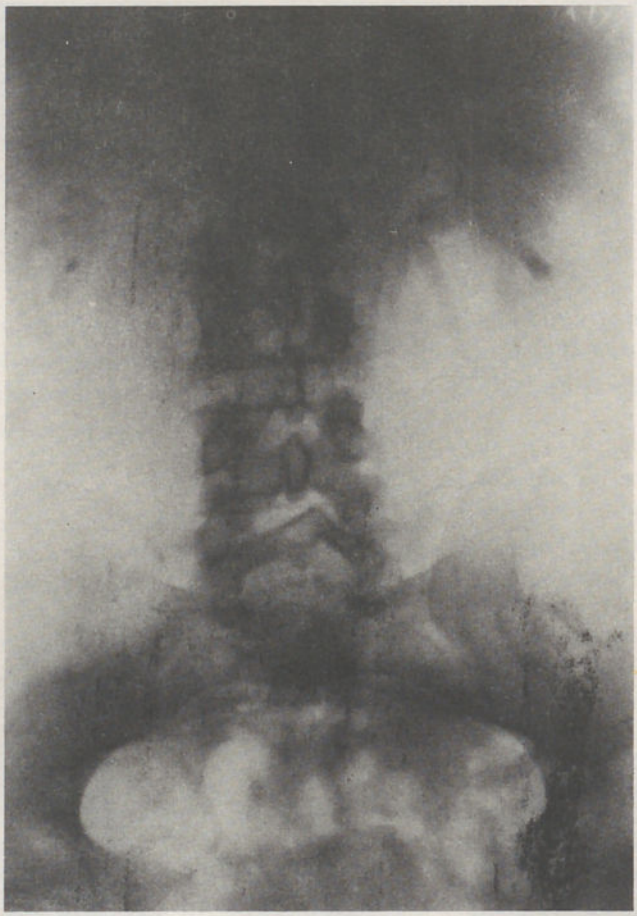


Fig. 3 — Rim direito «excluído»

Foi feita a urografia de eliminação em 13 dos nossos doentes não tendo havido eliminação de contraste em dois com densidades urinárias de 1007, e retenção azotada. Em 7 doentes revelou lesões unilaterais e em 4 bilaterais. Havia imagens de lesões precoces — eliminação deficiente do contraste, e pequena alteração dum só cálice, em 3 casos. A árvore pielocalicial estava distorcida num caso e havia franca dilatação pielocalicial em 3. A urografia demonstrou a existência de cavernas em 3 casos e «rim excluído» em 5, três à direita e dois à esquerda.

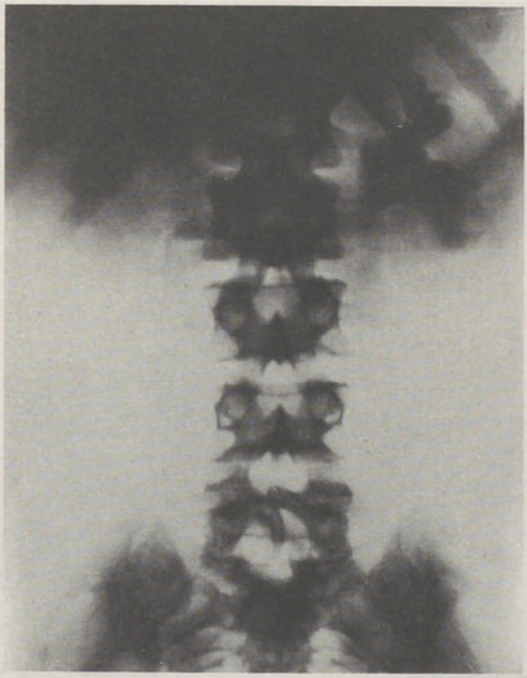


Fig. 4 — Apreciável dilatação de toda a árvore pielocalicial esquerda

A pielografia ascendente é da máxima utilidade para o diagnóstico de lesões precoces e nos doentes em que não há eliminação de contraste, sendo um esplêndido complemento da urografia. Segundo Wu e colaboradores (50) revela-nos alterações típicas da tuberculose renal em 91 % dos casos.

A imagem pielográfica mais característica da tuberculose renal é a que se compara a um malmequer ou a uma escova (figura 6).

Porém, nem sempre a pielografia é possível devido à existência de lesões vesicais e pode mesmo ser perigosa.

Apenas num dos doentes por nós estudados foi feita a pielografia ascendente que mostrou a existência duma grande cavidade no rim direito que ficara «excluído» na urografia de eliminação (figura 3).

Desde 1950 que os autores escandinávicos vêem fazendo a angiografia renal como estudo complementar da tuberculose renal. Ao passo que os métodos anteriormente citados só têem interesse no estudo de lesões abertas para a pelve renal, nada revelando do que se passa no

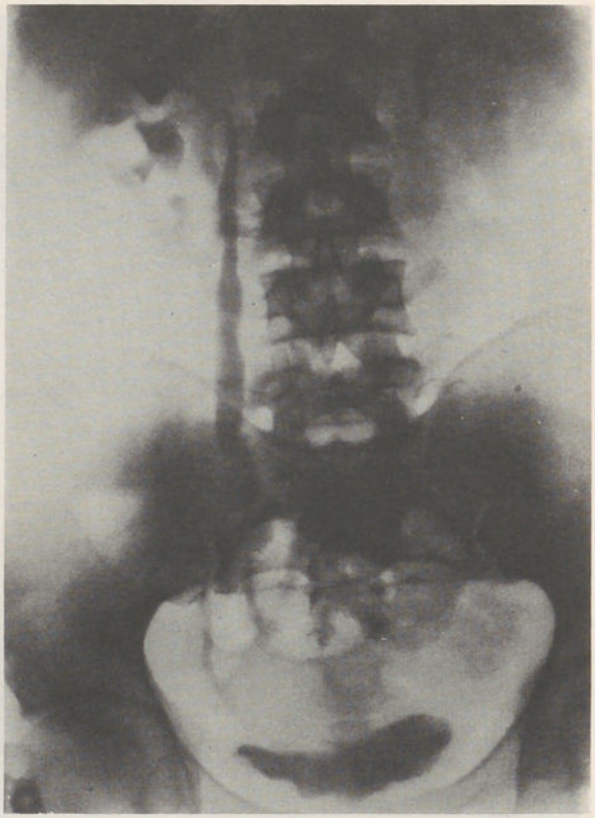


Fig. 5 — Uretero direito irregular com dilatações alternando com apertos. Bexiga fortemente retraída e modificada na sua morfologia

parenquima, a arteriografia mostra a relação entre os vasos e as lesões que se vêem ser mais extensas que pareciam na urografia. Nas zonas mal drenada há uma acentuada redução de vascularização (14). Pode ainda haver deslocação de vasos em torno das lesões dando imagens que Macchi e Bertoli (28) comparam a um cesto,, variações de calibre dos vasos, irregularidades nos seus contornos e amputações vasculares por trombose ou endarterite obliterante (12). Nota-se ainda a ausência de efeito nefrográfico nas zonas lesadas (28).

Tcheradakoff e Milliez (48) demonstraram por angiografia que nos casos de tuberculose renal com hipertensão havia iscuémia segmentar do rim.

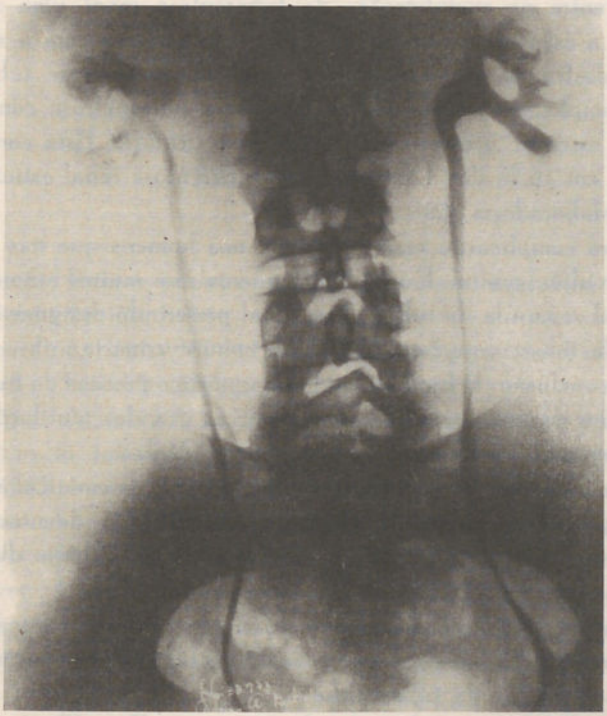


Fig. 6 — Pielografia ascendente do mesmo caso da figura 3. Imagem «em malmequer» no rim direito, «excluído» na urografia de eliminação

Um exame fundamental para o estudo da tuberculose renal e intimamente ligado à pielografia ascendente, é a cistoscopia. Apesar do seu grande interesse pode não ser realizável por intolerância da bexiga e pelas hemorragias que pode provocar nestes casos, especialmente em bexigas pequenas e retraídas.

As primeiras lesões localizam-se em volta dos orifícios ureterais e constam de hiperémia, tubérculos — que se podem considerar patognomónicos de tuberculose renal (41) e que apareceram em 25,5 % dos casos de Wu e colaboradores (51) — , e mais tarde úlceras que tendem a confluir e alastrar e que apareceram em 60,8 % dos casos do mesmo autor. Quando se instala a infecção secundária vemos graves lesões de cistite com edema bolhoso e massas polipoides que é necessário distinguir das neoplasias. No caso do «rim de gesso» a cistoscopia mostra o orifício uretral do lado da lesão retraído e cicatrizado (4).

De entre as complicações da tuberculose renal uma das mais graves é a estenose cicatricial dos cálices e ureteros com a resultante extensa destruição de parenquima renal por pionefrose tuberculosa. Outra complicação, que pode ser fatal é a hidronefrose contralateral quer por estenose ureteral quer por refluxo urinário. Esta complicação apareceu em 16 % dos 1.334 casos de tuberculose renal estudados por Wu e colaboradores (50).

Outra complicação mais frequente nos homens que nas mulheres é a tuberculose genital. Esta é tão frequente que muitos autores acham impossível separá-la da tuberculose renal preferindo designar esta localização da tuberculose por tuberculose génito-urinária.

Em conclusão: É fundamental o diagnóstico precoce da tuberculose renal a fim de pela quimioterapia evitar as grandes mutilações renais que levam inexoràvelmente à insuficiência renal.

Para este fim é indispensável pesquisar sistemàticamente esta afecção por todos os meios de que dispomos, nos doentes em que é provável o seu aparecimento e em todos os renais cujo diagnóstico não esteja bem esclarecido.

Só assim se conseguirá reduzir a frequência desta doença que não tem acompanhado a baixa que se vem registando em relação com as outras localizações da tuberculose

BIBLIOGRAFIA

1 — Almeida, Ramos — *Um caso de Tuberculose renal*. Rev. Port. de Pediatria 24:172, 1961.

2 — Bernardino, Luís M. — *Estudo-bacteriológico da Tuberculose Renal* — Tese Lic. Lisboa, 1962.

3 — Beskow, Allan — *A survey of Tuberculosis of the Kidney in relation to tuberculosis in general*. Acta Tub. Scand. Suppl. 31, 1962.

4 — Bianco, A. — *Reno-pyelo-ureteral malformations and renal tuberculosis* — Minerva Urol. 13:29, 1961.

5 — Carver, J. H. — *Silent renal tuberculosis* — Tubercle, 29:269. 1948.

6 — Cibert e Perrin — *La tuberculose urinaire chez l'enfant* — Pédiatrie, 1:70, 1950.

7 — Coetzee, T. — *Caseating renal tuberculosis in childhood*. Med Proc., 5:219, 1959.

8 — Creyssel, J. e Viard, H. — *Association de Mal de Pott et Tuberculose Renal; status du probléme apés streptomycinothérapie*. Lyon Chir. 49:715, 1954.

9 — Dérot, M. e Mauvais-Jarvis, J. — *Les aspects «mélicaus» de la tuberculose rénale*. Hôpital, 46:141, 1958.

10 — Donat, R. — *Urämie und Miliär-tuberkulose der Nieren. Kurze Mitteilum. Zbl. Allgem.* Path. Anath. :442, 1960.

11 — Dufourt, A., Despierres, G. e Dumarest, J. — *Hématurie rénale révélatrice d'une primo-infection*. Rev. Tuberc. 13:501, 1949.

12 — Flocks, R. H., Jönsson, etc. Diagnostic Radiology V/I — Olle Olson — *Renal tuberculosis* :145, 1962.

13 — Friedman, J. — *Malignant nephrosclerosis and renal tuberculosis. Report of a case with granulomatous periarteritis nodosa, tuberculous nephritis and hypertension*. Schweiz. Zeit. Allg. Path. Bakt. 19:13, 1961.

14 — Fritjfsson, A. — *Renal Tuberculosis*. Acta Chir Scand. Suppl. 281, 1961.

15 — Gloor, H. — *Zur Differentialdiagnose Nierendysplasie un Nierentuberkulose*. Schw. Zeit. Tbk. 15:49, 1958.

16 — Hangue, M. Foss — *Tuberculosis of the kidney in relations to bone and joint tuberculosis, with special reference to the course and treatment of the parenchymatous stage*. Acta Tub. Scand. 29:106, 1954.

17 — Hascheck, H. — *Die unspezifische Sekundärinfektion in Rahmen der Nierentuberkulose*. Zeit Urolog. 53:65, 1960.

18 — Kraemer, H. P. — *Experimentelle und histo-pathologische Studie über die ersten Veränderungen der hämatogenen Nierentuberkulose*. Urol. Int. 2:39, 1956.

19 — Kenney, M., Loechel, A. B. ann Lovelock, F. J. — *Urine cultures in tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Disease, 82:564, 1960.

20 — Lane, T. D. J. — *Some observations on renal tuberculosis*. Brit. J. Urol. 27:27, 1955.

21 — Latimer, J. K. — *Common errors in the diagnosis and management of genito-urinary tuberculosis*. Med. Clin. North. America. 43:1623, 1959.

22 — Latimer, J. K., Cohnore, H. P., Sange, G., Robertson, D. H. e McLellan, F. C. — *Transmission of genital tuberculosis from husband to wife via the semen*. Am. Rev. Tbc. 69:618, 1954.

23 — Latimer, J. K., e Kohen, R. J. — *Renal tuberculosis* — Am. J Med. 17:533, 1954.

24 — Lavender, J. P. — *Hypertension and tuberculosis renal lesions*. Brit. Med. J. 1:1221, 1957.

25 — Ljunggren, E. — *Le diagnostique précoce de la tuberculose rénale*. Press Med. 64:2089, 1956.

26 — Lüchtrath, H. — *Die Histogenese der Nierentuberkulose bei Ratten*. Virchow's Arch. f. Path Anat. 331:382, 1958.

27 — Luzzato, A. e Monfreda — *La diagnóstica della tuberculosi renale con l'impiego d'ell N-butil bromuro di joscina*. Quad. Radiol., 24:623, 1959.

28 — Macchi, L. e Bertoli, A. — *Quadro arteriografico atipico di lesione tubercolare renale*. Minerva Med. 50:2673, 1959.

29 — Mäder, A. — *Hypertonie als Folge einere ausgeheilten Nierentuberkulose*. Schweitz. Zeit. Tbk. 18:315, 1961.

30 — Magarão, M. F., Albuequerque, P. F. e Paz Jor., C. — *Bacilúria tuberculosa*. Rev. Med. Municip, 5:253, 1945.

31 — Malchiodi, C., Reggiani, G. e Cerruti, G. B. — *Aspetti aortografici della tuberculosi del rene*. Minerva Urol. 9:175, 1957.

32 — Marcel — *Reflexions sur la tuberculose rénale chronique de l'enfant*. Pédiatrie 1:118, 1950.

33 — Medlar, A. M., Spain, D. M. e Holliday, R. W. — *Post-mortem compared with clinical diagnosis of genito-urinary tuberculosis in adult males*. J. Urol. 61:1078, 1949.

34 — Mercer, A. R. e Eralp, M. S. — *Urinary tuberculosis*. Canad. Med. Ass. J. 86:812, 1962.

35 — Padovan, Q. — *Variazioni cito-umorali nella tuberculosi renale*. Urologia, 24:274, 1957.

36 — Peer, E. T. — *Genito-urinary transmission of tuberculosis* — Am. Rev. Tbc. 75:155, 1957.

37 — Pezza, M. — *Gross anatomic and histologic aspects of renal tuberculosis treated with antimicrobials*. Arch. Tisiol. 13:1152, 1958.

38 — Policard. A., Collet, A., Noufflard, H. e Prégermain, S. — *Étude au microscope électronique de la tuberculose rénale experimentale chez un animal resistant (le rat)*. Rev. Tub. 24:1271, 1960.

39 — Rachet e Weil, R. — *Tuberculose rénale à symptomatologie digestive*, Soc. Nat. Franc. de Gastro-enterol. 1949.

40 — Read, A. E. — *Maligant hypertension from unilateral tuberculous kidney treated by nefrectomy*. Proc. Royal Soc. Med. 49:119, 1956.

41 — Riches, E. W. — *Tuberculosis of the genito-urinary system. In Modern Practice in Tuberculosis*, vol. 2:413, 1962. Butterworth Publ.

42 — Rubino, A. — *Dimostrazione della filtrabilita del bacilo di Koch attravesso il sano durante poliúria sperimentale*. Riv. di Tisiol. 13:459, 1940.

43 — Rudström, P. — *Can tubercle bacilli be excreted via healthy kidneys?* Nord. Med. 55:435, 1956.

44 — Savino, F. — *Renal tuberculosis. Pathogenesis. Presentation of anew treatment*. J. Int. Coll. Surg. 28:409, 1957.

45 — Silva, C. N. — *Alguns aspectos do problema da tuberculose renal* Tese de Lisboa, 1946.

46 — Sporer, A. e Greenberg, H. E. — *Experimental studies on the pathogenesis of renal tuberculosis*. Am. Rev. Tub. 61:508, 1950.

47 — Suvello, M., Dalla Palma, L., e Lojacon, L. — *L'importanza dell'aortografia nella diagnostica della affezioni re nali con particullare riguardo alla tuberculosis*. Chir. Pat. Spec. 5:1081, 1957.

48 — Tcheradakoff e Milliez — *L'hypertension artérielle au cours de la tuberculose rénale Mécanisme de cette hypertension*. Soc. Med. Hop. Paris 27:949, 1961.

49 — Wallach, J. B., Glass, M. e Angrist, A. A. — *Uremia due to urinary system tuberculosis*. Am. Rve. Tub. 73:110, 1956.
50 — Wu, C. P., Lin, K. C. e Sun, C. T. — *Investigation into tuberculosis of the genito-urinary tract*. Chinese Med. J. 79:428, 1959.
51 — Wu, T. O., Sun, C. T., wu, C. P. e K. T. — *Renal tuberculosis Analysis of 51 cases*. Chin Med. J. 73 379, 1955.

HIPERTENSÃO NEFROGÉNEA

Por

*Carlos Ribeiro**

Falar da hipertensão nefrogénea é focar um assunto de actualidade indiscutível e levantar uma série de problemas ainda não completamente esclarecidos.

O diagnóstico de hipertensão assenta na verificação de uma tensão arterial anormalmente alta, sistólica e principalmente diastólica.

O problema é complicado desde a base, pois que os valores médios considerados normais dependem de múltiplos factores, como o sexo, a raça, a idade, o meio ambiente e até do autor consultado.

A própria colheita da tensão arterial tem um ritual complicado que se não for escrupulosamente cumprido, pode conduzir a erros grosseiros.

Se clìnicamente a angiopatia hipertensiva leva sempre, embora em graus diversos, a perturbações nos quatro departamentos do organismo: *cerebral, retiniano, renal e cardíaco,* que têm de ser exaustivamente estudados para se ter um balanço completo dos estragos orgânicos que a hipertensão arterial possa ter ocasionado. Se todavia anatòmicamente as lesões arteriais e arteríolares são sempre semelhantes, só diferindo em grau, já na sua etiologia e patogenia não encontramos tal uniformidade.

Assim como a febre, a leucocitose ou a hematemese, a hipertensão arterial, não é senão um sinal com etiologias múltiplas e em que as consequências, quando graves, são monòtonamente idênticas.

No grupo das hipertensões de origem renal existem algumas previligiadas que podem ser totalmente curadas com a supressão da causa.

---

* Assistente de Patologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

São a «coqueluche» do momento.

É sobre elas que nos vamos debruçar principalmente.

Desde Bright que se sabe que a hipertensão arterial (H. A.) faz parte do quadro clínico de várias doenças renais.

O rim são, parece pois possuir virtudes hipotensoras.

EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

A — Acção hipotensora do rim

1 — A destruição progressiva ou brutal do parenquima renal conduz à H. A.

Em 1905 Paessler e Heineke realizaram uma heminefrectomia de um lado seguida de nefrectomia do outro, completada com a ablação de segmentos sucessivos da metade do rim restante, provocando H. A.

Em 1949 Grollman, produziu H. A. fazendo num animal nefrectomia bilateral com manutenção por diálise das constantes electrolíticas e sem fazer variar a massa sanguínea.

2 — Num animal hipertenso por nefrectomia bilateral, a implantação dum rim no pescoço normaliza a T. A. em 2 horas.

Estas experiências demonstram que a acção hipotensora do rim está ligada a uma função endócrina desse órgão.

Este factor hipotensor localiza-se pelo menos em parte na zona medular, pois que não conseguimos produzir H. A. no animal em que se retirar a cortical deixando apenas a medular renal (Bing.)

B — O rim pode ter uma acção hipertensora

1 — Um rim doente pode segregar uma substância hipertensora.

Em 1934 Goldblatt isquemiando os dois rins ou mesmo um, por laqueação parcial da artéria renal, provoca H. A.

Em 1939 Page envolvendo os rins em celofane e criando uma perinefrite inflamatória obteve o mesmo resultado.

2 — Este poder hipertensivo é de origem renal:

De facto:

A — *Excluindo o sistema nervoso:*

As experiências anteriores conduzem aos mesmos resultados se feitas em rins desnervados ou mesmo implantados no pescoço sem conexões nervosas.

B — *Excluindo as glândulas endócrinas.*

A hipofisectomia tentada por Fascioli não impediu o aparecimento ou não suprimiu a H. A. instituída.

C — *Contra prova:*

A supressão da isquémia renal por *desclampagem* ou nefrectomia conduz à normalização da T. A.

D — Sede da substância pressora: *Cortical do rim.*

Demonstração:

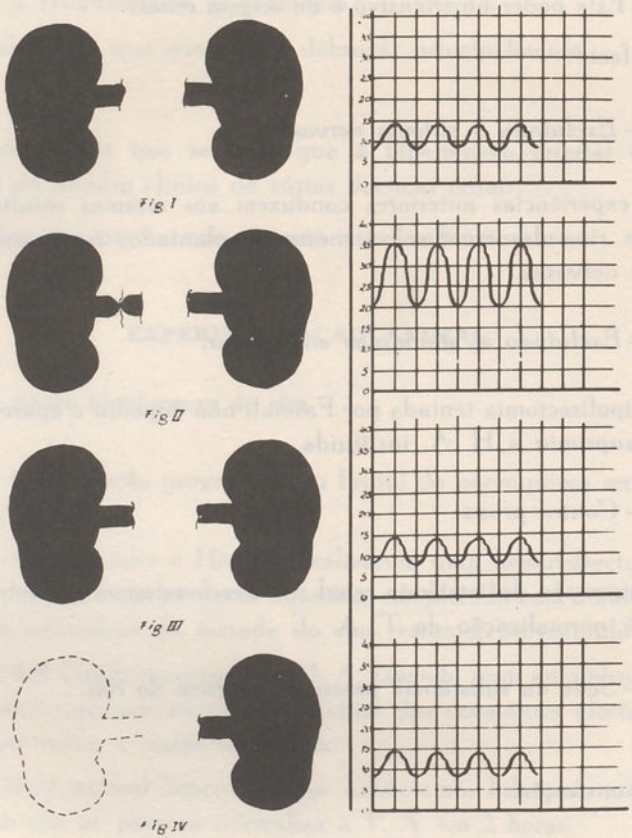
1 — A isquémia de um rim privado do seu córtex não conduz a H. A. (Bing).

2 — A injecção de um extracto de córtex renal produz uma H. A. transitória.

Mecanismo renal da hipertensão arterial

1 — Um rim são pode neutralizar a acção hipertensiva dum rim oposto, doente.

É impossível fazer aparecer em certas espécies animais uma H. A. por esquémia dum rim, sem suprimir o outro.



Figs. 1 a 4

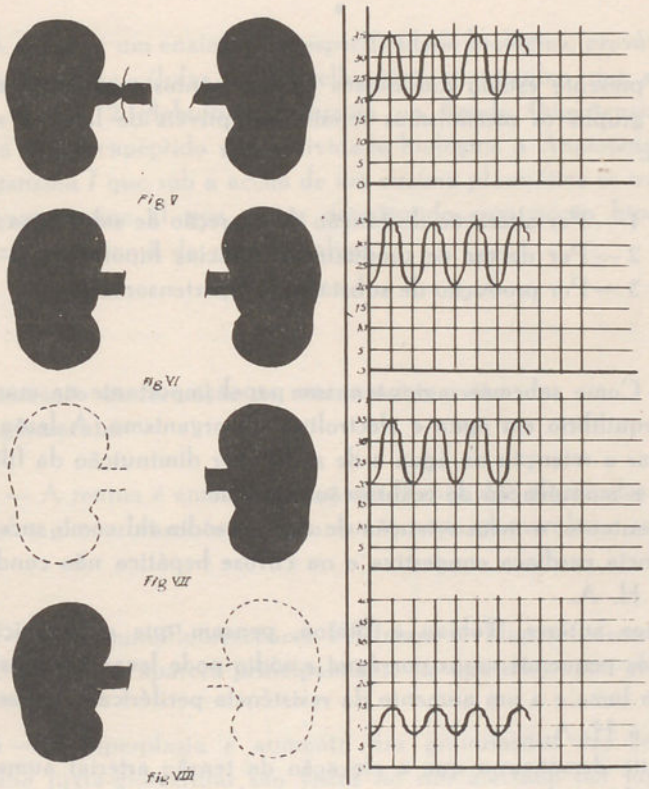
No homem muitas vezes uma lesão renal unilateral teòricamente hipertensiva não se acompanha de elevação tensional.

Outras vezes a clampagem da artéria renal dum lado (na fig. 1 o rim direito) conduz a H. A. que normaliza desclampando (fig. 2) ou fazendo a nefrectomia do primitivamente clampado (fig. 3).

2 — Um rim são pode perder transitória ou definitivamente o seu poder hipotensor.

A supressão da isquémia experimental só faz desaparecer a H. A. se for precocemente realizada (Pickering).

O rim suposto são perdeu as suas funções hipotensoras e apresenta lesões arteriolares difusas que justificam a manutenção da T. A. elevada.



Figs. 5 a 8

3 — O rim são pode mesmo segregar por seu turno uma substância hipertensora.

Depois da desclampagem tardia da artéria renal a pressão não baixa (fig. 6).

Mas se se proceder à nefrectomia do rim desclampado a tensão não só não baixa como ainda se eleva (fig. 7).

Mas deixando esse rim e procedendo à nefrectomia do rim anteriormente são, podemos ver desaparecer a H. A. (fig. 8).

Conclusão

O rim são perdeu não só o seu poder hipotensor como ainda adquiriu poder hipertensor capaz de neutralizar por seu turno a substância hipotensora segregada pelo rim primitivamente clampado e isquemiado, rim esse responsável pelo desencadeamento da H. A. na primeira fase da doença.

*

No presente estado dos nossos conhecimentos poderemos dividir em três grupos os mecanismos renais susceptíveis de levar à subida da T. A.

1 — Por alteração da função da excreção de sal e água;
2 — Por deixar de produzir substâncias hipotensoras;
3 — Por produção de substâncias hipertensoras.

1 — Como sabemos o rim tem um papel importante na manutenção do equilíbrio em água e electrolitos do organismo. A lesão renal pode levar a retenção de água e de sódio, por diminuição da filtração de água e manutenção de reabsorção de sódio.

No entanto, a mera retenção de água e sódio tal como sucede na insuficiência cardíaca congestiva e na cirrose hepática não conduz só por si à H. A.

Certos autores, Tobian e Binion, pensam que a imbibição da íntima dos pequenos vasos por água e sódio pode levar a um estreitamento do lume e a um aumento da resistência periférica e, consequentemente, à H. A.

White demonstrou que a elevação da tensão arterial aumenta a filtração glomerular e que a excreção de sódio e água era directamente proporcional à pressão na artéria renal. No entanto, quando a H. A. entra em fase maligna começa a haver retenção de sódio e água. A aldosterona deve estar implicada neste facto e o seu aumento deve ser devido em certos casos ao sinergismo angiotensina-aldosterona que detalharemos adiante.

2 — Não se conhece o produto ou produtos químicos produzidos pelo rim que são responsáveis pela neutralização das substâncias hipertensoras, e como tal, por não ter sido isolada essa hormona, alguns supõem que o rim tem apenas a função de libertar o sangue de substâncias pressoras.

Por consequência a isquémia renal e a nefrectomia com mais forte razão privariam o organismo dum elemento depurador de substâncias hipertensoras.

3 — A substância hipertensora segregada excessivamente pelo rim isquemiado está isolada, e desde 1898 que Tigerstedt a denominou *renina*.

A renina é um enzima com especificidade biológica, provàvelmente produzida pelas células do aparelho juxta-glomerular, que actuando sobre uma α 2 globulina produzida no fígado (hipertensinogéneo) origina um decapéptido sem actividade biológica a *Angiotensina I* ou *Hipertensina I* que sob a acção de um enzima plasmático se transforma em *Angiotensina* II que é um octopéptido com acção hipertensora 10 vezes superior à da noradrenalina.

Demonstração da formação da renina no aparelho juxta-glomerular

1 — A renina é encontrada na vizinhança dos glomérulos mas não nos tofos glomerulares, sugerindo que é juxta-glomerular a sua localização.

2 — Por imunofluorescência Edelmane e Hartroft demonstraram que a antirenina aparece principalmente no aparelho juxta-glomerular.

3 — A hiperplasia e aumento das granulações das células do aparelho juxta-glomerular são vistas no rim afectado por hipertensão renal unilateral ou em ambos os rins de doentes com hipertensão maligna.

FISIOLOGIA

Kohlstaedt e Page sustentam que a diminuição da pressão na artéria renal, sem ser preciso chegar à isquémia do rim, é susceptível de originar H. A.

Pensa-se que as células do aparelho juxta-glomerular funcionam como receptores e desde que diminua a pressão de perfusão do rim há um aumento na formação de renina.

A renina seria libertada no polo vascular aferente do glomérulo e a acção da angiotensina, que secundàriamente se formaria, exercer-se-ía sobre a musculatura lisa das arteríolas eferentes.

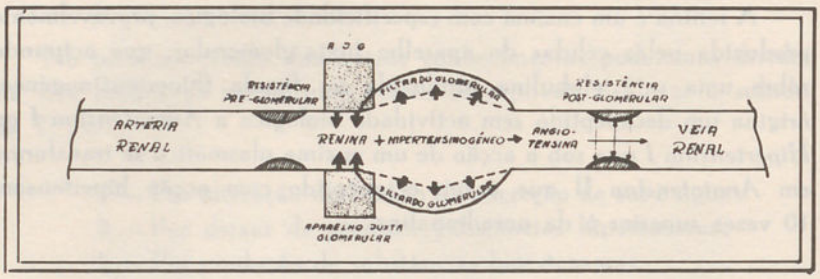


Fig. 9 — Regulação da perfusão glormerular, segundo Schmid

A resistência pós-glomerular aumentará ou diminuirá de acordo com a quantidade de renina segregada, sendo este mecanismo primordial na manutenção da pressão de filtração glomerular em valores constantes.

A presença de antirenina pode desequilibrar este sistema neutralizando a renina. Para manter a homoestase intrarenal este órgão pode ser obrigado a produzir valores altos de renina e desse modo, como em certas situações fisiopatológicas, pode haver um escape de grande quantidade de angiotensina para a circulação periférica.

Importância da renina na H. A.

São vários os processos de focar a sua importância:

1 — Podemos extrair renina do córtex renal são.

2 — Há renina em abundância na veia dum rim isquemiado.

3 — A injecção de renina ou de hipertensina II num animal são, origina um quadro semelhante à H. A. humana.

4 — Em clínica humana encontramos taxas altíssimas de resina, na insuficiência circulatória aguda e nos hipertensos. O valor do hipertensinogéneo no sangue é duplo na hipertensão essencial em relação ao normotenso ao passo que na hipertensão maligna essa taxa é vinte vezes superior.

Relação renina-aldosterona

1- Hipertrofia da zona glomerular do cortex da supra renal acompanhando o aumento de granulações do aparelho juxta glomerular do rim.

2 -

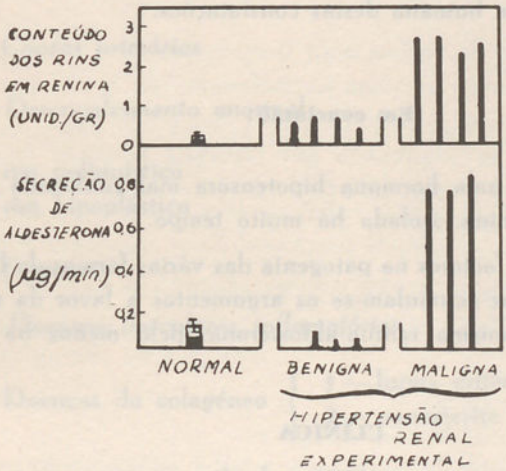


Fig. 10

Como se conclue da fig. 10 tirada de Davis tanto debaixo do ponto de vista anátomo-patológico como químico, parece haver uma certa relação entre a produção da renina e da aldosterona na H. A. o que prossupõe uma interdependência destes dois sistemas.

Neutralização da renina

Dois mecanismos são possíveis:

1 — HIPERTENSINASE — Enzima existente na mucosa intestinal, nos eritrocitos e nos rins, negativando em minutos a H. A. obtida pela injecção de renina.

2 — ANTIRENINA — A hipertensão arterial por injecções repetidas de renina não se obtem indefinidamente e atenua-se sucessivamente devido à formação de anti-renina.

A injecção de anti-renina provoca a queda tensional nos animais hipertensos por isquémia experimental renal mas não actua sobre o animal hipertenso por nefrectomia bilateral.

As consequências terapêuticas destes dados bioquímicos e imunológicos serão consideráveis se forem confirmadas.

A especificidade biológica da renina e da hipertensina reduz a aplicação terapêutica humana destas constatações.

Em conclusão:

O rim produz uma hormona hipotensora mal conhecida e uma hipertensora — a renina, isolada há muito tempo.

O papel destes factores na patogenia das várias formas de H. A. é ainda impreciso, mas acumulam-se os argumentos a favor da responsabilidade do mecanismo renina-aldosterona, pelo menos na hipertensão nefrogénea

CLÍNICA

À luz dessas experiências em animais, tem sido encarada a patogenia de várias doenças renais humanas, susceptíveis de produzir H. A.

O rim de Goldblat está sempre presente no espírito dos médicos que se debruçam no estudo das lesões oclusivas das artérias renais.

Por generalização pretende-se que em outras doenças com obstáculo arterial a nível mais baixo a isquémia também tenha o mesmo papel.

Poderemos dividir as doenças renais susceptíveis de produzir H. A. em três grupos, consoante o obstáculo se localiza a um dos três níveis seguintes:

Post-renal
Intra-renal
Pré-renal

Doenças por obstáculo pós-renal

Uma obstrução ureteral lenta e gradualmente progressiva, pode ser a causa de hipertensão maligna ou grave. A laqueação súbita do uretero, por outro lado, produz ràpidamente hidronefrose e destruição do parenquima renal sem hipertensão. A obstrução parcial dum uretero por um cálculo ou por um vaso renal aberrante ocasiona às vezes H. A. Julga-se que é necessário um certo tempo de obstrução ureteral para que isso ocorra.

Doenças por obstáculo intra-renal

A — *Causas primárias*

I — *Desenvolvimento anormal*

a) rim poliquístico
b) rim hipoplástico

II — *Tumores*

III — *Doenças vasculares inflamatórias*

a) Doenças do colagéneo { 1 — lupus eritematoso sistematizado; 2 — panarterite nodosa }

b) Glomerulonefrite { 1 — aguda; 2 — crónica }

IV — *Doenças inflamatórias do parenquima*

Pielonefrite { 1 — aguda; 2 — crónica }

V — *Diversas*

a) Amiloidose renal
b) Glomerulopatia diabética
c) Irradiação renal

B — *Causas secundárias*

Lesões arteriolares produzidas por H. A.

*

Comentários

Rim Poliquístico — 50 a 75 % com H. A.

Trata-se de uma doença congénita que na falta de suficiente parenquima funcionante ocasiona a morte.

Rim Hipoplástico — Situação mais rara que a anterior.

Têm sido apontadas curas de H. A. após remoção do rim hipoplástico.

Tumores — Referido o de Wilms mais frequentemente.

A remoção do tumor ocasiona normalização. da T. A. que sobe de novo se aparecem metástases alguns meses depois.

Trata-se de H. A. ocasionada por isquémia derivada da compressão tumoral ou gerada a partir de produtos hipertensores segregados pela neoformação.

Lupus Eritematoso Sistematisado — 20 % com H. A.

No entanto falta em muitos casos em que há grave compromisso renal.

Panarterite Nodosa — 50 % com H. A.

O rim parece envolvido na doença arterial generalizada.

Glomerulonefrite Aguda — A hipertensão é devida ao mecanismo renina-hipertensina já descrito.

Glomerulonefrite Crónica — A causa de H. A. é ainda hoje desconhecida. Várias hipóteses e mecanismos mal esclarecidos foram elaborados para explicar o fenómeno. O que importa frisar é que uma hipertensão diastólica mantida, leva à formação de lesões proliferativas estenosantes nas arteríolas e muito particularmente nas arteríolas do rim e estas lesões vasculares agravam a H. A. pré-existente.

Pielonefrites — As alterações dos vasos renais que surgem nesta doença podem conduzir também H. A.

Amiloidose: 2 a 4 % dão H. A. — Quando ocorre H. A. esta é associada a um rim atrófico e fibrosado.

Nefropatia Diabética: 60 a 90 % com H. A.

Doenças por obstáculo pré-renal

Dado que esta H. A. tem cura cirúrgica sobre ela se têm debruçado ùltimamente investigadores de todos os países.

Incidência

Só estudos futuros nos darão esclarecimentos definitivos sobre a incidência desta afecção.

Aventa-se como sendo de 2,5 a 5 % a incidência de casos em relação à população geral hipertensa estudada.

Há autores que apontam percentagens maiores mesmo 20 %, mas em relação a casos de hipertensão seleccionados para determinado tipo de investigações nefrológicas.

Características clínicas

Nem sempre é possível destrinçar a hipertensão arterial por obstáculo na artéria renal de outros tipos patogénicos.

No entanto existem certas características clínicas que fazem considerar esta hipertensão como tendo uma evolução e um quadro inhabitual, como que inapropriado ao que estamos acostumados a ver na doença hipertensiva de outra etiologia.

São diferenças mínimas que nos obrigam a estudar exaustivamente o rim dos nossos doentes.

É geralmente severa em intensidade, de começo abrupto, ràpidamente progressiva e acompanhada as mais das vezes por sintomas e sinais de hipertensão «acelerada» como se fosse uma H. A. maligna. A terapêutica com *rauwolfia* e diuréticos do tipo clorotiazida normaliza paradoxalmente a T. A. por vezes.

Devemos pôr a hipótese de oclusão da artéria renal em todos os casos de H. A. com as seguintes características:

1- Doentes com menos de 40 anos sem história familiar de H.A.

2- Recente agravamento inexplicado dos valores tensionais num indivíduo com H.A. benigna.

3- Alguns casos de H.A. dita maligna:

4- Desde que na história se sugira acidente vascular renal:

a)- Trauma renal

b)- Dor no flanco ou no abdomem, sem outra explicação extra renal

c)- Embolia arterial periférica

Fig. 11

À observação, estes doentes, segundo Dustan, apresentam uma maior labilidade tensional que os portadores de hipertensão essencial.

Nem esta opinião nem a de outros que encontram poliúria e leucocitose está suficientemente esclarecida.

Os dados clínicos são bastante pobres e foram apenas enriquecidos recentemente com a descrição de um murmúrio relacionado com a estenose e audível na região epigástrica, propagando-se para o lado afectado.

Trata-se geralmente de um sopro sistólico de alta frequência que se ouve melhor com o *fonendo* sem membrana.

ANATOMIA PATOLÓGICA

A aterosclerose é a causa número um desta doença oclusiva.

O sítio da lesão aterosclerótica que ocasiona obstrução parcial é de maior importância que a morfologia da lesão.

Oclusão trombótica, placas de esclerose e esclerose hiperplástica da íntima são as causas intrínsecas mais importantes.

Estas lesões podem localizar-se na aorta abdominal, no ostium da artéria renal ou nas artérias renais, geralmente no terço proximal.

Os casos com interesse cirúrgico apresentam o lumen estreitado com 1,0 mm, o máximo 1,5 mm de diâmetro.

Normalmente o diâmetro da artéria renal anda à volta de 6,5 mm.

DIAGNÓSTICO

Classificação da Hipertensão Arterial	Repercussão sobre	*Coração* *Rim* *Cérebro* *Retina*

Os graus que se obtêm, não permitem distinguí-la de H. A., de outra etiologia.

PROVAS FUNCIONAIS RENAIS

Estudo do GLOMÉRULO	Ureia no sangue *Clearance da* creatinina endógena
Estudo dos TUBOS	Função de reabsorção — Prova de concentração Função de excreção — Prova de sulfafenolftaleina

Estudo do FLUXO RENAL — Depuração do P. A. H.

Estudo do EQUILÍBRIO DE ÁGUA E ELECTRÓLITOS	Ionograma Hematócrito Ph do sangue

Estas provas e análises realizadas no Serviço em todos os casos suspeitos de estenose renal, nunca permitiram o seu diagnóstico.

Temos de procurar outros estudos para confirmar ou infirmar a hipótese de estenose da artéria renal. Eis a lista dos mais importantes:

1 — Renograma radioactivo
2 — Pielografia intravenosa apanhando a fase arteriográfica, renográfica e pielográfica
3 — Teste de Howard e sucedâneos
4 — Aortografia
5 — Biópsia renal

1 — Renograma radioactivo

Utilizando o I^{131} (20 microcuries e.v.) podemos estudar com contadores colocados em ambas as regiões lombares o débito de cada rim

Este estudo tem várias vantagens:

1 — Não consta de manobras arriscadas.
2 — As reações do tipo alérgico são raríssimas.
3 — Leva pouco tempo a executar (10 a 30 minutos).
4 — Pode ser repetido várias vezes no mesmo dia.
5 — O seu custo é razoável se o compararmos com outros métodos.

*

O renograma é um método qualitativo que falha completamente na determinação quantitativa individual da capacidade funcional de cada rim.

O teste não nos orienta quando existem lesões bilaterais só permitindo dizer que o fluxo é maior comparativamente num lado que noutro.

Mesmo assim há que ter em conta várias causas de erro:

1 — A anatomia dos rins
2 — A posição dos contadores
3 — A posição do paciente
4 — O estado da parede com ou sem edema
5 — E a interpretação dos traçados que nem sempre é fácil.

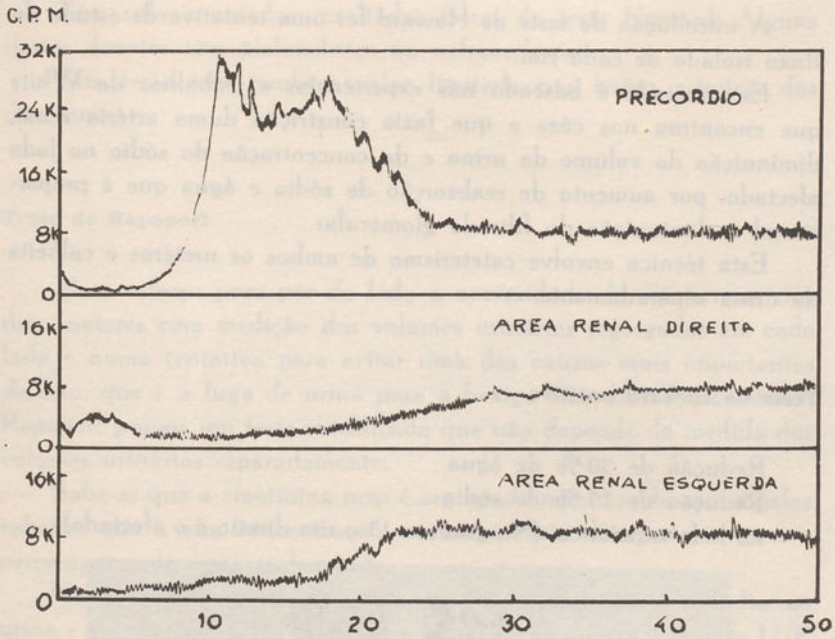


Fig. 12

O renograma da figura 12 é fácil de interpretar pois que a cintilação é muito menor no rim direito que no esquerdo.

2 — Pielografia intravenosa

A pielografia intravenosa permitindo o estudo da fase arteriográfica, nefrográfica e pielográfica traz por vezes tantos elementos como o método anterior.

O Snr. Professor Ayres de Sousa na próxima lição ocupar-se-á desse tema.

No entanto a maior parte dos autores são de opinião que o renograma radioactivo nos dá mais elementos que a pielografia intravenosa.

3 — Teste de Howard e sucedâneos

Os métodos anteriores só permitem o estudo comparativo entre os dois rins.

A introdução do teste de Howard foi uma tentativa de estudo do fluxo isolado de cada rim.

Este método é baseado nas experiências e trabalhos de White que encontrou nos cães a que fazia constrição duma artéria renal, diminuição do volume da urina e da concentração do sódio no lado afectado, por aumento de reabsorção de sódio e água que é proporcional à diminuição do filtrado glomerular.

Esta técnica envolve cateterismo de ambos os ureteros e colheita da urina separadamente.

Teste de Howard positivo

Redução de 50 % de água
Redução de 15 % de sódio
no lado isquémico. (Na gravura 13 o rim direito é o afectado).

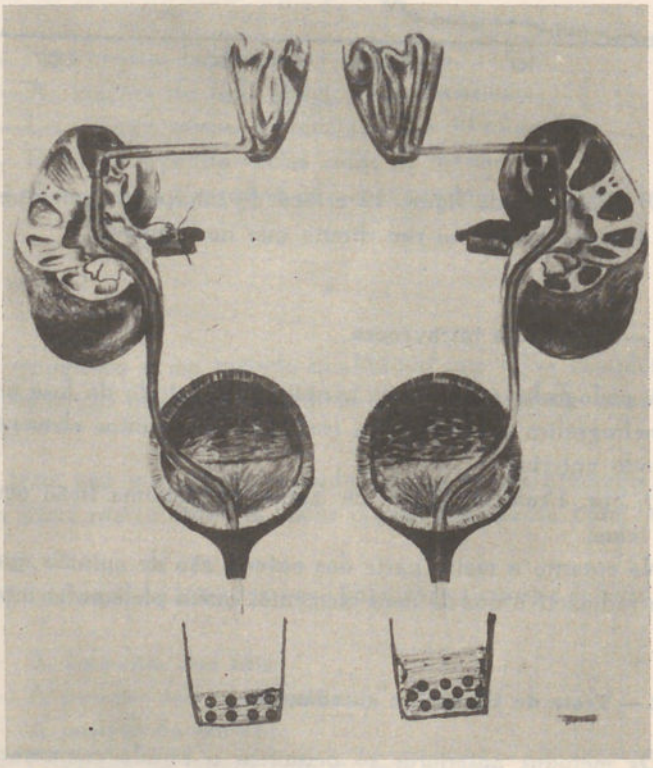


Fig. 13

Têm sido apontados resultados falsos do teste Haward. Alguns destes doentes têm pielonefrites ou nefroesclerose.

Este teste tem também valor limitado nas lesões arteriais dos dois rins.

Teste de Rapoport

Num esforço para pôr de lado a necessidade de cateterismo dos dois ureteres com medição dos volumes urinários segregados em cada lado e numa tentativa para evitar uma das causas mais importantes de erro, que é a fuga de urina para a bexiga em redor dos cateteres, Rapoport propôs um teste modificado que não depende da medida dos volumes urinários separadamente.

Sabe-se que a creatinina nem é segregada nem é reabsorvida pelos tubos e que a sua concentração na *urina* varia directamente com a percentagem de água reabsorvida.

Na isquémia renal o coeficiente de concentração de sódio na urina e no plasma U/P Na move-se em direcção oposta à relação U/P Creatinina.

Como a *clearance* da creatinina no homem se aproxima do volume de filtrado glomerular na unidade de tempo, a combinação destes parâmetros pode medir a *fracção de rejeição tubular do sódio* (F. R. T. Na) que Birchall e outros mostraram ser baixa no rim isquemiado.

A fórmula de Rapoport divide arbitràriamente a F. R. T. Na do rim direito e do esquerdo.

$$\frac{\text{F. R. T. Na (Rim esq.º)}}{\text{F. R. T. Na (Rim dt.º)}} =$$

$$= \frac{\text{(Rim Esq.º) } U_{Na} \times P_{CR}}{P_{Na} \times \text{(Rim Esq.º) } U_{CR}} : \frac{\text{(Rim Dt.º) } U_{Na} \times P_{CR}}{P_{Na} \times \text{(Rim Dt.º) } U_{CR}} =$$

$$= \frac{\text{(Rim Esq.º) } U_{Na}}{\text{(Rim Esq.º) } U_{CR}} \times \frac{\text{(Rim Dt.º) } U_{CR}}{\text{(Rim Dt.º) } U_{Na}}$$

Nos indivíduos normais é teòricamente igual a 1. Rapoport presume que valores da F. R. T. Na de 0,6 a 1,6 se encontram em doentes com hipertensão essencial ou com pielonefrite crónica.

Valores altos implicam obstrução arterial do rim direito (maior que 1,6) e valores baixos (menores que 0,6), estenose arterial no rim esquerdo.

O método descrito por Rapoport é tècnicamente mais exequível e com menos possibilidades de erro.

Método de Stamey

A técnica recomendada por Stamey utiliza a infusão rápida de ureia hipertónica a 8 %, hormona antidiurética e para-amino-hipurato de sódio ou inulina em soluto isotónico durante a colheita de urina de cada rim.

Os volumes urinários e a concentração de P. A. H. ou inulina são medidos.

Nos doentes com obstrução da artéria renal o rim isquémico produz metade da urina do oposto e concentra a inulina 16 % ou mais que o outro.

Embora estes métodos tenham um grande interesse podem quando usados isoladamente, conduzir a erros grosseiros.

4 — Aortografia

Ainda é a aortografia que vai confirmar a lesão e dar-nos uma ideia da sua extensão e natureza.

O Snr. Professor Ayres de Sousa referir-se-á a esse método importantíssimo na próxima aula.

5 — Biópsia renal

Tem aumentado gradualmente o interesse pelas biópsias renais percutâneas desde que há dez anos Iversen e Brun publicaram os seus primeiros casos.

Ninguém põe hoje em dúvida o seu valor na confirmação diagnóstica de muitas doenças renais e sistémicas.

No estudo exaustivo que devem merecer todas as hipertensões, muitas vezes é pela biópsia renal, encontrando uma glomerulonefrite silenciosa ou uma pielonefrite oculta, que se aclara tantas vezes, a sua etiologia.

Embora no estudo das hipertensões nefrogéneas seja apenas um método secundário e sem o interesse de outros já descritos, não podemos deixar de apontar o valor que pode ter para a estruturação de um plano cirúrgico a observação das lâminas do rim biopsado, que por razões de ordem técnica é geralmente o direito.

Segundo Arnold Roland e Grey no estudo das biópsias renais podemos extrair as seguintes particularidades:

1 — Hiperplasia ou aumento das granulações nas células juxta-glomerulares no lado da lesão com diminuição no rim contra-lateral;

2 — Atrofia «isquémica dos tubos proximais» no lado da artéria estenosada;

3 — Observar a diferença entre o grau de arterioesclerose e arterioloesclerose dum rim para o outro, sendo de notar que o rim com artéria estenosada está como que «protegido».

A presença de alterações vasculares no rim oposto ou de pielonefrite oculta em ambos, pode perpetuar uma hipertensão após nefrectomia do rim isquemiado.

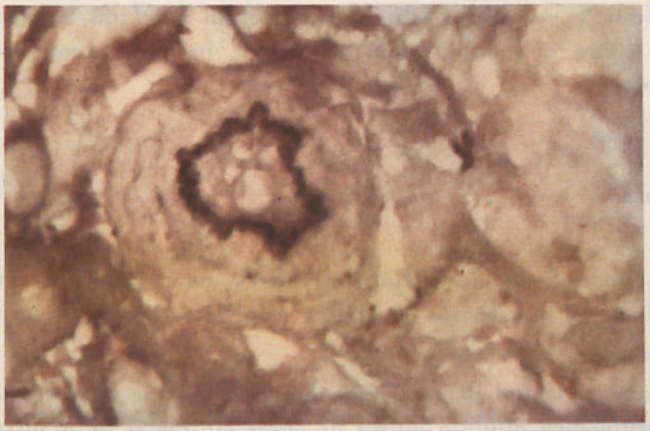


Fig. 14 — Lesões de arteríolo esclerose na hipertensão reno-vascular. Homem com trombose da artéria renal. Biópsia. Coloração de Elastina. (Serviço Pat. Med. — Inst. Anat. — Pat.

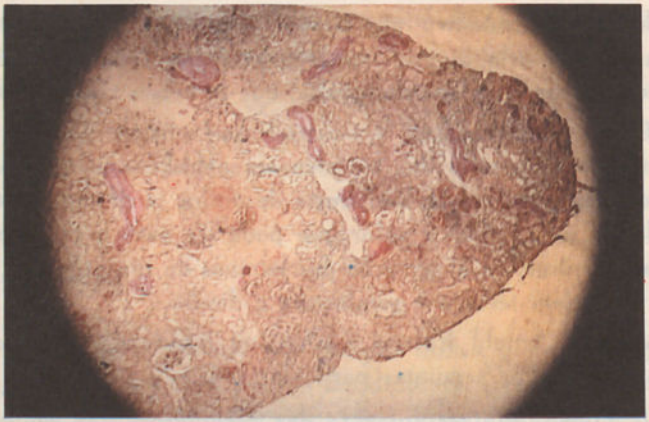


Fig. 15 — Heterogenidade de lesões num rim de hipertensão. Diferentes graus de lesão glomerular. Atrofia tubular correspondente. Arterioloesclerose. Biopsia renal fixador de Zencker. Coloração hemalumen — Mac. Manus (Pat. Méd. — Inst. de Histol.)

Nas gravuras 14 e 15 apresentamos duas lâminas obtidas por biópsia renal do rim contra lateral. As lesões são já bastante graves.

Nestes casos não estava indicada a nefrectomia.

Nesta e em outras situações a biópsia renal dá indicações preciosas sobre a conduta cirúrgica a ter, frente a uma hipertensão nefrogénea.

Conclusão:

A importância da estenose da artéria renal como um mecanismo específico da hipertensão diastólica está neste momento bem estabelecida.

Existem já um bom número de casos em que há correlação anátomo-patológica nítida e outros de curas cirúrgicas indiscutíveis.

De momento o que nos parece mais difícil é distinguir os casos de lesão ateroesclerótica primária da secundária.

Sabe-se que a hipertensão diastólica pode aumentar ou desencadear ateroesclerose renal. A noção do rim de Goldblat poder originar lesões irreversíveis no lado oposto deve estar sempre presente no espírito do médico para evitar falhas cirúrgicas.

Um outro problema não menos importante reside na determinação do gradiente de pressões antes e depois da estenose e em saber acima de que valores se produz insuficiência vascular.

Até que esse gradiente seja determinado e definido, as indicações cirúrgicas, não terão senão um fundamento arbitrário e discutível.

Na estrada de conhecimentos da hipertensão nefrogénea, os investigadores puseram-se há muito pouco tempo em marcha. Já andaram alguns metros que nos fizeram apenas antever os quilómetros que faltam percorrer para atingir a meta final — a solução deste magno problema.

ASPECTOS RADIOLÓGICOS DA HIPERTENSÃO VASCULAR RENAL

Por

*Ayres de Sousa**

Causas aparentemente dispares como uma estenose da artéria renal, pielonefrite, obstrução uretérica etc., podem ter o mesmo efeito por perturbações da hemodinâmica renal e consecutiva isquemia parênquimatosa.

Para facilitar a exposição, é hábito sistematizar tão vasto assunto, estudando separadamente as situações pré-renais, renais e pós-renais.

No nosso caso, por limitação de tempo, abordaremos designadamente o primeiro aspecto, respeitante às possibilidades da radiologia na indagação de causa vascular da hipertensão, incluindo acessòriamente os restantes aspectos da questão.

Tratando-se de um problema vascular, cabe, certamente à arteriografia, um papel de maior importância, sendo por isso justo e sempre oportuno recordar os méritos da Escola Portuguesa de Angiografia Embora sem pormenores técnicos, o internista deve conhecer as vantagens, as possibilidades e os inconvenientes dos diferentes métodos de vasculografia e sobretudo não ignorar o valor da urografia.

Se a arteriografia exige uma aparelhagem adequada, por isso apenas ao alcance de poucos centros hospitalares, ao invés, a pielografia endovenosa pela facil exequibilidade em qualquer instalação, constitue um verdadeiro método de rastreio, facultando informações para ulterior indicação da arteriografia.

---

* Professor Extraordinário de Radiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

A aortografia e a urografia são os principais métodos radiológicos a que se juntam mais raramente, a roentgencinematografia e a cavografia. Pela sua importância só nos ocuparemos dos dois primeiros

1) — Aortografia translombar

É uma técnica relativamente fácil, permitindo visualizar as artérias renais e a aorta, a juzante da punção, vantagens indiscutíveis, porquanto as causas da isquemia parênquimatosa podem residir, por exemplo, num aneurisma da aorta abdominal, comprometendo a permeabilidade duma das artérias renais. Podiam ser ainda citadas outras situações, para se demonstrar as vantagens duma ampla informação sobre a permeabilidade da aorta.

Esta técnica, tal como foi concebida e realizada por Reinaldo dos Santos, é a mais correntemente utilizada na prática clínica, apontando-se, porém, como um dos inconvenientes, a possibilidade de os vasos acessórios situados a montante da punção, ficarem sem expressão radiológica.

A importância da incidência da hipertensão em anomalias vasculares, é um facto aceite de forma unânime. Assim Derrick e Tyson, de 110 indivíduos autopsiados, 32 dos quais com hipertensão, 17 eram portadores de artérias renais múltiplas derivando directamente da aorta. Geyer e colaboradores com fundamento em estudos aortográficos referem 25 % de anomalias vasculares chamando justamente a atenção para a impropriedade da designação de vasos aberrantes ou acessórios, preferindo a de vasos supranumerários. Outro inconveniente da ortografia translombar seria, segundo alguns autores, a necessidade de anestesia geral. Isto não só por tornar o método menos acessível em relação, por exemplo, à técnica de Seldinger [1], mas também por não conhecermos inteiramente as consequências da narcose na própria expressão radiográfica das pequenas alterações da imagem arteriográfica.

2 — Cateterismo transfemural da aorta

Em 1953 Seldinger introduziu a técnica de opacificação da aorta, cateterizando o vaso através de uma das femurais, o que teria sobre

---

[1] Técnica de Seldinger refere-se no (2).

a aortografia por via translombar, as vantagens de uma pequena quantidade de contraste, a dispensa de anestesia geral, a possibilidade de colocação alta do cateter de forma a abranger as artérias supranumerárias e finalmente a exequibilidade em crianças e a obtensão de radiografias em posição ortogonal. Sobre esta última circunstância são para considerar os trabalhos de Kaufman, que em 26 casos de hipertensão encontrou 12 com ptose renal.

Entre as limitações mais importantes desta técnica, podemos salientar a de possibilidade de hematoma no trajecto da femural, de trombose preexistente da artéria, além de constituirem contraindicações formais, uma arterioesclerose generalizada ou uma hipertensão de longa evolução.

As duas técnicas — a aortografia translombar e por cateterismo — oferecem uma vantagem comum que é da informação aorto-arterial, mas existe também um certo paralelismo nalgumas das suas limitações o que passamos a indicar.

A Escola Sueca estabeleceu leis de miscibilidade do meio de contraste com o sangue, integrando factores de ordem física como a viscosidade e a velocidade linear da coluna sanguínea, factores que em determinadas circunstâncias podem originar na fracção de segundo do disparo radiográfico, imagens vasculares susceptíveis de erros de interpretação.

Outra causa de erro reside, por vezes, na própria orientação do jacto de contraste. Tanto na agulha, mesmo com orifícios laterais, como no cateter, pode o jacto estar orientado na direcção de uma ou de outra artéria renal, tornando dispares as condições de perfusão dos dois rins, eventualidade que atinge maior relevância, quando se injecta a favor da corrente, enquanto em contracorrente é mais fácil a mistura do sangue com o produto de contraste.

Estudos muito recentes de Ignácio chamam a atenção para um outro aspecto, inerente a toda a arteriografia directa.

Este Autor demonstrou não serem sobreponíveis as imagens vasculares obtidas na sístole e na diástole. Resolveu-se o problema técnico de obtensão de imagem na fase desejada, introduzindo um electrocardiógrafo no circuito do disparo radiográfico.

3 — Aortografia toraco-abdominal

Podemos incluir nesta rubrica a aortografia por punção ventricular, ou por cateterismo da aorta torácica através da carótida, ou de

um ramo arterial do membro superior, técnicas que neste capítulo só se usam excepcionalmente para o caso, por exemplo, de suspeita de coartação baixa, que quando situada nas proximidades dos *ostia* aortorenais, podem, em determinadas condições, comprometer a permeabilidade das artérias renais como nos três casos de Senning e Johansson nos quais, depois de correcção cirúrgica da estenose aórtica, normalizaram as tensões.

4 — Cateterismo da artéria renal

Devemos a Odman (1956) esta modalidade técnica para estudo da hipertensão vasculorenal e cujo objectivo essencial é obter imagens mais elucidativas com quantidades mínimas de produto de contraste (4 cc). Efectivamente uma introdução directa da droga através do cateter colocado no lume vascular, ocluindo o *ostium*, evita a diluição do produto e a representação da árvore vascular, mesmo de ramos de 3.ª ou 4.ª ordem, é perfeita.

Em contrapartida, são múltiplos os seus inconvenientes. Primeiramente o cateterismo da artéria renal torna a técnica de difícil execução. Por outro lado, fica ao alcance da técnica uma só artéria ou as duas, só quando exploradas separadamente.

A sede da extremidade do cateter pode induzir em erro. Assim uma placa de ateroma estenosando o *ostium* não terá representação gráfica, por ficar a montante da ponta do cateter; por sua vez o cateter pode ficar a juzante de emergência de um vaso supranumerário e este também escapar à exploração, simulando uma isquemia segmentar na fase nefrográfica.

Os estudos anatómicos de Geyer e colaboradores incidindo em 744 rins, mostraram uma artéria renal para cada rim, em 85,1 %, 2 artérias em 13,4 % e 3 artérias renais em 1,5 %. Se esta última anomalia constitue raridade, a de 2 vasos aparece com uma frequência que não pode ser esquecida na apreciação do método de Olsson.

Devem ser especialmente considerados os fenómenos de vasomotilidade no cateterismo de artéria renal, aspectos estudados por Abrahms, Eding e outros investigadores que demonstraram importantes reações consecutivas a factores mecânicos (cateter), químicos, (produto de contraste sem diluição) e tensionais (entrada brusca do produto).

Para mais, têm-se demonstrado experimentalmente, outros fenómenos reaccionais, como o estreitamento segmentar da artéria renal, zonas de isquemia mesmo com pequenas doses da droga, retensão desta no sector arterial para além dos tempos habituais, e acumulação no cortex, sem ulterior fase pielográfica.

5 — Aortografia indirecta por via venosa

Introduzida por Robb e Steinberg, consiste em injectar simultâneamente por via venosa, 40 cc de contraste em cada um dos braços. No serviço de Pneumotisiologia, praticamos esta técnica há anos e temos por isso uma experiência pessoal relativamente larga. É de execução fácil, de tipo ambulatório, como a pielografia endovenosa, em que não intervêm factores mecânicos apontados na aortografia directa. Além disso o produto opaco chega ao coração esquerdo perfeitamente homogeneizado e sem dúvida em situação que mais se aproxima das condições fisiológicas da circulação. O maior inconveniente desta técnica é de conseguirmos imagens vasculares suficientemente nítidas, para efeitos das artérias renais, apenas em 74 %.

Alterações nas artérias renais

Qualquer que seja a técnica utilizada, isto é, aortigrafia directa ou indirecta, há vários aspectos da artéria renal discritos por diversos investigadores contando-se entre os mais frequentes aqueles que se encontram representados, no esquema da Fig. 1 e no qual a artéria renal esquerda sem modificações, serve de termo de comparação.

1 — Placa de ateroma nas proximidades do *ostium*, muitas vezes estendendo-se da aorta à parte proximal da artéria renal, lesão das mais frequentes na H. R. V.

2 — Estenose mais extensa, segmentar por ateroesclerose difusa,

3 — Hiperplasia fibrosa muscular com múltiplos estrangulamentos regulares, geralmente localizada nas 2/3 distais da artéria renal e mesmo aos ramos de 1.ª ordem.

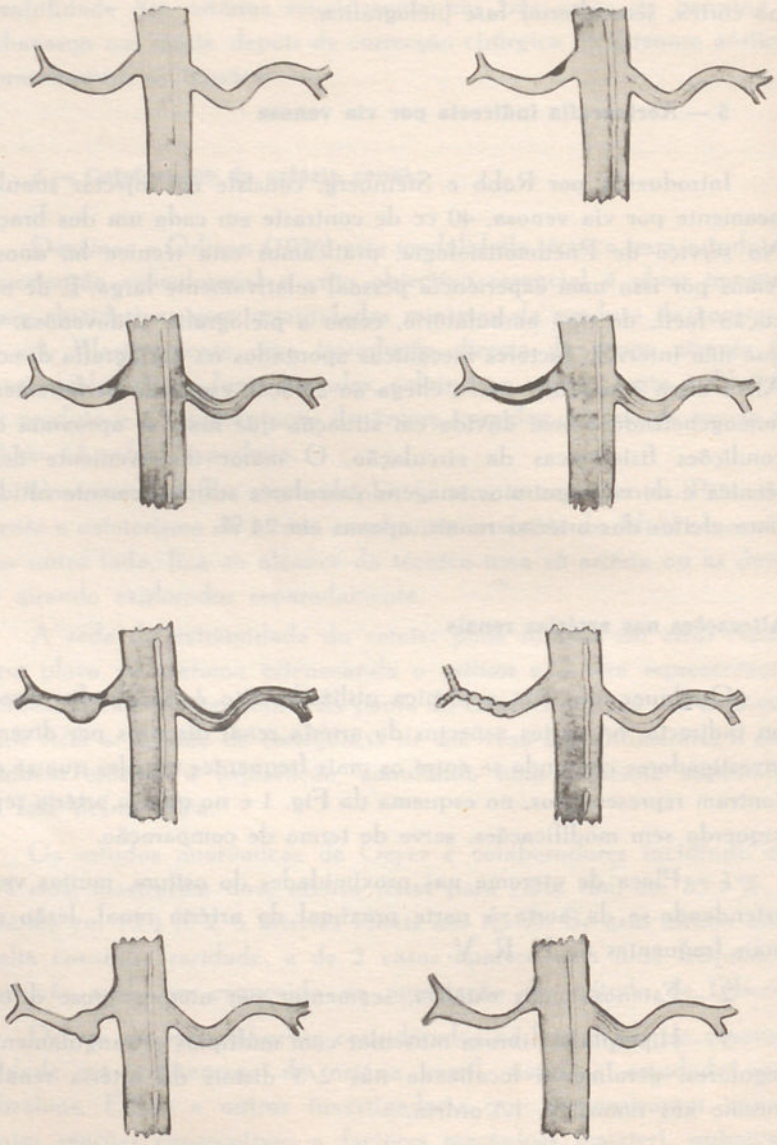


Fig. 1

4 — Inversão de calibre (reverse taper) isto é, na parte proximal da artéria não há estenose, e o calibre do vaso vai aumentando progressivamente do centro para a periferia, situação não sobreponível à de dilatação post-estenótica.

5 — Placas simétricas reduzindo consideràvelmente o lume vascular.

6 — A mesma situação com dilatação post-estenótica.

7 — Dilatação anuerismática do vaso.

A interpretação das pequenas alterações vasculares oferece não ramente, sérias dificuldades e frequentemente exige a repetição da prova arteriográfica variando a incidência para se excluir a possibilidade de uma falsa estenose resultante das condições de radioprojecção do ângulo de emergência da artéria renal em relação ao eixo aortico.

Urografia

Quando se consulta a bibliografia sobre o valor da urografia no problema da hipertensão renovascular, deparamos com manifestas divergências de opiniões. Para alguns autores, o método não tem qualquer valor, para outros, como Lang, há resultados positivos em 25 % dos casos e finalmente para Stewart, num trabalho recente de 1962, a urografia dá elementos positivos em 86 % dos casos. Esta disparidade de números estatísticos encontra-se porém fàcilmente explicada. É que a técnica utilizada não tem sido a mesma, e é este importante aspecto do problema que passamos a analisar.

Quando há cerca de três décadas Lichtenberg descobriu um produto iodado com tropismo renal criou efectivamente um método de valor morfo-funcional.

A eliminação electiva do produto faculta elementos sobre o estado do parenquima como nos informa sobre as alterações do aparelho excretor.

O próprio autor da urografia estabeleceu uma técnica: radiografia directa, seguida de outras aos 5, 10, 15 ou 20 minutos após a injecção do meio de contraste. Desta série a primeira destinava-se a apreciar o estado funcional do parenquima renal e as restantes a permeabilidade e a morfologia do aparelho excretor

Para melhor compreensão do problema, daremos primeiramente algumas noções sobre as bases fisiológicas da urografia.

Os produtos de contraste utilizados em exames urográficos são bio-iodados e mais frequentemente triodados. Embora a eliminação de

uns e de outros seja predominantemente glomerular, esta varia de forma apreciável. Conforme estudos experimentais de Porporis e colaboradores, nos bi-iodados, à uma excreção tubular de 30 % corresponde uma filtração glomerular de 70 %, enquanto nos triodados a primeira é apenas de 4 % e a segunda de 96 %. Daí se deduz que a urografia nos dá apenas uma noção qualitativa da função glomerular, porquanto uma baixa na função tubular não tem expressão urográfica; assim, de forma alguma, a urografia substitui os «testes» quantitativos, quando necessitamos de um método rigoroso no estudo das alterações funcionais.

Não entrando em pormenores histológicos, diremos que a passagem do produto de contraste do plasma sanguíneo para a urina, através da unidade funcional que é o nefron, origina um aumento da densidade do parênquima, de que resulta o chamado efeito nefrográfico que lògicamente precede a aparecimento de contraste nas cavidades excretoras.

Um estudo adequado da fase nefrográfica marcou um real progresso na valorização da urografia no problema da hipertensão de causa vasculo-renal.

O efeito nefrográfico depende da concentração plasmática sendo constante no decurso da aortografia, qualquer que seja a via utilizada para introdução do produto. É porém mais intensa por via directa, sendo então possível distinguir as seguintes fases:

1) — Fase arteriográfica (opacificação de vasos macroscópicos) aos 3 segundos.

2) — Fase capilar (de curta duração e pouco se distinguindo da fase imediata) aos 5 segundos.

3) — Fase parenquimatosa pròpriamente dita aos 10 segundos, sendo possível distinguir duas sub-fases:

a) — Acumulação do contraste no cortex e colunas de Bertini

b) — Aumento da opacidade das pirâmides.

4 — Fase venosa. Só apreciável com grande quantidade de contrastes hidrosolúveis.

Rathe nota que a apreciação do efeito nefrográfico por aortografia directa não oferece as garantias do método indirecto, porque a perfução por introdução do produto de contraste directamente na aorta pode não ser igual nos dois rins.

Para se obter o efeito nefrográfico no decurso da urografia há dois factores essenciais a considerar:

a) — Introdução de 30 a 40 cm^3 em vez de 20 cm^3 como na urografia clássica.

b) — Injecção rápida, em dois segundos.

Quando não se obedece a estes pormenores técnicos, a urografia pràticamente só nos dá a fase nefrográfica.

A fase nefrográfica por via venosa, como é óbvio, é mais tardia, geralmente aos 20 ou trinta segundos e menos intensa de que por via aortica directa.

À fase nefrográfica segue-se a fase pielográfica simultânea nos dois rins e o seu início é também precoce entre 30 segundos a um minuto e meio; por isso a radiografia clássica dos 5 minutos constitui um aspecto tardio desta fase.

Nos casos de rim isquémico ao assincronismo da fase nefrográfica sucede um assincronismo da fase pielográfica que pode passar despercebido aos 5 minutos, porque esse período de tempo é suficiente para igual repleção do lado normal e do lado em que haja uma redução de afluxo sanguíneo por lesão arterial.

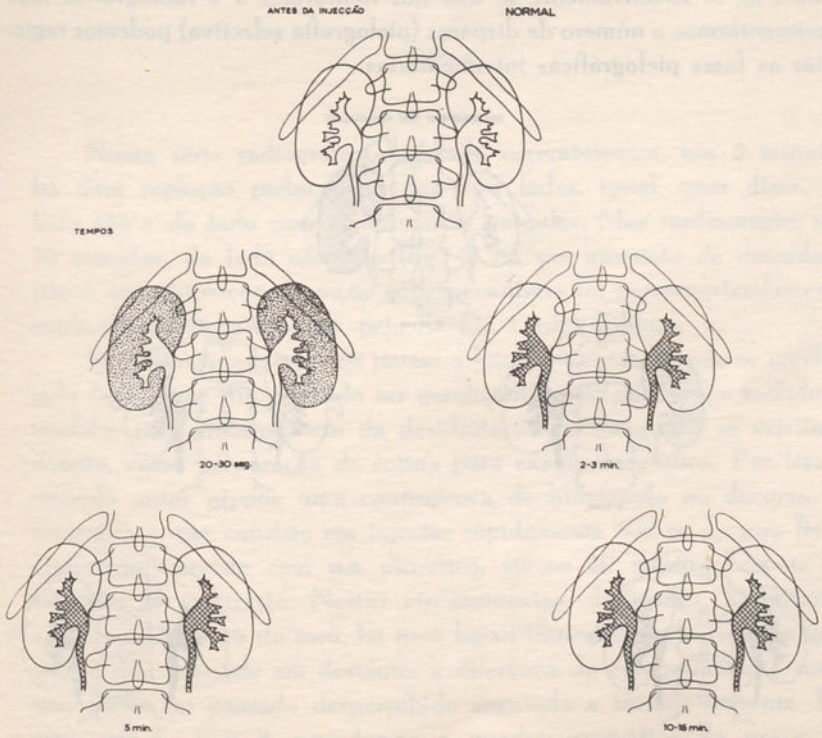


Fig. 2

Os quadros da Fig. 2 e Fig. 3 que passamos a descrever, reproduzem a marcha da urografia em indivíduos normais e em portadores de uma situação renal de tipo isquémico.

Em casos normais nota-se uma opacificação simultânea dos rins aos 20-30 seg. após introdução endovenosa do produto iodado e aos 2 ou 3 minutos nota-se um perfeito sincronismo no aparecimento da imagem pielocalicial cuja densidade aumenta progressivamente.

No caso de rim isquémico (direito, fig. 3), aos 20-30 segundos, há efeito nefrográfico apenas à esquerda; este rim aos dois ou três minutos já se encontra na fase pielográfica, enquanto o rim adelfo, isquémico, atinge a fase nefrográfica. Porém essa diferença funcional torna-se inapreciável aos 5 minutos, quando as cavidades excretoras dum e doutro lado têm igual expressão radiográfica.

Mas se o impedimento ao afluxo sanguíneo não residir na artéria principal, mas num ramo secundário, teremos uma isquémia segmentar. Em tais circunstâncias ainda se afigura insuficiente o ritmo de seriação da Fig. 3. Efectivamente se não nos limitarmos a 2 radiografias mas aumentarmos o número de disparos (pielografia selectiva) podemos registar as fases pielográficas intermediárias.

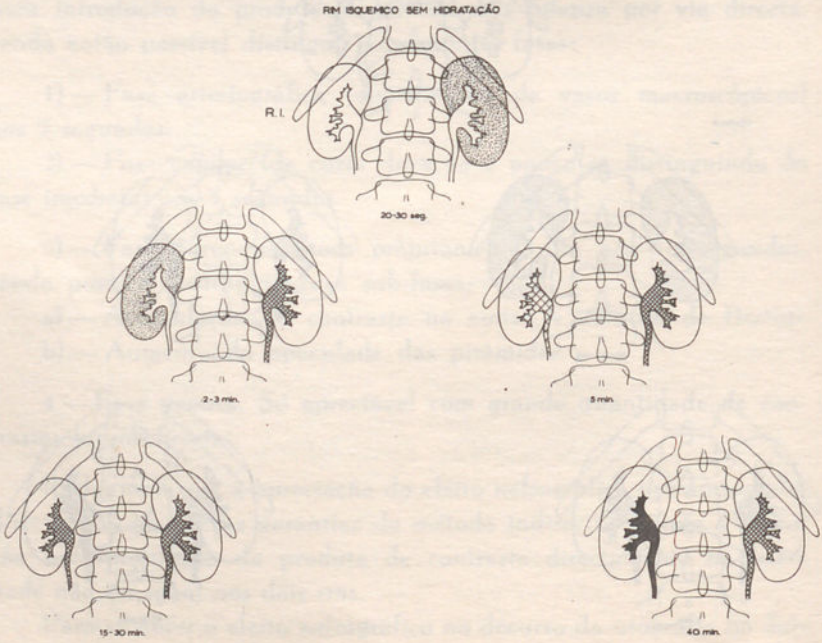


Fig. 3

Seguindo o esquema da Fig. 4 compreende-se o mecanismo de repleção das cavidades superiores correspondentes à zona isquemiada, repleção feita por refluxo de urina contrastada, provindo dos restantes cálices tributários de zonas irrigadas normalmente.

PILOGRAFIA SELECTIVA

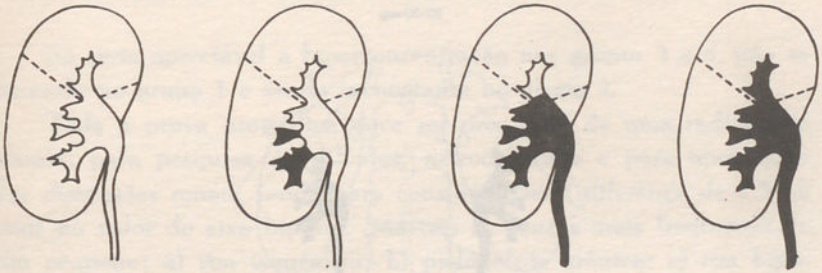


Fig. 4

Numa série radiográfica utilizada correntemente, aos 5 minutos há uma repleção pielocalicial dos dois lados, igual, quer dizer, do lado são e do lado com compromisso vascular. Mas tardiamente, aos 30 minutos, do lado afectado (fig. 3) há um aumento de densidade isto é, uma hiperconcentração cujo mecanismo foi pormenorizadamente explicado na lição anterior, pelo Sr. Dr. Carlos Ribeiro.

Segundo Amplatz, pode porém a hiperconcentração não se revelar, pelo facto de o rim afectado ser geralmente mais pequeno e rodado, e também pela circunstância da desidratação prévia a que se sujeita o doente, como preparação de rotina para exame urográfico. Por isso o referido autor propõe uma contraprova de hidratação no decurso da urografia e que consiste em injectar ràpidamente 500 cc de soro fisiológico, juntamente com um diurético, 10 ou 20 minutos depois da injecção de contraste. Nestas circunstâncias, decorridos 10 minutos sobre a introdução do soro, há uma baixa franca de densidade do lado são, e que vem pôr em destaque a diferença do comportamento renal que podia ter passado despercebido seguindo a técnica corrente. No esquema da Fig. 5 reproduz-se o quadro urográfico da prova de Amplatz.

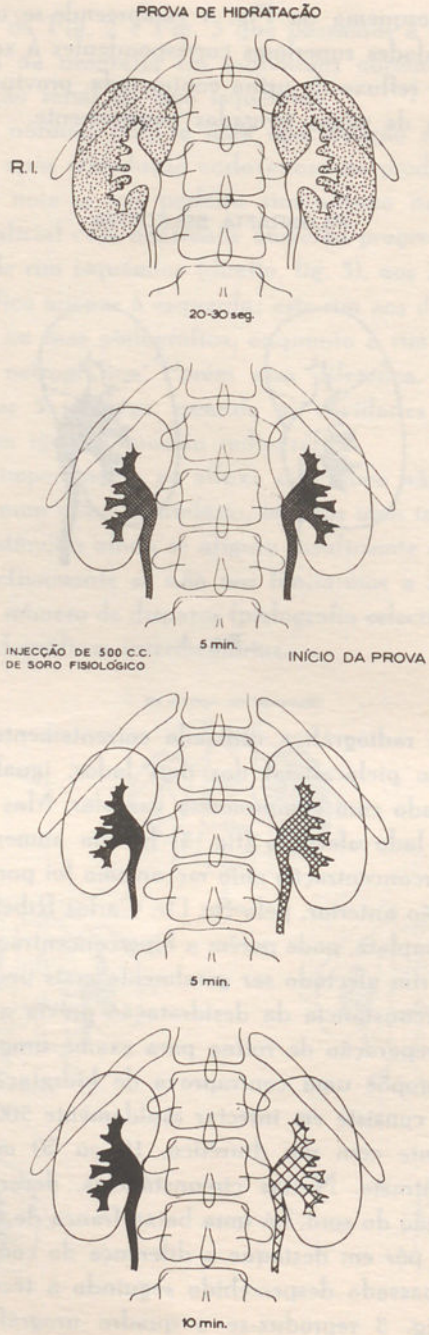

PROVA DE HIDRATAÇÃO
R. I.
20-30 seg.
5 min.
INJECÇÃO DE 500 C.C.
DE SORO FISIOLÓGICO
INÍCIO DA PROVA
5 min.
10 min.

Fig. 5

A este respeito são curiosos os estudos de Sutton que procura relacionar a hiperconcentração com o grau de estenose da arteria renal. Esta habitualmente tem na parte proximal uma secção de 1 a 2 mm. O mesmo Autor agrupa o seu material da seguinte forma:

1.º Grupo — Redução de ¼ do lume vascular
2.º Grupo — Redução de ½ do lume vascular
3.º Grupo — Redução de ¾ do lume vascular
4.º Grupo — Redução superior a ¾, ou oclusão quase total

Só seria apreciável a hiperconcentração nos grupos 3 e 4, não se notando no grupo 1 e sendo inconstante no grupo 2.

Toda a prova urográfica deve ser precedida de uma radiografia simples para pesquisa de cálculos, nefrocalcinose e para apreciação das dimensões renais, sendo para considerar uma diferença de 1,5 ou mais no valor do eixo bipolar. São três as causas mais frequentes de rim pequeno; a) rim isquémico; b) pielonefrite crónica; c) rim hipoplásico.

No esquema Fig. 6 estão representadas as principais características das três situações:

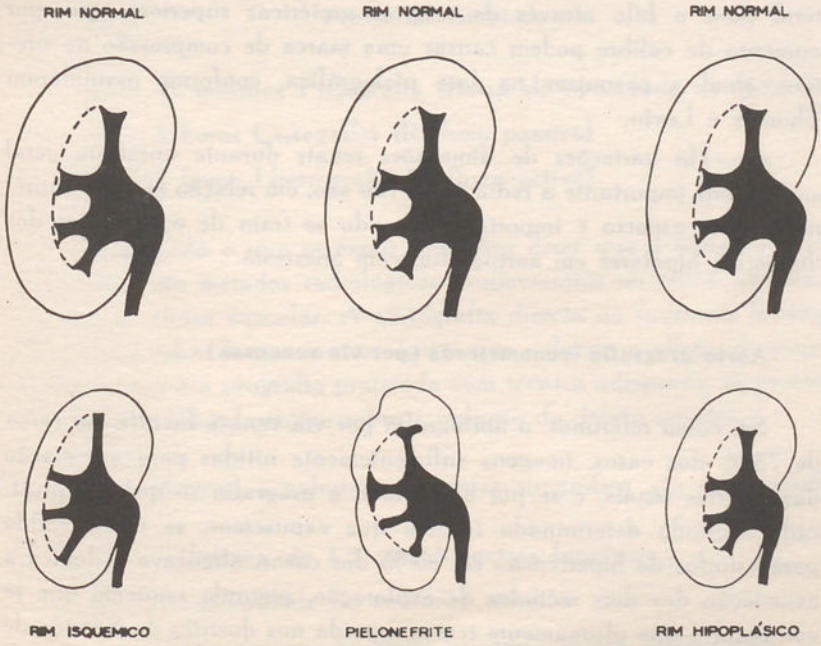


Fig. 6

a) — Contorno do rim. É regular no rim hipoplásico e no rim isquémico; é irregular na pielonefrite.

b) — Redução da camada cortical. Esta é proporcionada no rim hipoplásico ou no rim isquémico, mas desproporcionada e irregular na pielonefrite.

c) — Cavidades caliciais. Configuração normal mas em miniatura no rim hipoplásico, espásticas no rim isquémico e deformadas (inversão de concavidade papilar) na pielonefrite.

Na interpretação de rim pequeno temos ainda mais alguns pormenores que convém fixar:

a) — Na hipoplasia congénita a diferença entre os dois rins nunca é superior a 5 cm.

b) — No rim isquémico, quando a diferença for superior a 3 cm, pode não haver eliminação ou ser muito grande o atraso.

c) — Na pielonefrite é possível não haver sinais radiológicas na fase inicial, devendo-se pesquisar sobretudo nas crianças, o refluxo vesico-uretérico.

d) — No rim isquémico, quando a estenose da artéria é muito pronunciada por vezes desenvolve-se uma importante circulação colateral para o hilo através de artérias uretéricas superiores que por aumento de calibre podem causar uma marca de compressão no uretero, sinal a pesquisar na fase pielográfica, conforme assinalaram Thomas e Levin.

e) — Há variações de dimensões renais durante anestesia geral sendo mais importante a redução no rim são, em relação ao lado isquémico. Este aspecto é importante quando se trata de apreciações dos diâmetros bipolares em aortografia, com anestesia.

Aorto-urografia cronometrada (por via venenosa)

Se, como referimos, a aortografia por via venosa faculta em cerca de 75 % dos casos, imagens suficientemente nítidas para apreciação das artérias renais, e se por outro lado a urografia só quando praticada segundo determinada técnica que expusemos, se torna válida para estudos de hipertensão em 86 % dos casos, afigurava-se lógica a associação dos dois métodos de exploração, segundo esquema que se apresenta e que ultimamente temos seguido nos doentes do Serviço de Patologia Médica.

1) — Radiografia directa

2) — Injecção endovenosa de 40 + 40 cc de contraste em cada braço

3) — 8-12 seg. Aortoarteriografia (assincronismo na fase vascular)

4) — 10-14 seg. Aortoarteriografia (Alterações morfológicas nos vasos)

5) — 30 seg. Nefrografia (Assincronismo)

6) — 1 minuto Nefragrafia (Assincronismo)

7) — 2 minutos Pielografia (Assincronismo)

8) — 3 minutos Pielografia selectiva

9) — 5 minutos Pielografia selectiva (Hipoconcentração no rim isquémico

10) — 10-20 minutos Pielografia selectiva (Afecções do aparelho excretor e impressão vascular no uretero do lado afectado)

11) — 30 minutos Pielografia selectiva (Hiperconcentração do lado afectado)

Prova de Amplatz

12) — 40 minutos Pielografia (Baixa de opacidade do lado são)

13) — 3 horas Cistografia (Refluxo passivo)

14) — 3 horas Uretrografia (Refluxo activo)

Resumindo o que se expôs, podemos dizer que a aortografia e a urografia, são métodos radiológicos fundamentais no estudo de hipertensão de causa vascular. A aortografia directa ou indirecta facultam elementos sobre causas macroscópicas que reduzem o afluxo de sangue para os rins e a urografia praticada com técnica adequada, já descrita, dá importantes informções sobre a redução do débito arterial.

Os elementos a valorizar na prova urográfica são os seguintes:

1) — Diferença de 1,5 nos diâmetros bipolares.

2) — Irregularidade do contorno renal.

3) — Assincronismo no efeito nefrográfico aos 30 segundos.

4) — Assincronismo pielográfico aos 2 minutos.

5) — Hipoconcentração unilateral aos 5 minutos.

6) — Impressão vascular no uretero aos 10 minutos.

7) — Hiperconcentração aos 30 minutos, do lado em que houve primitivamente uma hipoconcentração aos 5 minutos.

8) — Reforço do aparecimento das diferenças de opacidades entre as imagens pielocaliciais na prova de Amplatz, aos 40 minutos.

9) — Alteração morfológica das árvores urinárias.

10) — Refluxo vesico-uretérico, activo ou passivo (uretrocistografia miccional).

O RIM NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Por

Fernando Laginha *

A função do coração é manter um débito de sangue adequado às necessidades do organismo.

Esse débito sanguíneo, como se compreende fàcilmente, é variável conforme as exigências teciduais em cada momento, podendo o coração normal duplicar o seu débito de repouso ou mesmo elevá-lo muito mais quando o organismo realiza grandes esforços.

Se, por qualquer motivo, o coração não é capaz de suprir essas exigências no esforço e no repouso ou sòmente no esforço, diz-se que existe insuficiência cardíaca.

As manifestações clínicas de insuficiência cardíaca podem ser variadas, dependentes de mecanismos diversos, mas mais tarde ou mais cedo desenvolve-se um quadro clínico bem definido que se designa por insuficiência cardíaca congestiva, cujo principal sintoma é o edema Edema dos tecidos, edema dos órgãos e derrames nas cavidades serosas.

Para este edema contribue de forma fundamental a retenção de sódio e água ao nível do rim, pois este órgão sofre alterações funcionais muito importantes na insuficiência cardíaca.

Muito se tem escrito e discutido sobre as relações de rim com a insuficiência cardíaca congestiva e dos numerosos trabalhos de investigação realizados em animais e no homem têm-se tirado conclusões variadas, umas parecendo mais seguras e outras mais incertas.

---

* Assistente de Patologia Médica de Faculdade de Medicina de Lisboa.

No decorrer desta lição evitaremos grandes especulações e apresentaremos as conclusões que parecem mais sugestivas na actualidade, e digo mais sugestivas porque muitas não são ainda certas e podem vir a ser modificadas no futuro.

Quando uma câmara do coração fraqueja ela já não é capaz de lançar na circulação a mesma quantidade de sangue que anteriormente e então, diminue o débito cardíaco e aumenta o sangue que fica na cavidade, eleva-se a pressão no final da diástole nessa cavidade e depois aumenta a pressão venosa.

Estas três alterações hemodinâmicas directamente relacionadas com a insuficiência cardíaca: redução do débito cardíaco, aumento da tensão na cavidade insuficiente e aumento de tensão venosa, particularmente a primeira, vão originar uma série de mecanismos homeostáticos, mal conhecidos e ainda muito discutidos, que tendem a manter o débito cardíaco em valores convenientes para que se faça uma oxigenação normal dos tecidos, principalmente os mais importantes.

E de tal forma os mecanismos homeostáticos se manifestam que podemos dizer que os sintomas de insufiência cardíaca congestiva dependem em grande parte destes mecanismos compensadores que levam a um aumento da massa de sangue circulante e a alterações na sua composição electrolítica.

Dos vários mecanismos homeostáticos que podem aparecer como consequência da redução do débito cardíaco, dois são os mais importantes e estão ligados ao rim. São a vaso-constrição arteriolar e a retenção de sódio e água.

I — VASO - CONSTRIÇÃO ARTERIOLAR

Quando o débito cardíaco se reduz a valores inferiores aos necessários para uma perfusão de sangue óptima em todos os tecidos, desencadeia-se uma vaso-constrição arteriolar de grau variável conforme as artérias, sendo muito intensa nos vasos renais, de mediana intensidade nos vasos esplâncnicos e nos das extremidades e manifestando-se pouco ou nada nas artérias cerebrais e nas coronárias, que são as que irrigam os órgãos mais nobres do corpo.

QUADRO I

Redistribuição do débito cardíaco na insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

	Fluxo Sanguíneo em cc./minuto		*Fracção de Débito Cardíaco — %*	
	NORMAL	ICC	NORMAL	ICC
Total (Repouso)	5.800	3.000	100	100
(exercício)	10.000	5.000	100	100
Coração (repouso)	300	290	5	10
Cérebro (repouso)	900	850	15	28
Rim (repouso)	1.300	300	23	10
(exercício)	1.000	175	10	4
Fígado e outras vísceras (repouso)	1.400	700	26	24
Extremidades (repouso)	1.800	800	31	28

O quadro I, extraído duma publicação de Allan Goodyer, fornece-nos um exemplo da redistribuição do sangue na insuficiência cardíaca congestiva, durante o repouso e durante o exercício (sòmente alguns órgãos).

Nele fàcilmente se observa que, quando o débito caríaco se reduz para cerca de 50 %, a circulação através das coronárias e das cerebrais sòmente diminue muito ligeiramente, enquanto a circulação renal baixa para cerca de 25 % e a circulação através de outros órgãos e das extremidades sofre uma descida proporcional à redução do débito cardíaco (50 %).

Apreciando a distribuição do sangue no indivíduo normal e com insuficiência cardíaca congestiva pela percentagem do débito cardíaco que atravessa cada órgão, verifica-se, no mesmo exemplo anterior, que

essa percentagem duplica nas coronárias e nas cerebrais, reduz-se a menos de metade no rim e mantém-se em valores próximos dos do indivíduo normal nas outras vísceras e nas extremidades.

O aumento do tonus vaso-constritor não melhora directamente o débito cardíaco mas mantém a tensão arterial e por outro lado, devido à sua desigual intensidade, faz com que o sangue seja desviado da periferia e das vísceras abdominais em favor do cérebro e do coração, que são órgãos onde é essencial uma boa oxigenação.

A intensa vaso-constrição renal vai originar alterações funcionais do rim que de forma indirecta e por intermédio de retenção de sódio e água, levam a um aumento da massa de sangue circulante com o que o organismo pretende manter o débito cardíaco próximo dos valores normais.

Não se conhece bem o mecanismo que determina um aumento tão grande do tonus vascular renal mas várias hipóteses têm sido apresentadas e discutidas.

1 — Vaso-constrição neurogénica

Parece que este mecanismo não tem qualquer papel no aumento da resistência vascular renal na insuficiência cardíaca congestiva, pois esse aumento observa-se também no rim desnervado do animal de experiência e do homem.

2 — Estimulação simpático-supra-renal

Experiências em cães mostraram que a administração de norepinefrina produzia vaso-constrição arteriolar renal com as consequentes alterações funcionais renais semelhantes às da insuficiência cardíaca congestiva. Quando a estes animais se injectava, na artéria renal, um agente bloqueante das catecolaminas — *dibenzylene* —, verificava-se que desaparecia o aumento do tonus vascular renal e as funções renais normalizavam-se.

Igualmente se verificou que a injecção de *dibenzylene* na artéria renal de cães com insuficiência cardíaca congestiva, numa dosagem que bloqueia a acção das catecolaminas, reduzia a vaso-constrição arteriolar renal e aumentava a excreção de sódio, enquanto num cão normal, as mesmas doses não produziam efeito apreciável.

Estes factos levaram a admitir que o grande aumento da resistência vascular renal na insuficiência cardíaca poderia ser devido a secreção aumentada de catecolaminas pela medula supra-renal, estimulada por maior actividade do sistema nervoso simpático.

Porém, a insuficiência cardíaca congestiva pode existir sem elevação das catecolaminas no sangue e inversamente o aumento de catecolaminas na circulação nem sempre provoca edema, como se verifica no feocromocitoma.

Por isso, embora esta teoria seja a mais aceite actualmente, faltam provas decisivas de que ela seja verdadeira.

3 — Libertação de renina e VEM (vaso-excitatory material)

Renina e VEM, que como sabem são libertadas pelo rim em resposta a isquémia renal, têm sido encontradas em grandes quantidades no sangue da veia renal de animais de experiência e de doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

Este facto levou a pensar que fossem estas substâncias as causadoras da vaso-constrição arteriolar renal, mas então teria que existir isquémia renal antes do aparecimento da vaso-constrição, o que não tem sido provado.

Houve quem admitisse que a baixa da pressão na artéria renal resultante da descida do débito cardíaco seria a causa dessa isquémia renal, mas experiências em cães não confirmaram esta hipótese e além disso, conhecem-se doentes com insuficiência cardíaca associada a anemia, hipertiroidismo ou beribéri nos quais a pressão arterial está aumentada e outros sofrendo de aperto aórtico, com pressão arterial muito diminuída, que não apresentam edemas enquanto não aparece insuficiência cardíaca.

Portanto, admite-se que a renina e VEM encontradas em grandes quantidades no sangue de animais de experiência e de doentes com insuficiência cardíaca serão a consequência e não a causa da vaso-constrição arteriolar renal. Contudo, estas substâncias podem desempenhar um papel importante na perpetuação ou no exagero da vaso-constrição arteriolar renal iniciada por outros mecanismos.

4 — Pressão venosa renal aumentada

Sendo a hipertensão venosa geral uma manifestação de insuficiência cardíaca congestiva, os defensores da teoria da insuficiência retrógada («backword failure») admitiam que a vaso-constrição arteriolar renal era uma consequência do aumento da pressão na veia renal, no entanto, experiências em animais nos quais se produziram elevações da pressão venosa renal até valores de 27 mm de Hg não mostraram alterações no sistema arteriolar renal ou essas alterações eram mínimas.

Em conclusão podemos dizer que o mecanismo primário da vaso-constrição arteriolar renal na insuficiência cardíaca se mantém incerto, mas que se admite como mais provável a acção de um agente humoral, talvez libertado por estimulação simpática.

As arteríolas renais vão reagir a este agente humoral duma forma desigual, manifestando-se essa diferença tanto dentro do mesmo nefrónio (vaso-constrição da arteríola eferente superior à vaso-constrição da artériola aferente) como nos nefrónios em regiões diferentes. Parece que os nefrónios corticais ficam melhor irrigados do que os nefrónios juxta-medulares.

Estas alterações tão intensas da circulação renal vão produzir modificações importantes da função renal que por sua vez vão contribuir de forma marcada para o desenvolvimento dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

II — RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA

A retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca é um facto bem comprovado e da maior importância na génese dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva.

Todos sabem que as urinas do doente com insuficiência cardíaca congestiva são reduzidas em volume e pouco ou nenhum sódio contêm.

Por outro lado sabe-se também que a administração duma sobrecarga de sódio a um doente com insuficiência cardíaca congestiva não aumenta a natriúria como sucede num indivíduo normal e que nesse doente os edemas aumentam.

Igualmente o fornecimento de água a um doente com insuficiência cardíaca congestiva não aumenta a diurese hídrica ou esse aumento é pequeno e muito diferente do que aparece num indivíduo normal a quem se fornecesse a mesma quantidade de água.

Estes factos provam bem que o rim na insuficiência cardíaca congestiva tem dificuldade em eliminar sódio e água que, ficando retidos no sangue, vão condicionar o aparecimento de edemas.

Esta retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca resulta em grande parte das alterações circulatórias renais já descritas e ainda de reacções homeostáticas gerais que levam a modificações da função renal.

A retenção anormal de sódio e água ao nível do rim nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva parece resultar de três causas essenciais:

1 — Diminuição do fluxo plasmático renal com aumento da fracção filtrada.
2 — Diminuição da taxa de filtração glomerular.
3 — Aumento da reabsorção tubular de sódio e água.

1 — Diminuição do fluxo plasmático renal com aumento da fracção filtrada

Como vimos anteriormente quando estudámos a redistribuição do sangue na insuficiência cardíaca congestiva o débito renal reduz-se de forma importante, o que vai corresponder a uma redução proporcional do fluxo plasmático renal e a uma certa diminuição da filtração glomerular. Mas sucede que a redução do fluxo plasmático renal é muito mais marcada do que a diminuição da taxa de filtração glomerular, que pode ser mínima, resultando destes factos que a fracção filtrada aumenta em relação ao normal.

Possìvelmente a diminuição pouco marcada da taxa de filtração glomerular em presença duma queda importante do fluxo plasmático renal deve-se ao facto de a vaso-constrição da arteríola pós-glomerular ser mais intensa do que a vaso constrição da arteríola pré-glomerular conforme já referimos atrás.

A fracção filtrada, como sabem, representa a relação entre a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal, fàcilmente se compreendendo que a fracção filtrada aumenta quando a diminuição do fluxo plasmático renal (denominador) é proporcionalmente mais importante do que a diminuição da taxa de filtração glomerular (numerador), como sucede na insuficiência cardíaca.

O quadro II (segundo B. I. Heller e W. E. Jacobson) representa um exemplo das alterações hemodinâmicas renais que podem aparecer na insuficiência cardíaca congestiva, e nele se observa que a fracção filtrada aumentou de 0,174 para 0,323, portanto quase duplicando o seu valor.

QUADRO II

Hemodinâmica renal na insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

	NORMAL	ICC
Filtração glomerular (cc./minuto)	103	75
Fluxo plasmático renal (cc./minuto)	603	190
Fracção filtrada	0,174 ou 17,4%	0,323 ou 32,3%

O aumento da fracção filtrada significa que dum certo volume de plasma que passa pelos glomerulos filtra-se uma maior quantidade que normalmente e desse facto resulta que o plasma da arteríola eferente vai ser muito mais concentrado em proteínas do que normalmente, o que se traduz por uma elevação da sua pressão oncótica, conforme podemos ver no exemplo do quadro III.

QUADRO III

Pressão oncótica do plasma renal na insuficiência cardíaca congestiva

	NORMAL	ICC
Pressão oncótica na arteríola pré-glomerular	25 mm de Hg	25 mm de Hg
Pressão oncótica na arteríola pós-glomerular	31 mm de Hg	42 mm de Hg

Este aumento acentuado da fracção filtrada leva portanto a elevação da pressão oncótica do plasma pós-glomerular, criando-se assim um gradiente de pressões entre o tubo proximal, o interstício e os capilares peritubulares que leva à deslocação de água para os capilares com a consequente quantidade de sódio de forma a ser mantida a iso-osmolaridade do plasma.

Assim se cria no tubo proximal um importante mecanismo de reabsorção de sódio e água na insuficiência cardíaca congestiva, que muito contribuirá para a oligúria e para a diminuição do sódio eliminado com a urina.

O papel da elevação de pressão oncótica nos capilares peritubulares foi apoiado pelas experiências de Vogel em 1955. Este autor injectou uma solução coloidal no sistema porta-arterial do sapo e observou depois uma baixa importante na excreção de sódio com as urinas.

Parece, portanto, que o aumento da fracção filtrada desempenha um papel importante na retenção de sódio e água observada nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

2 — Diminuição da taxa de filtração glomerular

Em presença do baixo fluxo plasmático renal fácil será admitir que a taxa de filtração glomerular se reduza também. Desta forma, um volume de filtrado diminuido irá apresentar-se a tubos que, se estiverem em condições normais de funcionamento, reabsorverão grandes quantidades de sódio e água.

Alguns autores admitem que a quantidade absoluta de sódio reabsorvido nos tubos não varia, e assim, pequenas baixas da filtração glomerular originariam grande diminuição da excreção de sódio.

Outros autores julgam que nos tubos se reabsorve uma percentagem fixa de sódio filtrado e por esta forma, pequena diminuição da filtração glomerular já originaria menor redução da excreção urinária de sódio.

Experiências em cães vieram demonstrar que não se passa nem uma coisa nem outra e que as variações da taxa de filtração glomerular originam uma curva de eliminação de sódio com valores entre os das duas teorias citadas.

Mas será a diminuição da taxa de filtração glomerular um mecanismo importante de retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca congestiva?

Na realidade, compreende-se que este mecanismo existe e é muito importante nas doenças que originam acentuada redução da superfície de filtração por alteração patológica do aparelho glomerular, como sucede na glomerulonefrite, mas na insuficiência cardíaca parece que tem pouca importância porque, embora o fluxo plasmático renal se reduza de valores consideráveis, como por exemplo de 603 para 190 cc. minuto, a taxa de filtração glomerular sofre pequena alteração, devido às novas condições circulatórias.

Pensa-se que seja o aumento da resistência vascular renal mais marcado nas arteríolas eferentes do glomérulo do que nas aferentes, a razão porque a taxa de filtração glomerular pouco diminue na insuficiência cardíaca, embora o débito de sangue através do glomérulo seja muito menor do que normalmente.

3 — Aumento da reabsorção tubular de sódio e água

Os mecanismos para retenção de sódio e água que descrevemos anteriormente dependem das alterações circulatórias renais, mas o aumento de reabsorção de sódio e água na insuficiência cardíaca pode ainda ser dependente de factores hormonais que influenciam a função renal ao nível do tubo distal. Quero-me referir à aldosterona e à hormona anti-diurética.

A) — *Aldosterona*

Como sabem a aldosterona é uma hormona segregada pelo córtex supra-renal e tem uma influência favorável sobre a reabsorção de sódio nos tubos renais.

Por esse facto, os investigadores têm tentado averiguar se ela tem algum papel na retenção de sódio dos sindromas edematosos em geral.

E podemos dizer que, enquanto as opiniões são relativamente concludentes na existência dum hiperaldosteronismo secundário no sindroma nefrótico e na cirrose hepática, o mesmo não sucede na insuficiência cardíaca, onde as dúvidas e as diferenças são maiores, mas apesar de tudo, parece que, pelo menos nalguns casos, o hiperaldosteronismo existe, como fica provado pelos bons resultados obtidos com o uso de inibidores da aldosterona (espironolactona).

Hipersecreção de aldosterona tem sido observada em animais com insuficiência cardíaca congestiva mas não no homem onde sòmente se tem demonstrado excreção aumentada daquele esteroide. É possível que a esta excreção aumentada, encontrada nalguns doentes, corresponda uma hipersecreção.

Qual o papel que a aldosterona pode desempenhar na insuficiência cardíaca?

a) — Está bem esclarecida a relação dos mineralocorticoides com a reabsorção de sódio nos tubos distais, pois sabe-se que na insuficiência supra-renal existe aumento da excreção de sódio apesar do *deficit* que o organismo apresenta daquele elemento e que, quando se administra mineralocorticoides a seres humanos com doença de Addison ou a animais supra-renalectomizados, a excreção de sódio diminue.

b) — Sabe-se também que a administração de mineralocorticoides a seres humanos normais e a animais sãos, sòmente produz moderada retenção de sódio.

Conhecem-se doentes com tumores da supra-renal que eliminam grandes quantidades de aldosterona e não têm edemas.

A injecção de mineralocorticoides na artéria renal do cão normal não aumenta a reabsorção de sódio, mas a retenção manifesta-se se o animal tiver sido prèviamente supra-renalectomizado.

c) — Aldosterona injectada na artéria renal do cão com insuficiência cardíaca congestiva aumenta a reabsorção de sódio, igualando a resposta observada em animais supra-renalectomizados, e agravam-se os edemas.

d) — Quando a cães com insuficiência cardíaca congestiva se extirpam as supra-renais verifica-se aumento da excreção de sódio e água pelos rins, mas se a estes animais se administrarem mineralocorticoides em doses iguais ou um pouco inferiores às necessárias para substituir as glândulas extirpadas dum animal, observa-se diminuição de excreção de sódio e água e o aparecimento de edemas.

Destes factos pode-se concluir que os mineralocorticoides têm uma influência sobre a retenção de sódio muito mais marcada quando existe insuficiência supra-renal e na insuficiência cardíaca congestiva do que no homem ou no animal sãos.

Parece que na insuficiência cardíaca congestiva os tubos renais são mais sensíveis aos mineralocorticoides do que no indivíduo são e por

isso, quantidades normais de mineralocorticoides circulantes produzem uma maior reabsorção de sódio do que normalmente e essa reabsorção é ainda maior se existir hiperaldosteronismo, como se suspeita que na realidade há algumas vezes ou pelo menos nalgumas fases da evolução da insuficiência cardíaca.

Não se conhece porque razões os tubos renais se podem tornar mais sensíveis à aldosterona, mas admite-se que tenha alguma relação com as alterações circulatórias existentes no rim dos doentes com insuficiência cardíaca ou que possa existir uma substância humoral desconhecida que influencie dessa forma os tubos renais.

Há várias hipóteses que tentam explicar o aumento da aldosterona na insuficiência cardíaca congestiva:

1 — Pensam muitos autores que poderá ser uma resposta reflexa à baixa do débito cardíaco, donde resulta diminuição do volume de sangue circulante, pelo menos na parte arterial. Receptores de volume existentes em diversas localizações do sistema arterial, particularmente na carótida, conduziriam o estímulo à região mesencefálica do cérebro que produziria, directamente ou por intermédio da hipófise (ACTH), uma substância capaz de aumentar a secreção de aldosterona pela cápsula supra-renal.

2 — Trabalhos recentes mostraram que a secreção de aldosterona pode ser estimulada por extractos de rim, admitindo-se que o rim liberta uma hormona que aumenta a secreção de aldosterona.

Este facto levou a admitir que na insuficiência cardíaca pode estar aumentada a libertação desta hormona, que alguns autores têm pretendido assemelhar à renina, sendo possível que a sua produção exagerada esteja relacionada com a alterada circulação renal própria da insuficiência cardíaca.

B) — Hormona antidiurética (HAD)

Como sabem, as deslocações de sódio arrastam sempre uma certa quantidade de água e por isso, quando na insuficiência cardíaca o sódio é reabsorvido em grande quantidade igualmente se reabsorve grande porção de água, de forma a manter-se a iso-osmolaridade do plasma.

E assim, na maior parte dos doentes com insuficiência cardíaca de ligeiro grau não parece haver oligúria aquosa importante salvo a que resulta da reabsorção aumentada de sódio.

Verifica-se mesmo que a administração de água provoca uma resposta normal dos centros pituitário-hipotalâmicos à baixa da pressão osmótica do plasma, pela qual a HAD é reduzida e o excesso de água é excretado pelo rim.

Contudo, se a insuficiência cardíaca for mais marcada, observa-se que a retenção de água pode exceder a de sódio (natrémia baixa), tornando-se evidente uma perturbação do metabolismo da água.

Em tais doentes, a ingestão de quantidades aumentadas de água não aumenta a diurese ou o aumento é pequeno, os edemas acentuam-se e a concentração de sódio no sangue diminue.

Estes factos levam a crer que na insuficiência cardíaca congestiva, em certa altura da sua evolução, existe uma alteração do metabolismo da água, provàvelmente resultante dum aumento da secreção de HAD ou de qualquer substância anti-diurética semelhante àquela hormona

Na realidade têm-se verificado que o sangue e a urina de doentes com insuficiência cardíaca congestiva contêm largas quantidades de substância anti-diurética e que a administração prolongada de tanato de pitressina em óleo a doentes com insuficiência cardíaca congestiva produziu acentuação da oligúria e hiponatrémia.

Isto não quer dizer que a hormona antidiurética seja essencial para a formação de edemas, pois eles podem aparecer na diabetes insípida experimental desde que se desenvolvam condições para o seu aparecimento. No entanto, a hipersecreção de hormona antidiurética num doente com edemas por insuficiência cardíaca irá agravar esses edemas.

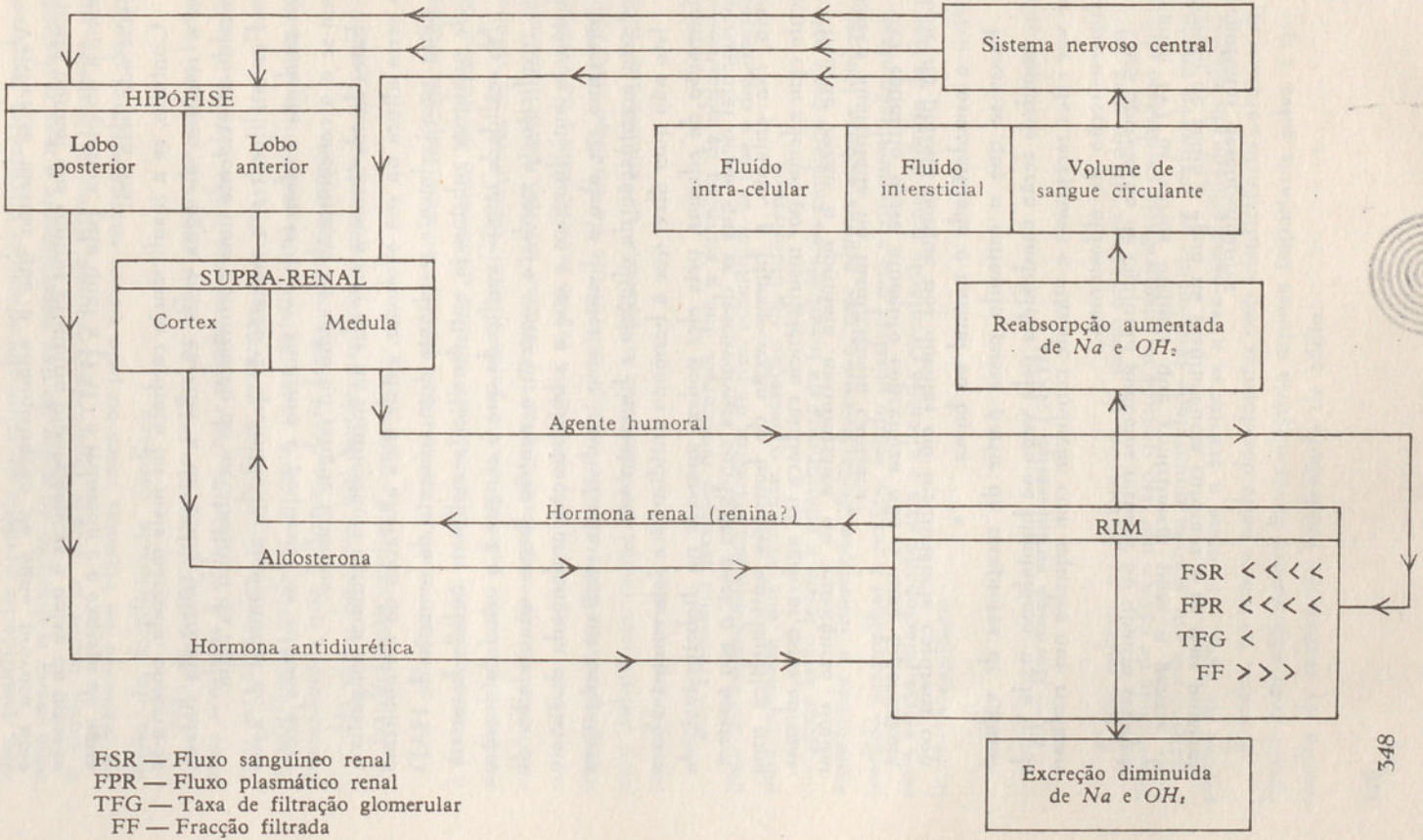
Porque razão a hormona antidiurética ou substância similar aparece aumentada na insuficiência cardíaca?

O estímulo desse aumento concerteza não é uma hiperosmolaridade do plasma porque nos doentes em insuficiência cardíaca congestiva a osmolaridade é normal ou baixa.

Pensa-se que o estímulo possa partir de receptores de volume, cujos impulsos serão conduzidos pelo vago ao hipotálamo, nada tende que ver estes receptores e vias de condução com aqueles que realizam a hipersecreção da aldosterona.

Para apreciação de conjunto podemos resumir no quadro seguinte (quadro IV) os vários factores que contribuem para a génese da retenção de sódio e água na insuficiência cardíaca e os seus possíveis mecanismos desencadeantes.

QUADRO IV — Relação entre os factores que controlam a excreção de sódio e água na insuficiência cardíaca adaptado de David Thompson



FSR — Fluxo sanguíneo renal
FPR — Fluxo plasmático renal
TFG — Taxa de filtração glomerular
FF — Fracção filtrada

COMPOSTO E IMPRESSO NA
TIP. L.ª HENRY GRIS, LDA.
AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B
LISBOA

8 750 EX. - JANEIRO DE 1964