

Universidade Federal do Acre - UFAC
Disciplina: Fisiologia II
Curso de Medicina

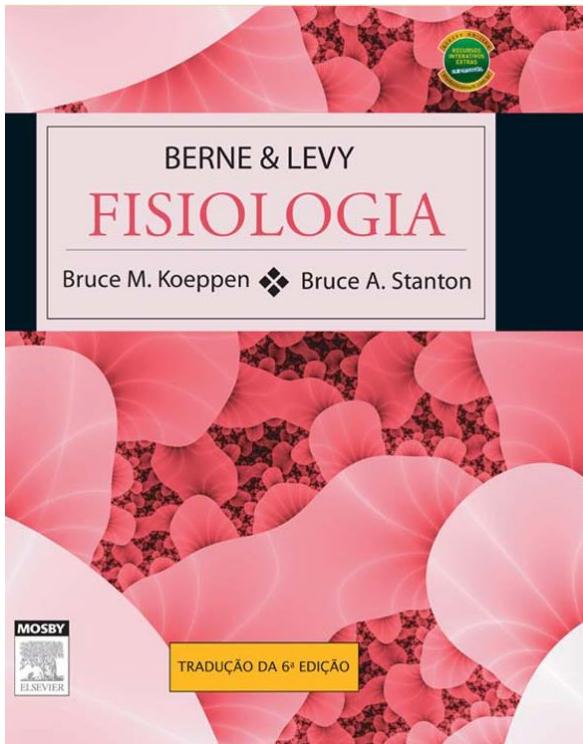
Fisiologia Renal



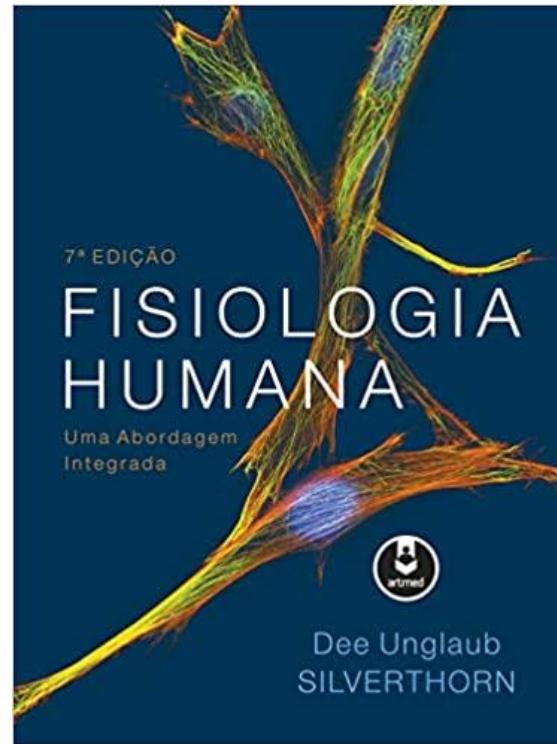
Prof. Dr. César Arruda Meschiari

Rio Branco – AC
Fevereiro/2024

Bibliografia



KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levy: Fisiologia.** Rio de Janeiro. 6^a ed. Elsevier, 2009.



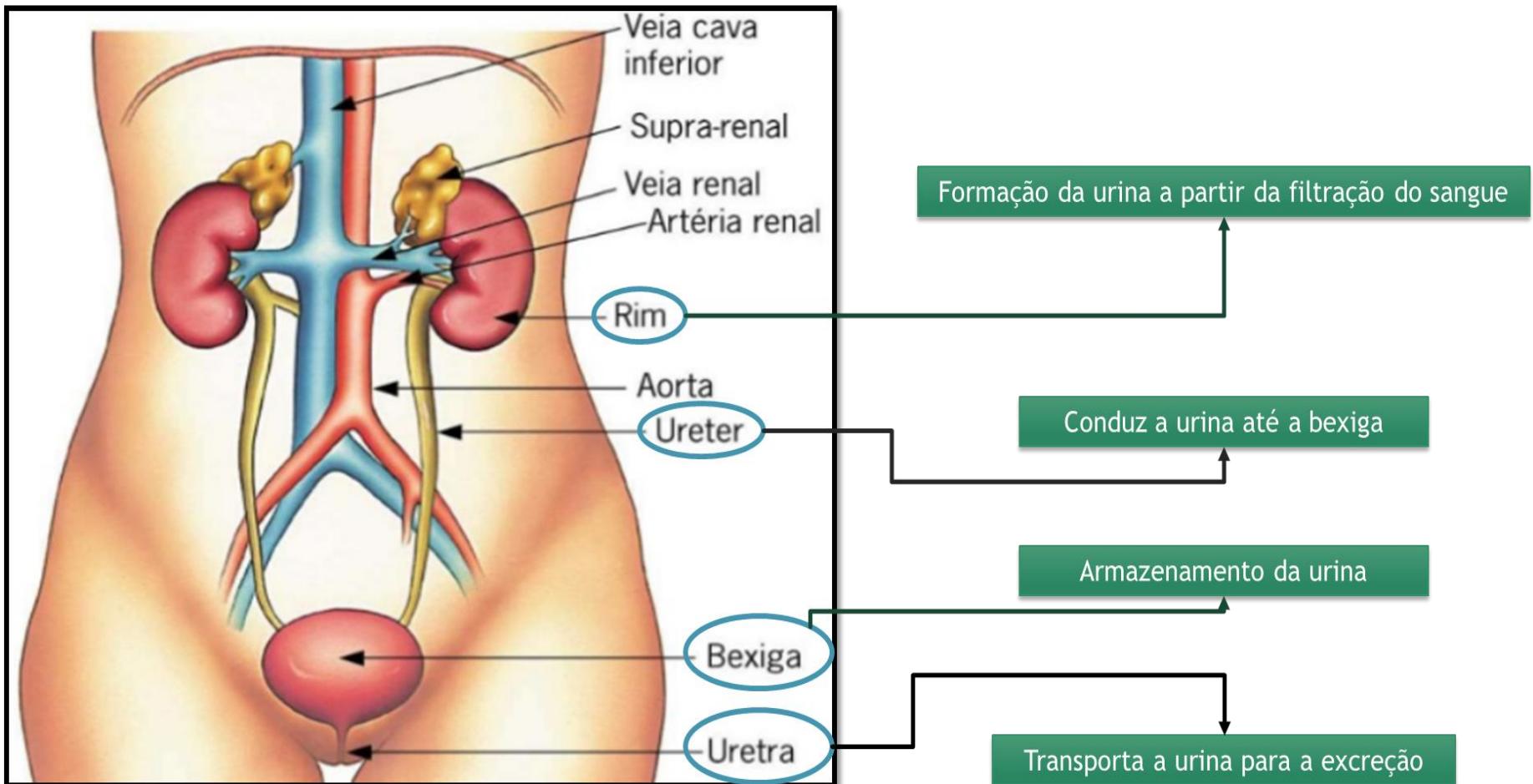
SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana.** Porto Alegre. 7^a ed. Artmed, 2017.

Sistema Urinário

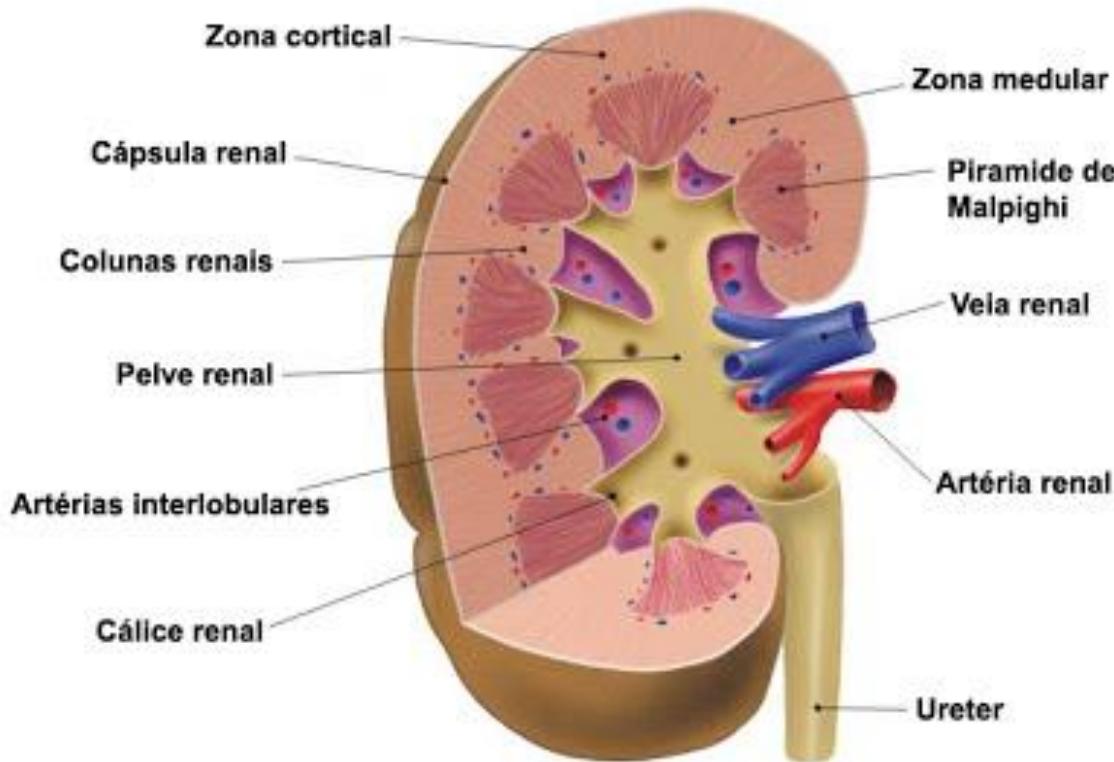
Funções do Sistema Urinário

- **Regulação dos níveis de íons no sangue:** principalmente sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-), cálcio (Ca^{2+}), e fosfato (HPO_4^{2-});
- **Regulação do volume e da pressão sanguíneos;**
- **Regulação do pH sanguíneo;**
- **Produção de hormônios:** renina, calcitriol e eritropoietina;
- **Excreção de metabólitos:** amônia, ureia, ácido úrico, bilirrubina, urobilinogênio, creatinina, etc.

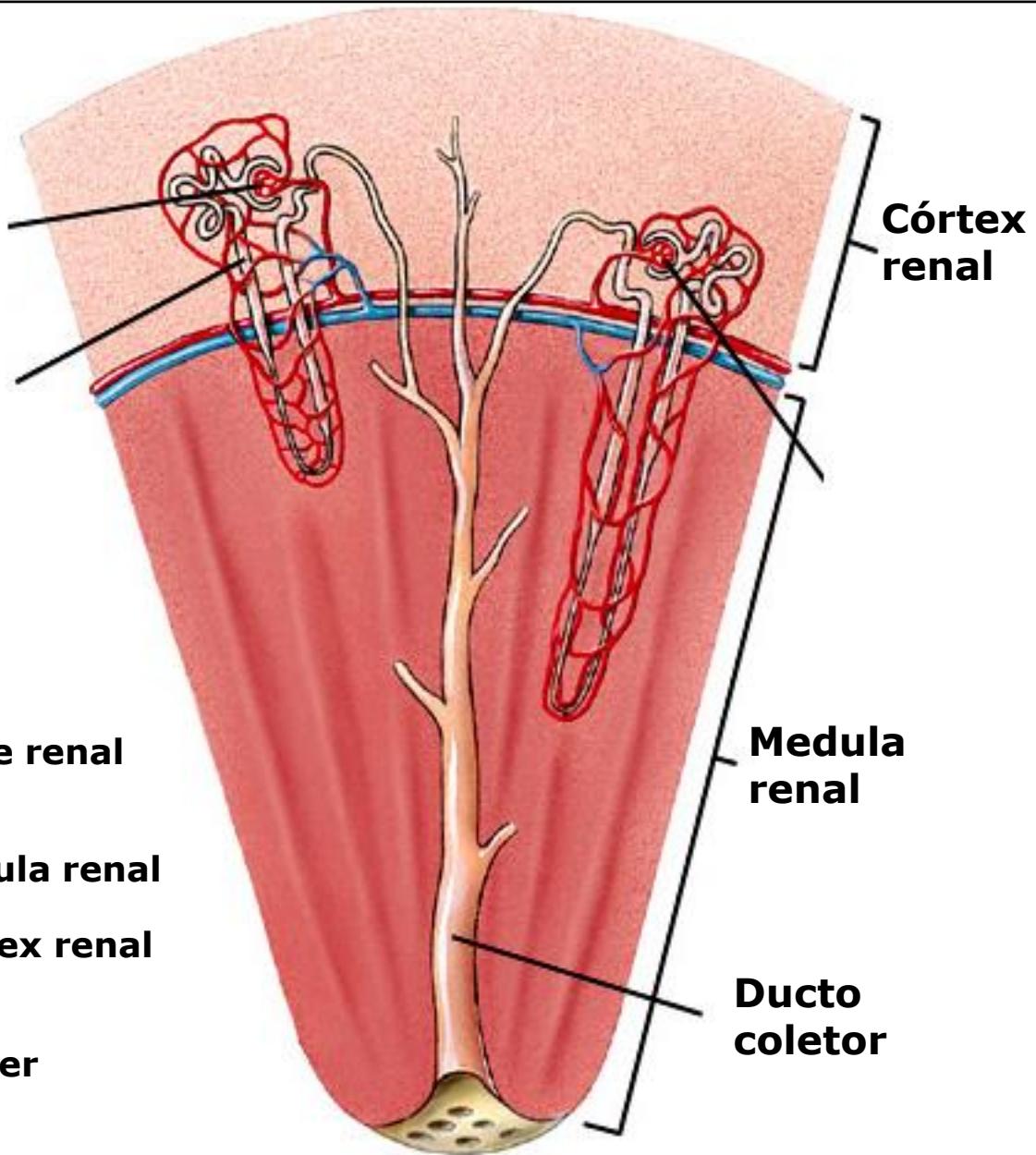
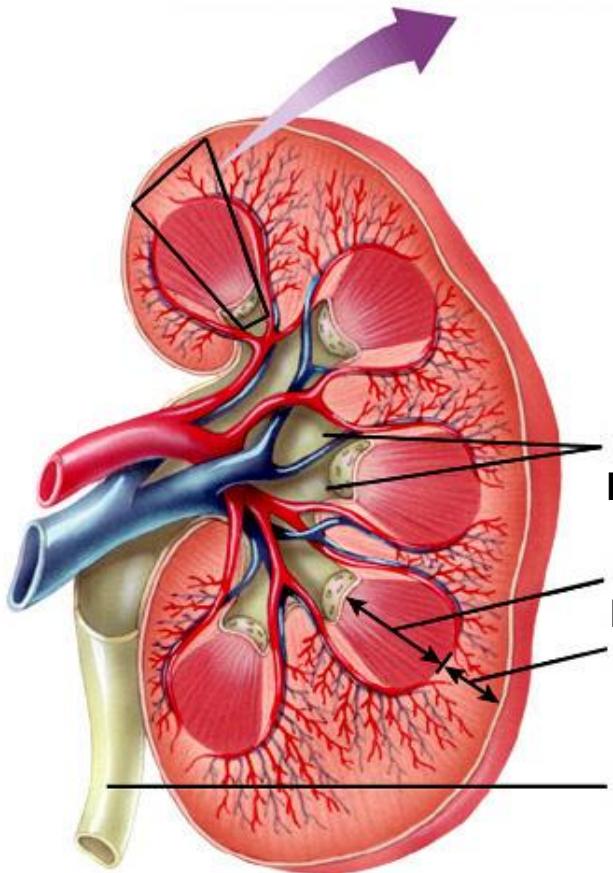
Sistema Urinário



Sistema Urinário

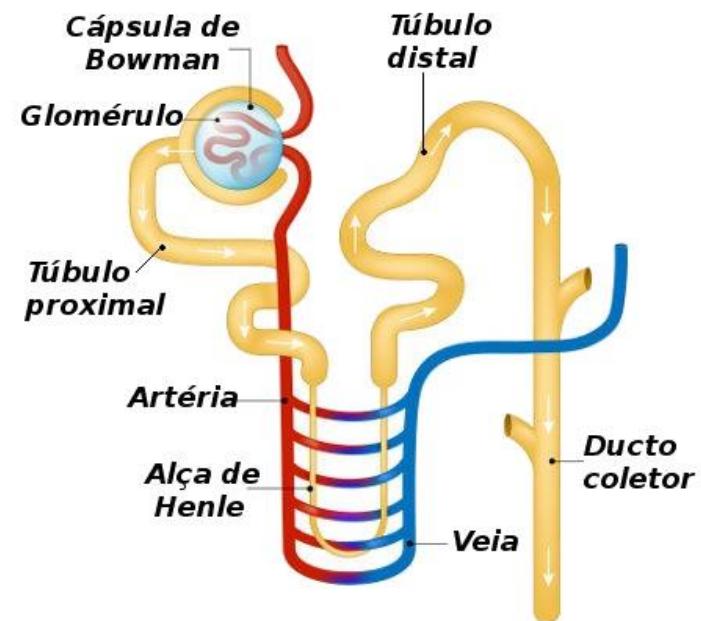


Néfron → Unidade Funcional



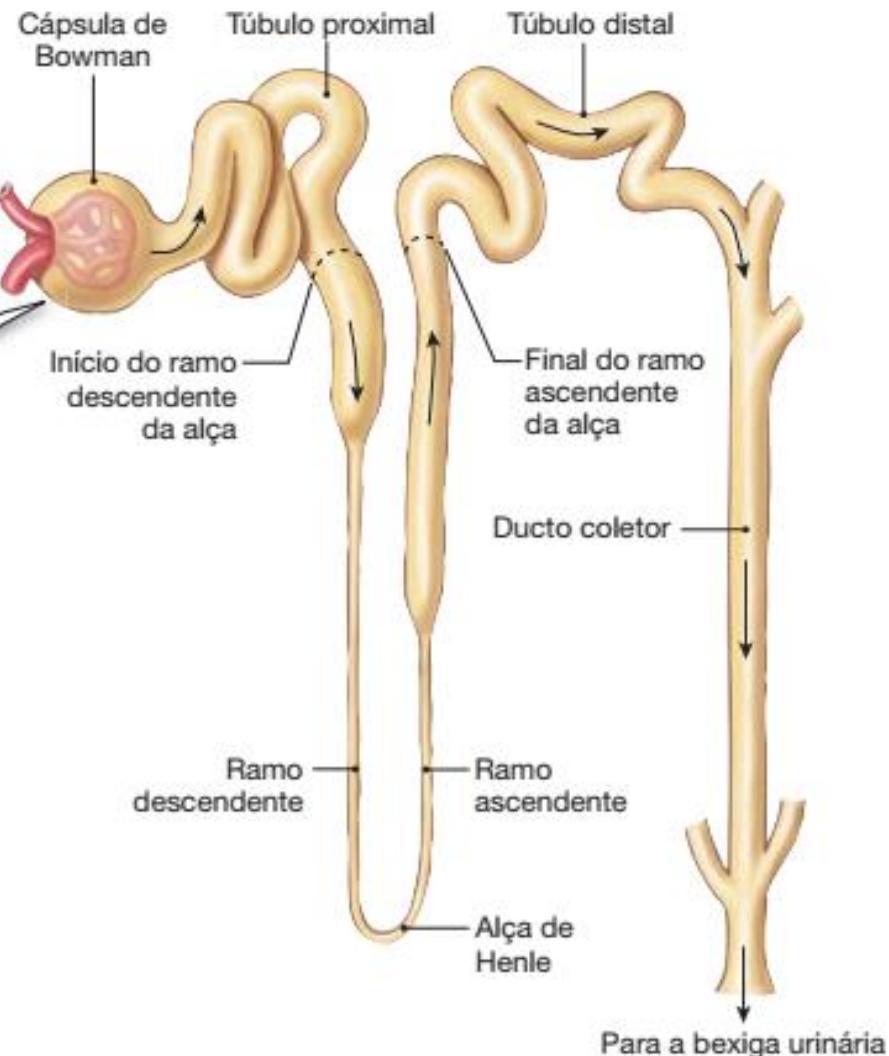
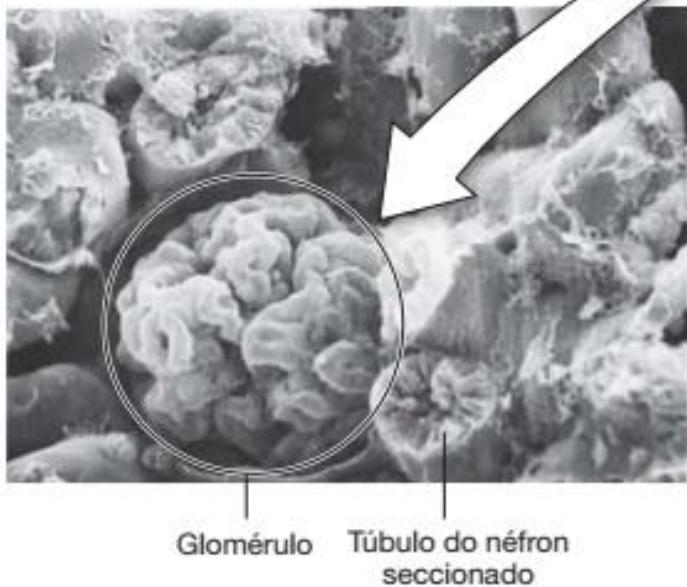
Néfron → Unidade Funcional

- A unidade funcional do rim é o néfron;
- Cada rim humano contém cerca de 1,2 milhão de néfrons, que são tubos ocos compostos por camada única de células;
- As partes que constituem o néfron são:
 - Corpúsculo renal (capilares glomerulares e pela cápsula de Bowman);
 - Túbulo contorcido proximal;
 - Alça de Henle;
 - Túbulo contorcido distal;
 - Ducto coletor.

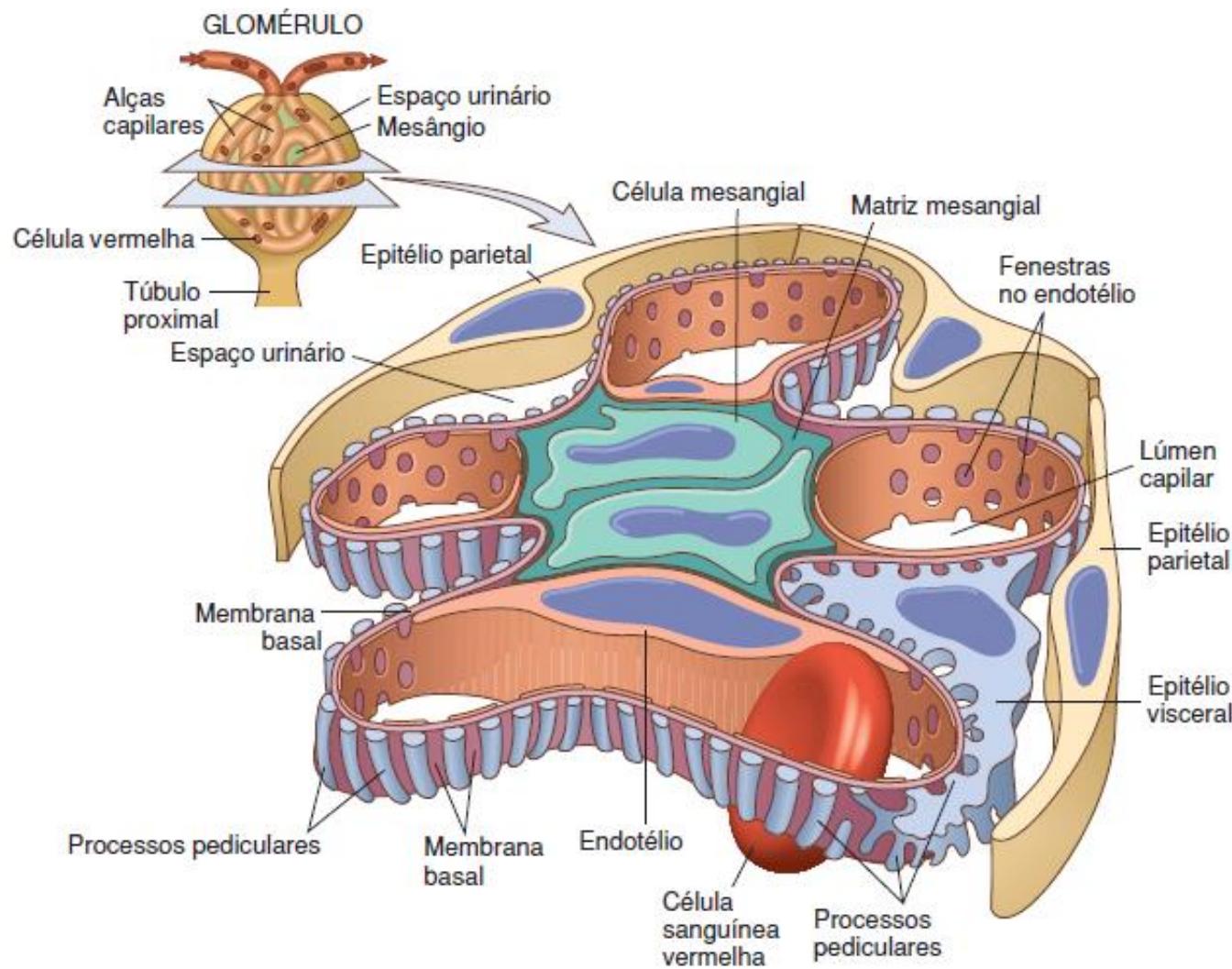


(i) Partes de um néfron. Nesta vista, o néfron aparece desdobrado, de modo que o fluxo vai da esquerda para a direita. Comparar com os néfrons em (f).

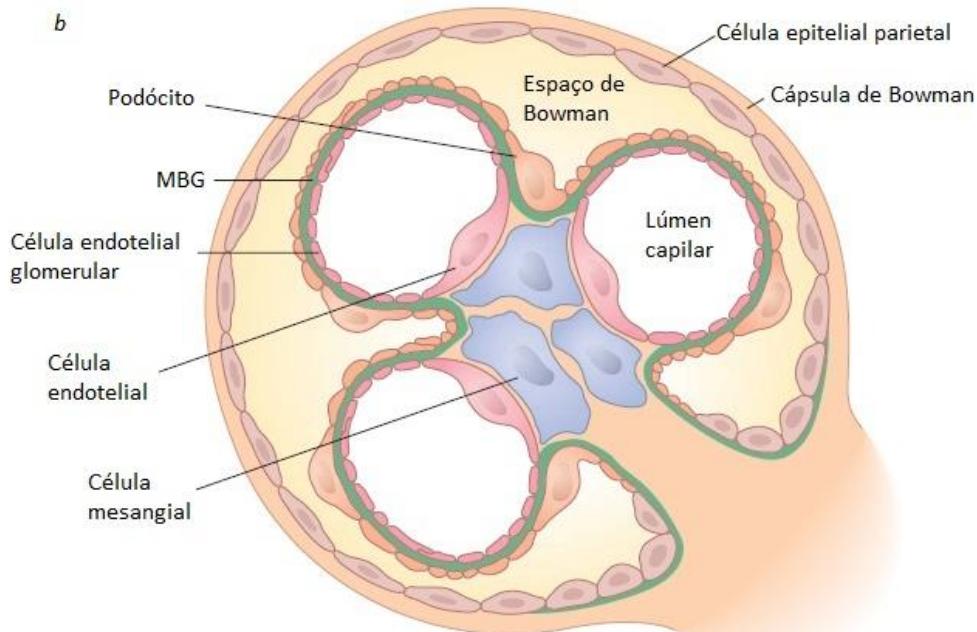
(j) Os capilares de um glomérulo formam um enovelado.



Ultraestrutura do Corpúsculo Renal



Ultraestrutura do Corpúsculo Renal

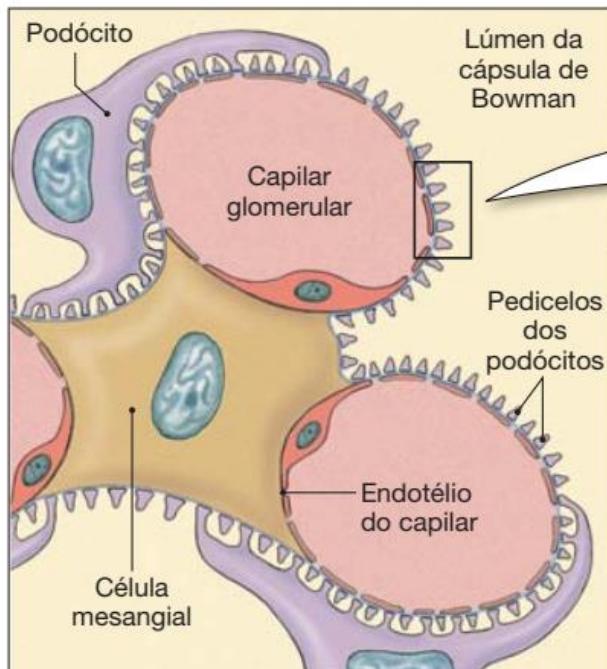


KOEPHEN. Berne & Levy: Fisiologia. 2009

- **Espaço de Bowman:** contém o ultrafiltrado plasmático dos capilares glomerulares;
- **Endotélio fenestrado:** permeável à água, a pequenos solutos (como Na^+ , ureia e glicose) e à maioria das proteínas, mas é impermeável a células e plaquetas, produzem NO, prostaglandinas e endotelina;
- **Podócitos:** fendas de filtração funcionam, principalmente, como filtro que seleciona as moléculas por seu tamanho, impedindo que as proteínas e macromoléculas atravessem;
- **Células mesangiais:** suporte, fagocitose, secretam a matriz extracelular, prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Propriedades de células musculares - contração - influenciam a taxa de filtração glomerular.

Ultraestrutura do Corpúsculo Renal

(c) Pedicelos dos podócitos ao redor de cada capilar, deixando fendas pelas quais a filtração ocorre. As células mesangiais entre os capilares se contraem para alterar o fluxo sanguíneo.



(d) O endotélio do capilar glomerular, a lâmina basal e o epitélio da cápsula de Bowman criam uma barreira de filtração de três camadas. As substâncias filtradas passam através dos poros endoteliais e das fendas de filtração.

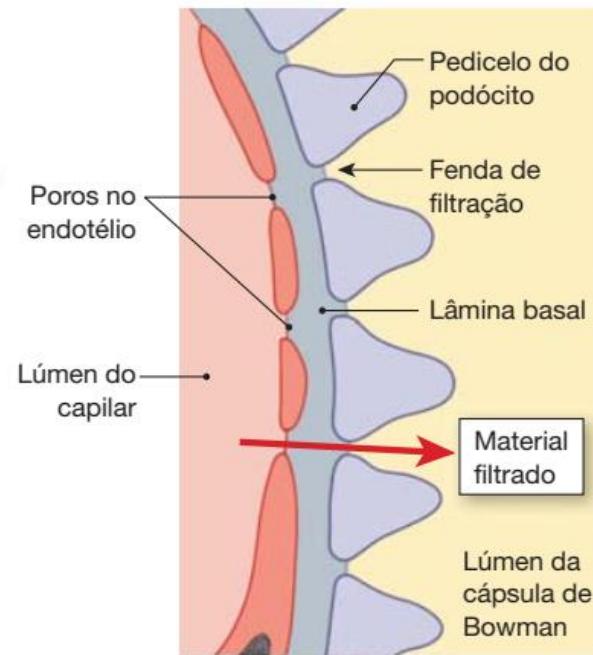
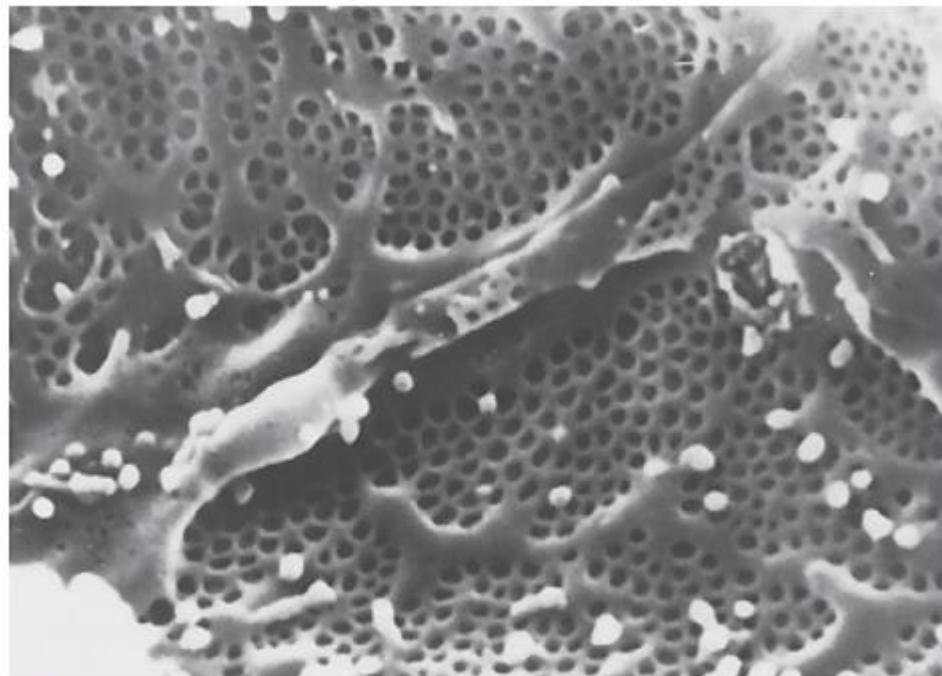


FIGURA 19.5 O corpúsculo renal.

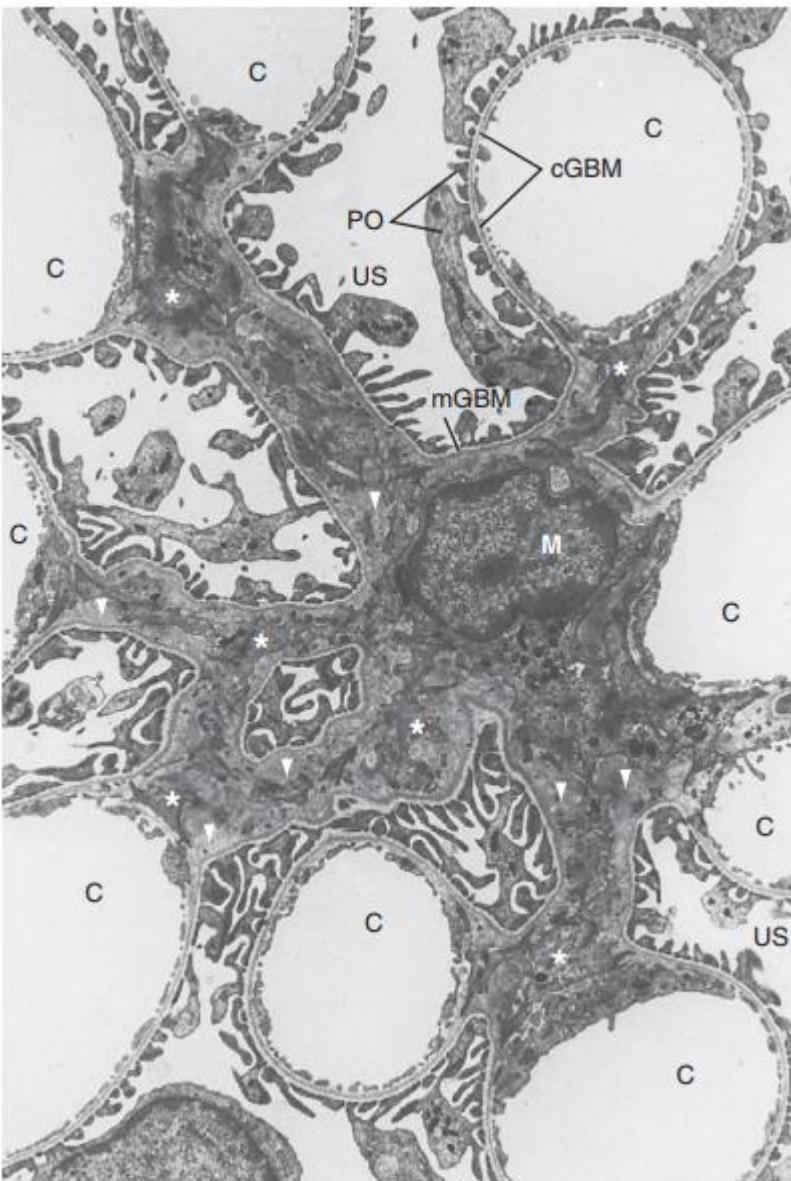
Corpúsculo Renal: podócitos



B

● **Figura 32-8.** **A**, Microscopia eletrônica de varredura mostrando a superfície externa dos capilares glomerulares. Esta é a imagem que se veria de dentro do espaço de Bowman. Os processos (P) dos podócitos partem do corpo celular (CB) em direção aos capilares, onde terminam por se dividir nos processos podais. A interdigitação dos processos podais cria as fendas de filtração. **B**, Microscopia eletrônica de varredura da superfície interna (lado sanguíneo) de um capilar glomerular. Esta é a imagem que se veria de dentro do lúmen capilar. As fenestrações das células endoteliais são vistas como pequenos poros de 700-Å. (De Kriz W, Kaissling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)

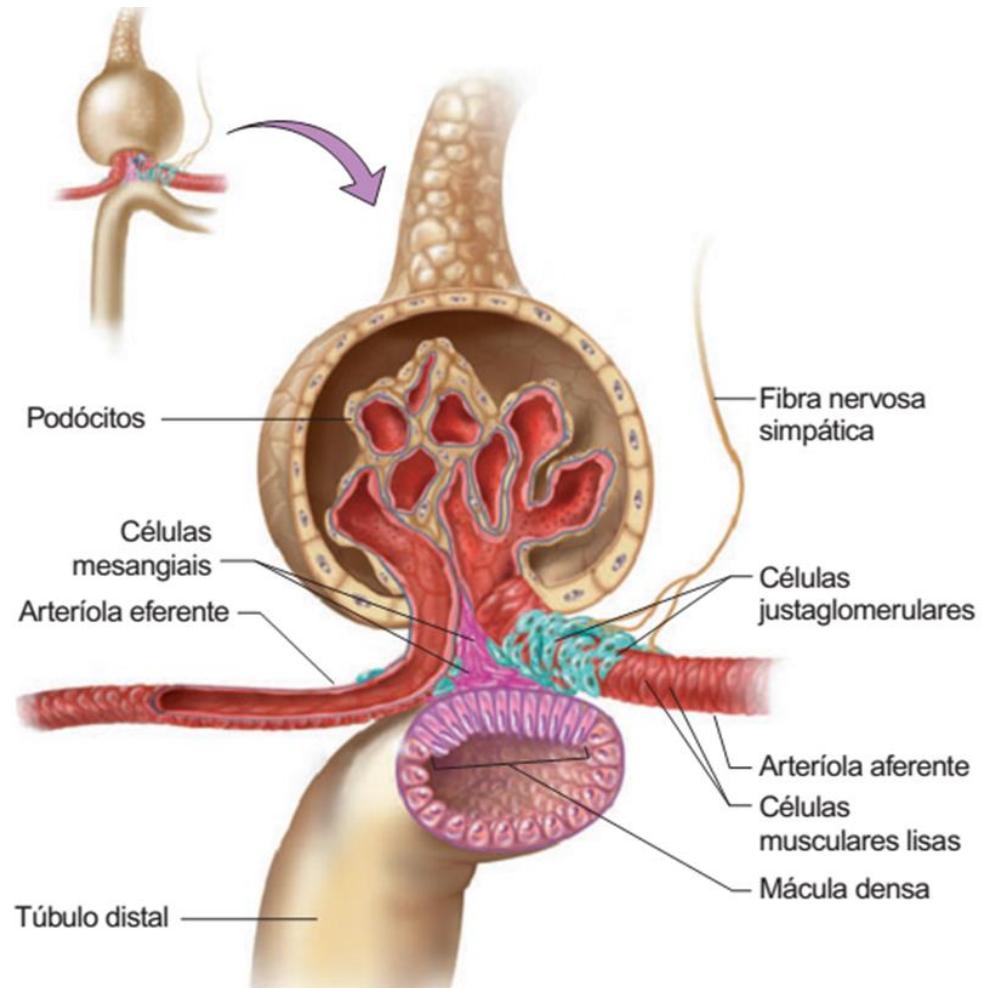
Corpúsculo Renal: células mesangiais



● **Figura 32-9.** Microscopia eletrônica do mesângio, a área entre os capilares glomerulares contendo as células mesangiais. C, capilares glomerulares; cGBM, membrana basal do capilar glomerular, cercada pelos processos podais dos podócitos (PO) e pelas células endoteliais; M, célula mesangial gerando diversos processos, alguns marcados com asteriscos; mGBM, membrana basal glomerular mesangial cercada pelos processos podais dos podócitos e pelas células mesangiais; US, espaço urinário. Observe a extensa matriz extracelular cercada por células mesangiais (triângulos) ($4.100\times$). (De Kriz W, Kaisling B. In Seldin DW, Giebisch G [eds]: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd ed. New York, Raven, 1992.)

Aparelho justaglomerular

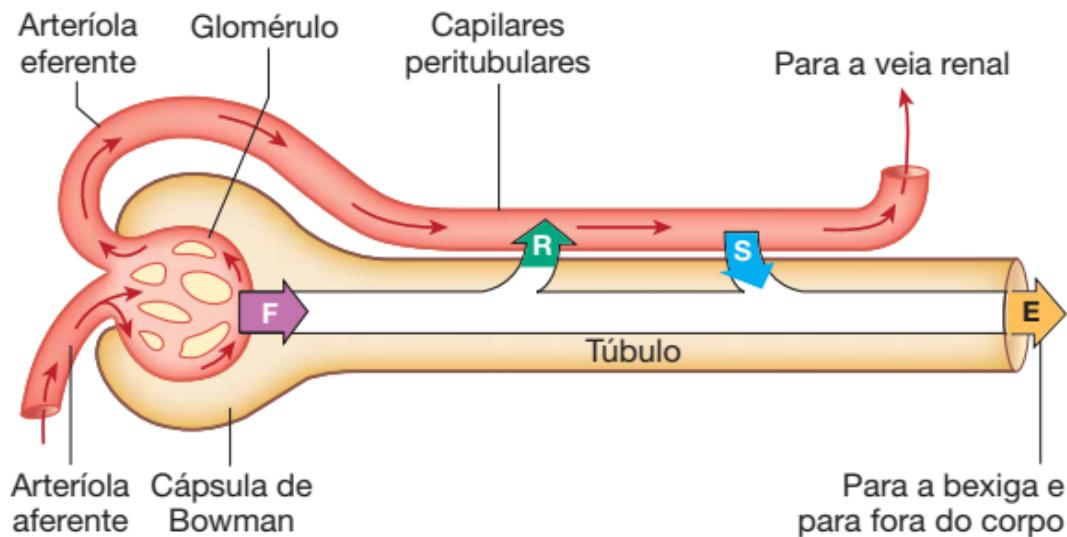
- a) **Mácula densa:** segmento do túbulo contorcido distal sensível as concentrações de Na^+ - controla reabsorção de Na^+ por meio das células mesangiais extraglomerulares e células justaglomerulares;
- b) **Células mesangiais extraglomerulares:** circundam as arteríolas aferentes e eferentes, proporcionam suporte estrutural para esses capilares, secretam a matriz extracelular, exibem atividade fagocítica e **contrátil**;
- c) **Células justaglomerulares (granulares ou G):** produção de renina.



Filtração glomerular

Quanto sangue entra pelas artérias renais a cada minuto?

Cerca de 1200 mL/min



Filtrado glomerular

- 125 ml/min (nos dois rins);
- O que corresponde a cerca de 180 L/dia.
- Cerca de 178,5 a 179 L são reabsorvidos pelos túbulos;
- Urina: 1,0 a 1,5 L/dia.

$$\text{Quantidade filtrada} - \text{Quantidade reabsorvida} + \text{Quantidade secretada} = \text{Quantidade excretada de soluto}$$

F **R** **S** **E**

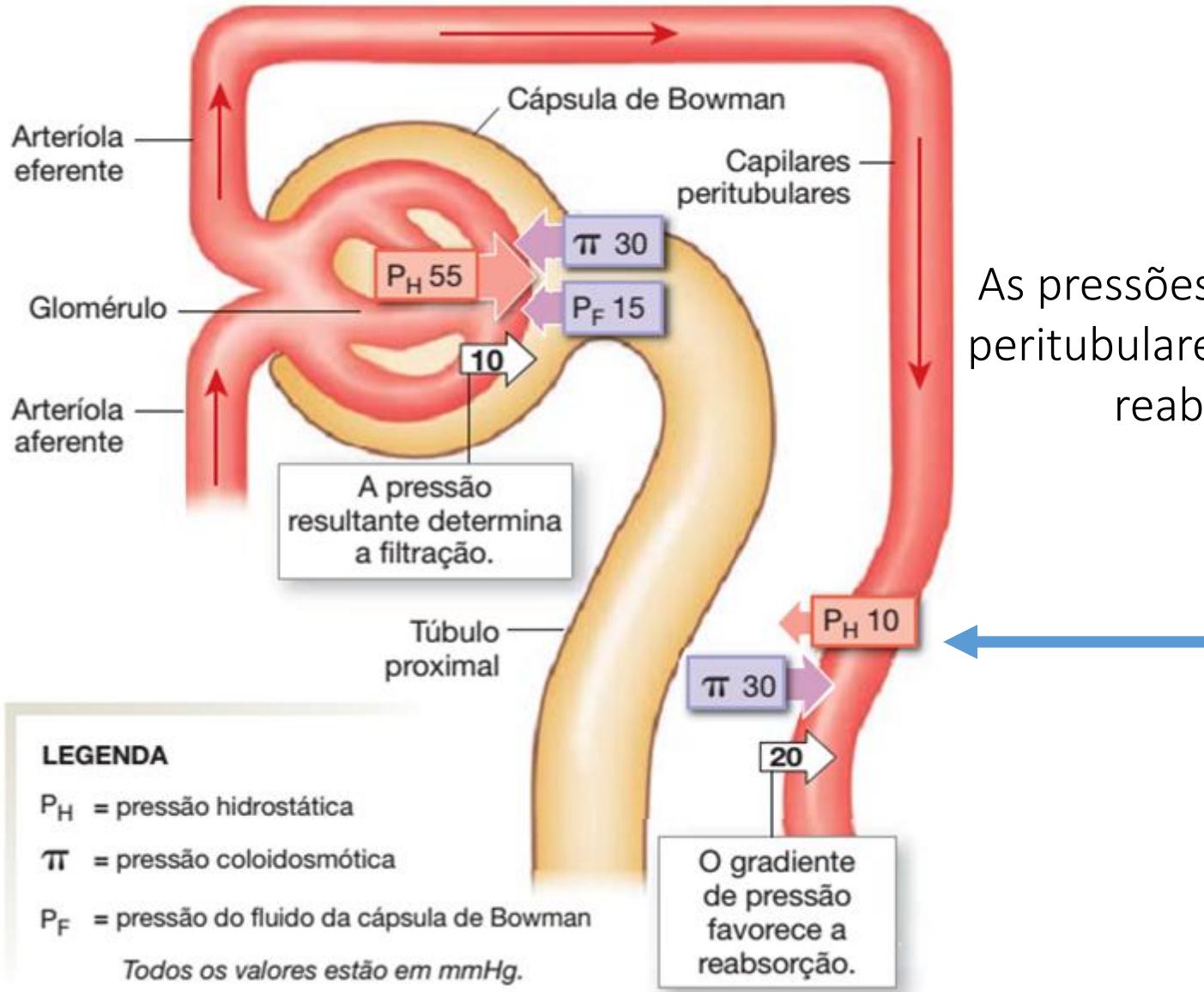
Filtração glomerular

- **Filtração Glomerular:** só não proteínas e células (contém 0,03% de proteínas, *plasma possui cerca de 7%)
- **Reabsorção Tubular:** retorno da água filtrada e solutos para corrente sanguínea.
- **Solutos reabsorvidos:** glicose, aminoácidos, ureia e íons: sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-), cálcio (Ca^{2+}), e fosfato (HPO_4^{2-});
- **Secreção Tubular:** do sangue ou células tubulares para o líquido tubular: H^+ , K^+ .

Filtração glomerular

- A pressão no glomérulo é muito elevada cerca de 60 mmHg. Enquanto uma pressão hidrostática baixa nos capilares peritubulares (10 mmHg) permite rápida reabsorção.
- Devido a essa pressão elevada, ocorre uma passagem contínua de líquido para a cápsula de Bowman.

Filtração glomerular



As pressões nos capilares peritubulares favorecem a reabsorção.

Porque existe uma alta filtração já que existe reabsorção?

Ter uma alta filtração é importante pois as substâncias indesejáveis são pouco absorvidas e então são eliminadas rapidamente do corpo.

Taxa de filtração – 180 L por dia, já o volume plasmático é de 3 L, este pode ser filtrado em média 60 vezes dia.

Controle da Osmolaridade e do Volume dos Fluidos Corporais

● **Tabela 34-1. Vias Normais de Ganho e Perda de Água em Adultos na Temperatura Ambiente (23°C)**

Rota	mL/Dia
Ingestão de Água	
Fluido*	1.200
No alimento	1.000
Produzido metabolicamente do alimento	300
TOTAL	2.500
Excreção de Água	
Insensível	700
Suor	100
Fezes	200
Urina	1.500
TOTAL	2.500

*A ingestão de fluido varia muito por razões sociais e culturais.

● **Tabela 34-2. Efeito da Temperatura Ambiente e do Exercício sobre a Perda e a Ingestão de Água em Adultos (mL/dia)**

	Temperatura Normal	Tempo Quente*	Exercício Intenso Prolongado*
Perda de Água			
Perda Insensível			
Pele	350	350	350
Pulmões	350	250	650
Suor	100	1.400	5.000
Fezes	200	200	200
Urina*	1.500	1.200	500
Perda Total	2.500	3.400	6.700
Ingestão de Água para Manter o Balanço de Água			
	2.500	3.400	6.700

*No calor e durante o exercício intenso prolongado, o balanço de água é mantido pela ingestão aumentada de água. A excreção diminuída de água apenas pelos rins é insuficiente para manter o balanço de água.

Concentrações de eletrólitos

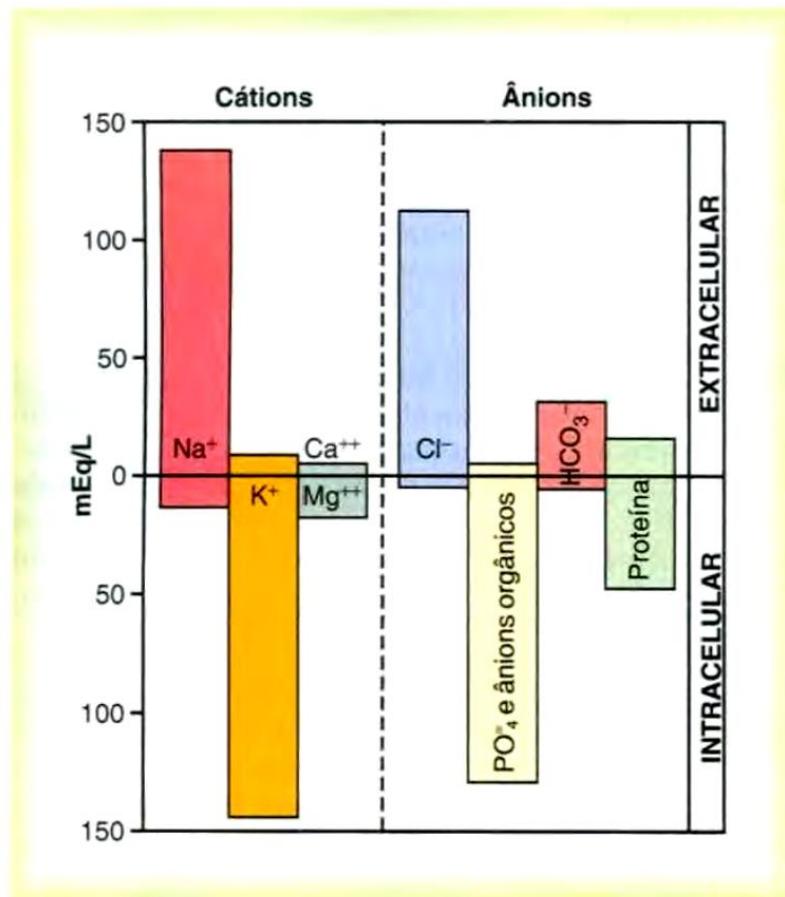


Figura 25-2

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

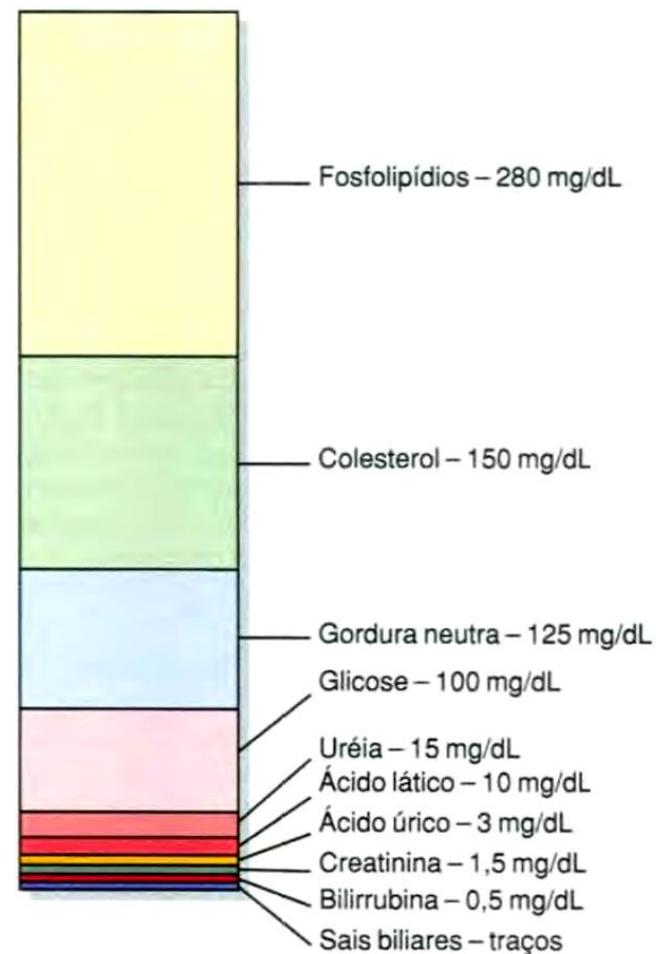


Figura 25-3

Não-eletrolitos do plasma.

Composição da Urina

● Tabela 33-2. Composição da Urina

Substância	Concentração
Na ⁺	50-130 mEq/L
K ⁺	20-70 mEq/L
Amônio (NH ₄ ⁺)	30-50 mEq/L
Ca ⁺⁺	5-12 mEq/L
Mg ⁺⁺	2-18 mEq/L
CL ⁻	50-130 mEq/L
Fosfato inorgânico (P _i)	20-40 mEq/L
Ureia	200-400 mM
Creatinina	6-20 mM
pH	5,0-7,0
Osmolalidade	500-800 mOsm/kg H ₂ O
Glicose	0
Aminoácidos	0
Proteínas	0
Sangue	0
Cetonas	0
Leucócitos	0
Bilirrubina	0

A composição e o volume da urina podem variar muito no estado saudável. Esses valores representam as faixas médias. A excreção de água varia entre 0,5 a 1,5 L/dia.

Dados de Valtin HV: Renal Physiology, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1983.

Volume urinário

Faixa etária

Recém-nascido(1 a 2 dias)

Crianças (3 a 10 dias)

(10 a 60 dias)

(60 dias a 1 ano)

(1 a 3 anos)

(3 a 5 anos)

(5 a 8 anos)

(8 a 14 anos)

Adultos

Idosos

mL

30 - 60

100 - 300

250 - 450

400 - 500

500 - 600

600 - 700

650 - 1000

800 - 1400

600 - 2000

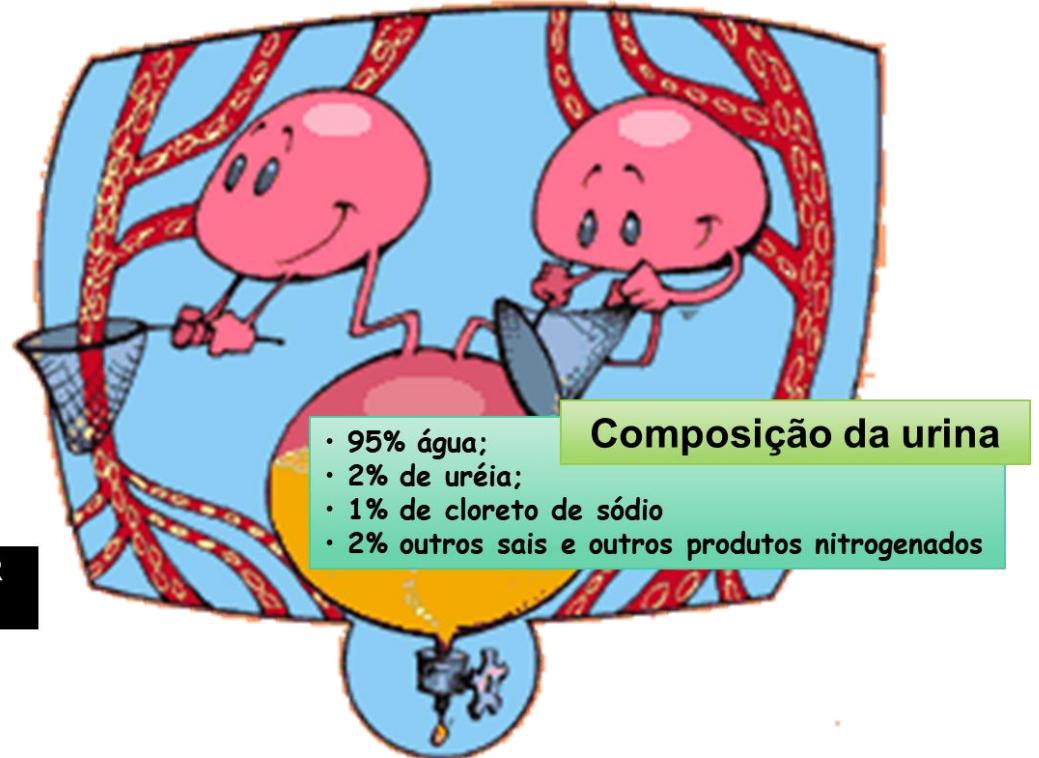
250 - 2400

Composição da Urina

POLIÚRIA: AUMENTO ANORMAL DE URINA =
SUPERIOR A 2500 mL/24 h

OLIGÚRIA: REDUÇÃO NO VOLUME DE URINA = INFERIOR
A 500 mL/24 h OU 500 mL/m²/24

ANÚRIA: COMPLETA SUPRESSÃO DA FORMAÇÃO DE URINA, OU INFERIOR A
100 mL/24 h DURANTE 2 A 3 DIAS CONSECUTIVOS, APESAR DA
ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS.



Fluxo renal

Os rins usam 2 vezes mais oxigênio que o cérebro, mas também recebe 7 vezes mais fluxo sanguíneo, o que excede essa necessidade;

O uso do O_2 está relacionado a reabsorção ativa de sódio nos túbulos, assim o uso do O_2 está relacionado a reabsorção de sódio e a TFG.

O que influênci a Taxa de Filtração
Glomerular (TFG)?

Taxa de Filtração Glomerular

- Pressões hidrostáticas nas arteríola aferente e eferente e espaço glomerular;
- Pressão coloidosmótica (oncótica) nas arteríola aferente e eferente e espaço glomerular;

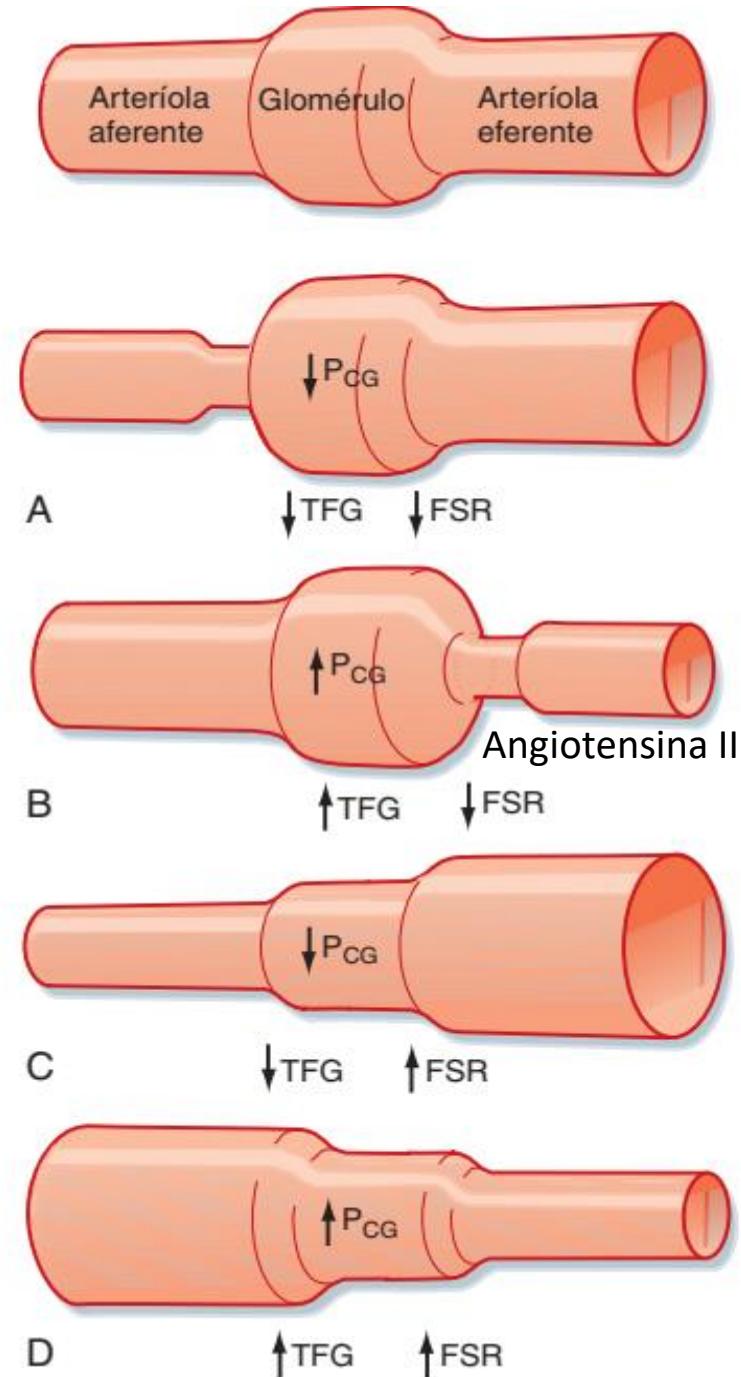
Fração de filtração glomerular

Feedback vasoconstritor sobre as arteríolas aferentes e eferentes:

- **Figura 32-21.** Relação entre alterações seletivas na resistência da arteríola aferente ou da arteríola eferente sobre a IFG e o FSR. A constrição da arteríola aferente ou da eferente aumenta a resistência, e, conforme a Equação 32-11 ($Q = \Delta P/R$), aumento da resistência (R) diminui o fluxo (Q) (i. e., o FSR). A dilatação da arteríola aferente ou da eferente aumenta o fluxo (i. e., o FSR). A constrição da arteríola aferente (**A**) diminui a P_{CG} , pois fração menor da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, reduzindo, assim, a IFG. Por sua vez, a constrição da arteríola eferente (**B**) eleva a P_{CG} , aumentando, dessa forma, a IFG. A dilatação da arteríola eferente (**C**) diminui a P_{CG} e, portanto, a IFG. A dilatação da arteríola aferente (**D**) aumenta a P_{CG} , pois uma maior fração da pressão arterial é transmitida ao glomérulo, aumentando assim a IFG. (Modificada de Berne RM, Levy MN, Nigro M: Basic & Clinical Physiology, 2nd ed. New York, 2004, McGraw-Hill.)

TFG = Intensidade de Filtração Glomerular

FSR = Fluxo Sanguíneo Renal



Filtração Glomerular

● **Tabela 32-1. Principais Hormônios que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular e o Fluxo Sanguíneo Renal**

	Estímulo	Efeito sobre a IFG	Efeito sobre o FSR
Vasoconstritores			
Nervos simpáticos	↓ VLEC	↓	↓
Angiotensina II	↓ VLEC	↓	↓
Endotelina	↑ Estiramento, A-II, bradicinina, epinefrina, ↓ VLEC	↓	↓
Vasodilatadores			
Prostaglandinas (PGE ₁ , PGE ₂ , PGI ₂)	↓ VLEC, ↑ estresse de cisalhamento, A-II	Não muda/↑	↑
Óxido nítrico (NO)	↑ Estresse de cisalhamento, acetilcolina, histamina, bradicinina, ATP	↑	↑
Bradicinina	↑ Prostaglandinas, ↓ ECA	↑	↑
Peptídeos natriuréticos (PNA, PNE)	↑ VLEC	↑	Não muda

A-II, angiotensina II; VLEC, volume do líquido extracelular.

IFG = Intensidade de Filtração Glomerular

FSR = Fluxo Sanguíneo Renal

Função do aparelho justalomerular na filtração glomerular

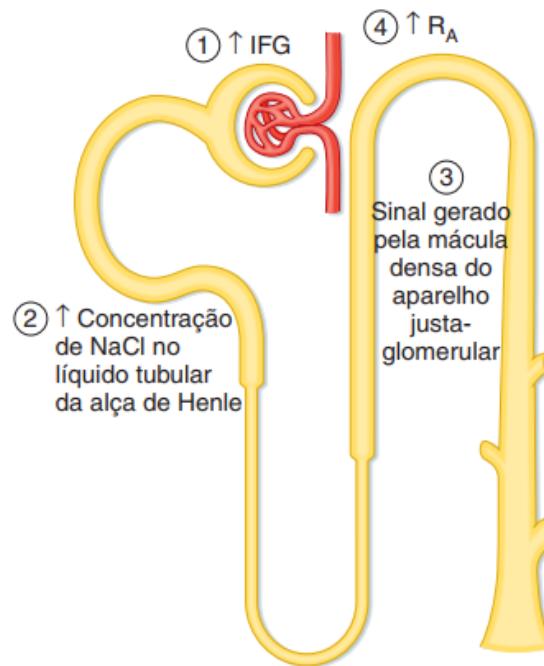


Figura 32-19. Retroalimentação tubuloglomerular. Aumento da IFG (1) aumenta a [NaCl] no líquido tubular da alça de Henle (2). O aumento da [NaCl] é detectado pela mácula densa e convertido em sinal (3) que eleva a resistência da arteriola aferente (R_A) (4), o que diminui a IFG. (Modificado de Cogan MG: Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991.)

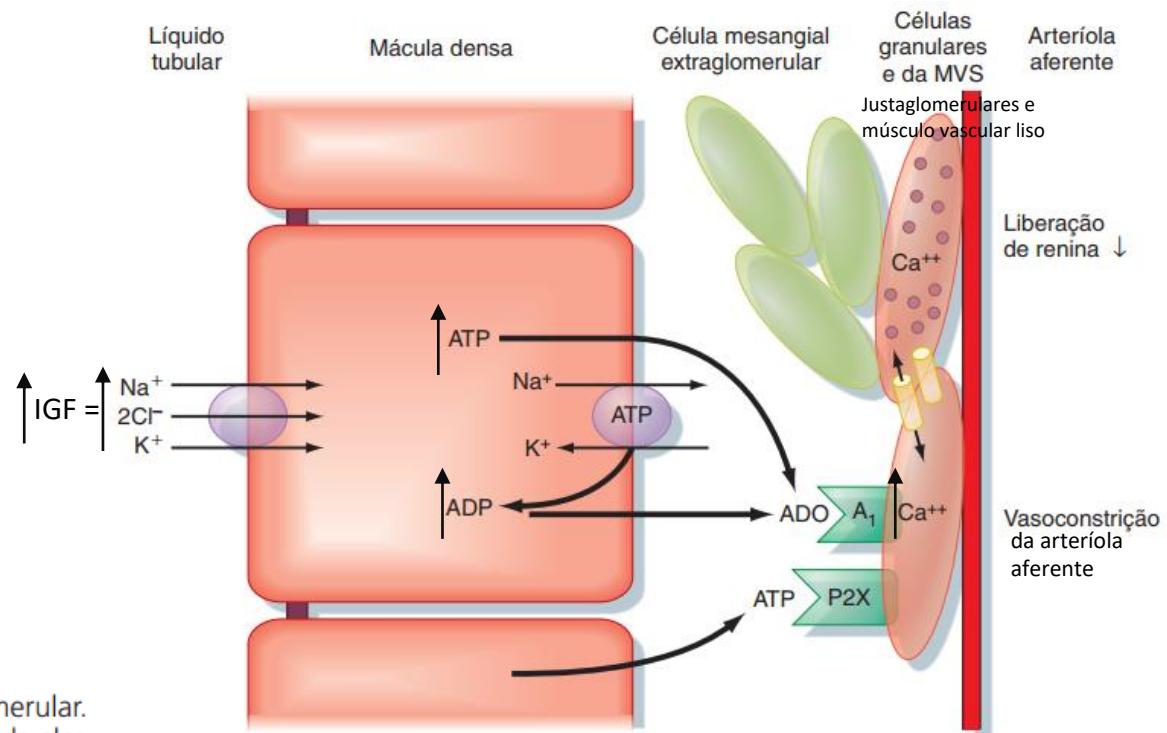
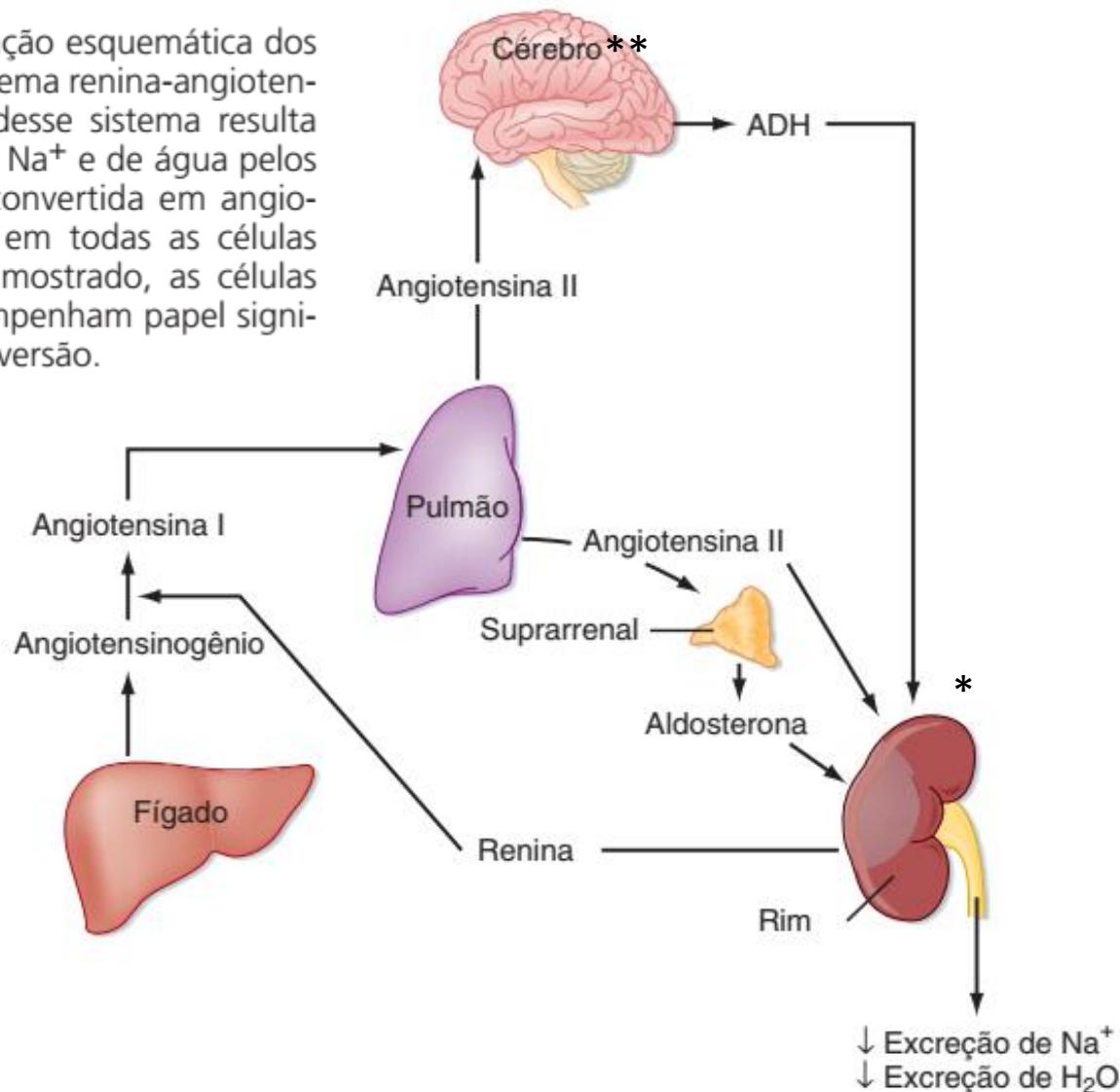


Figura 32-20. Mecanismo celular pelo qual aumento no fornecimento de NaCl para a mácula densa causa a vasoconstrição da arteriola aferente do mesmo néfron (i. e., feedback tubuloglomerular). Aumento da IFG eleva a [NaCl] do líquido tubular da mácula densa. Isso, por sua vez, aumenta a absorção de NaCl pela membrana celular apical das células da mácula densa, por meio do importador $1\text{Na}^+ \cdot 1\text{K}^+ \cdot 2\text{Cl}^-$ (NKCC2), o que leva à elevação da [ATP] e da [adenosina] (ADO). O ATP se liga a receptores P2X e a adenosina se liga a receptores de adenosina A, na membrana plasmática das células musculares lisas, que cercam a arteriola aferente; essas duas ligações provocam o aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular. O aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ induz uma vasoconstrição da arteriola aferente, retornando assim a IFG ao nível normal. Observe que o ATP e a adenosina também inibem a liberação de renina, pelas células granulares da arteriola aferente. Isso, também, resulta de aumento da $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular, devido ao acoplamento elétrico das células granulares às da musculatura lisa vascular (MLV). Quando a IFG diminui, a [NaCl] do líquido tubular cai, assim como a absorção de NaCl pelas células da mácula densa. Isso, por sua vez, diminui a liberação de ATP e adenosina, o que reduz a $[\text{Ca}^{++}]$ intracelular e, portanto, aumenta a IFG e estimula a liberação de renina pelas células granulares. Além disso, a menor entrada de NaCl nas células da mácula densa estimula a produção de PGE₂, o que também estimula a secreção de renina pelas células granulares. Como discutido em detalhes nos Capítulos 4 e 6, a renina aumenta a concentração plasmática de angiotensina II, hormônio que estimula a retenção de NaCl e água pelos rins. (Modificado de Persson AEG et al: Acta Physiol Scand 181:471, 2004.)

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

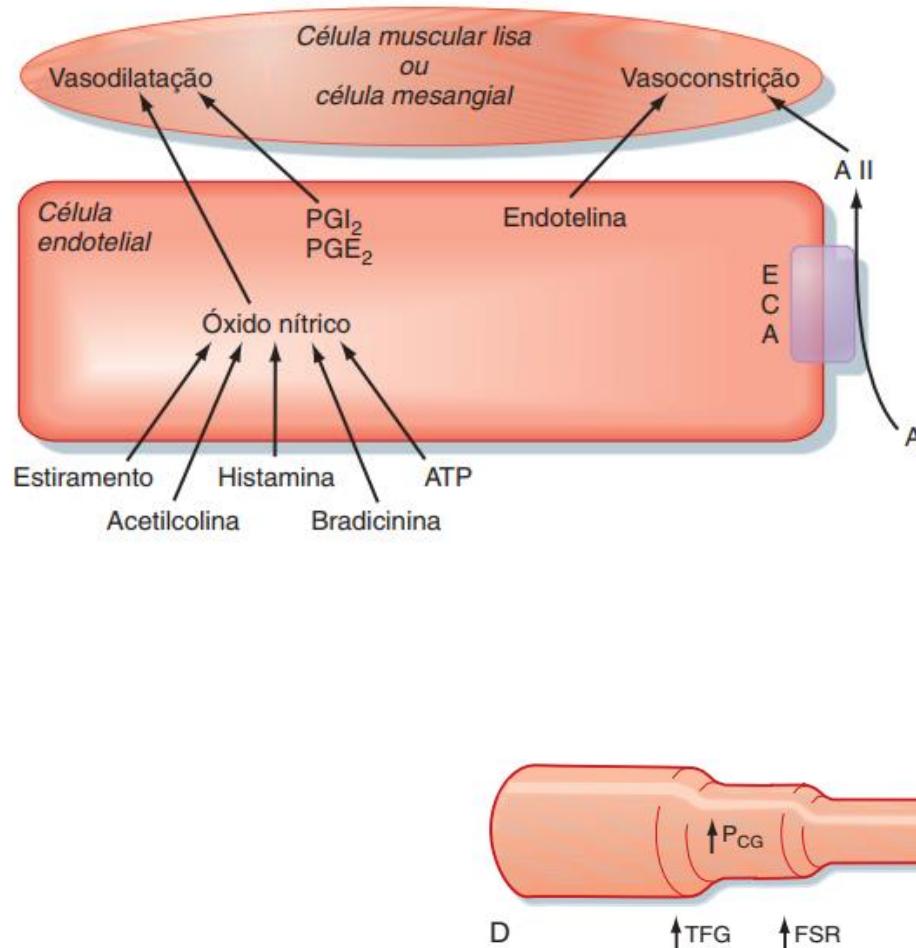
● **Figura 34-6.** Representação esquemática dos componentes essenciais do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A ativação desse sistema resulta em diminuição da excreção de Na^+ e de água pelos rins. Nota: Angiotensina I é convertida em angiotensina II pela ECA presente em todas as células endoteliais vasculares. Como mostrado, as células endoteliais nos pulmões desempenham papel significativo nesse processo de conversão.



*Aumenta a atividade do trocador Na^+/H^+ na primeira metade do túbulo contorcido proximal; Constricção da arteriola eferente;

**Aumenta ativação do SN simpático.

Função do aparelho justalomerular na filtração glomerular



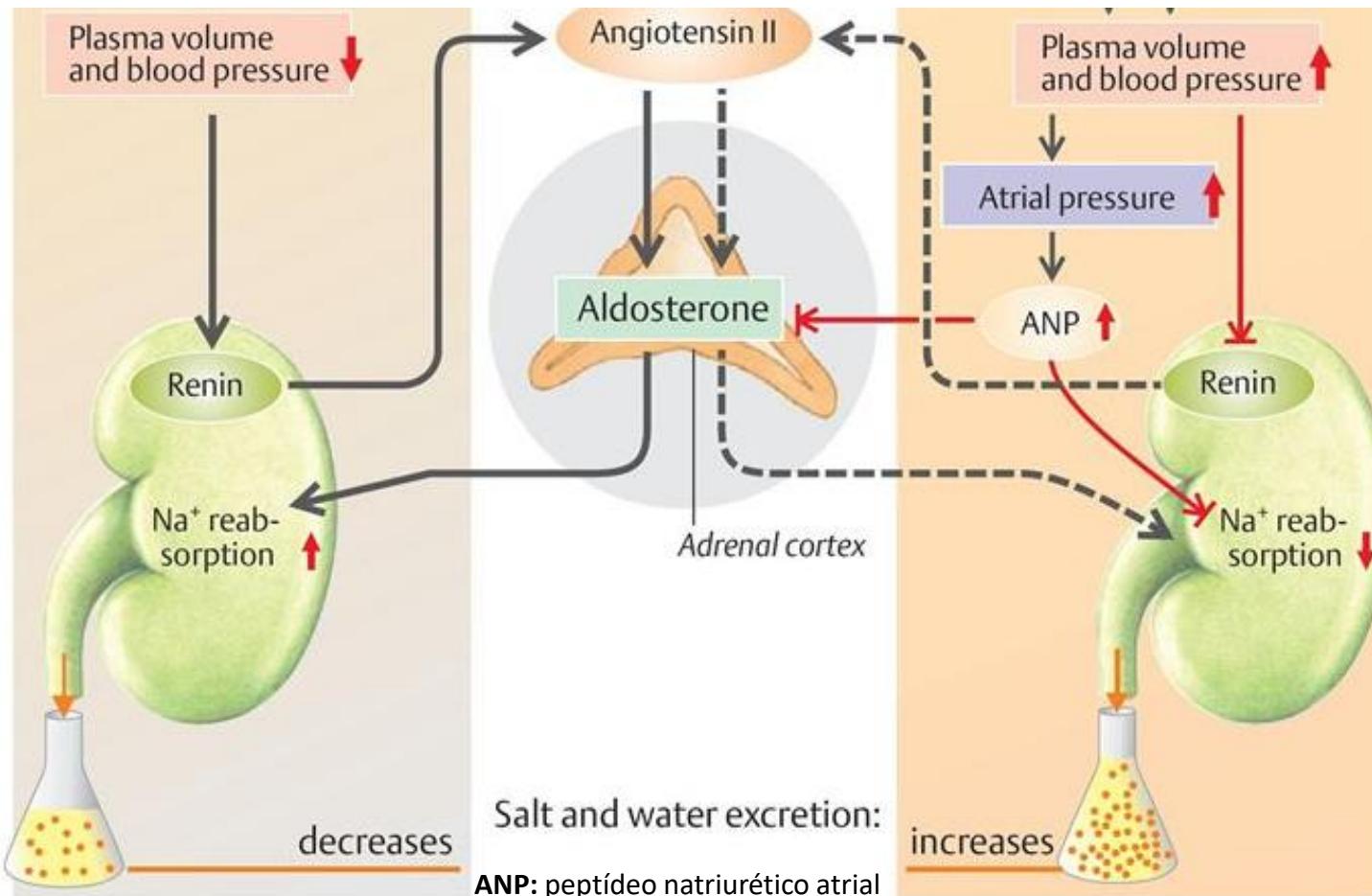
● **Figura 32-23.** Exemplos de interações das células endoteliais com a musculatura lisa e com as células mesangiais. ECA, enzima conversora de angiotensina; AI, angiotensina I; All, angiotensina II. (Modificado de Navar LG et al: Physiol Rev 76:425, 1996.)

NA CLÍNICA

Pessoas com **diabetes melito** e **hipertensão** apresentam produção anormal de NO. A produção renal excessiva de NO, no diabetes, pode ser responsável pela hiperfiltração glomerular (*i. e.*, aumento da IFG) e por lesões aos glomérulos, problemas característicos dessa doença. Os níveis elevados de NO aumentam a pressão capilar glomerular, devido à queda da resistência da arteriola aferente. Acredita-se que a hiperfiltração resultante cause lesões glomerulares. A resposta normal ao aumento da ingestão dietética de sal inclui o estímulo da produção renal de NO, que resulta em aumento da pressão arterial. Porém, em algumas pessoas, a produção de NO pode não aumentar adequadamente, em resposta à elevação da ingestão de sal, o que resulta num aumento da pressão arterial.

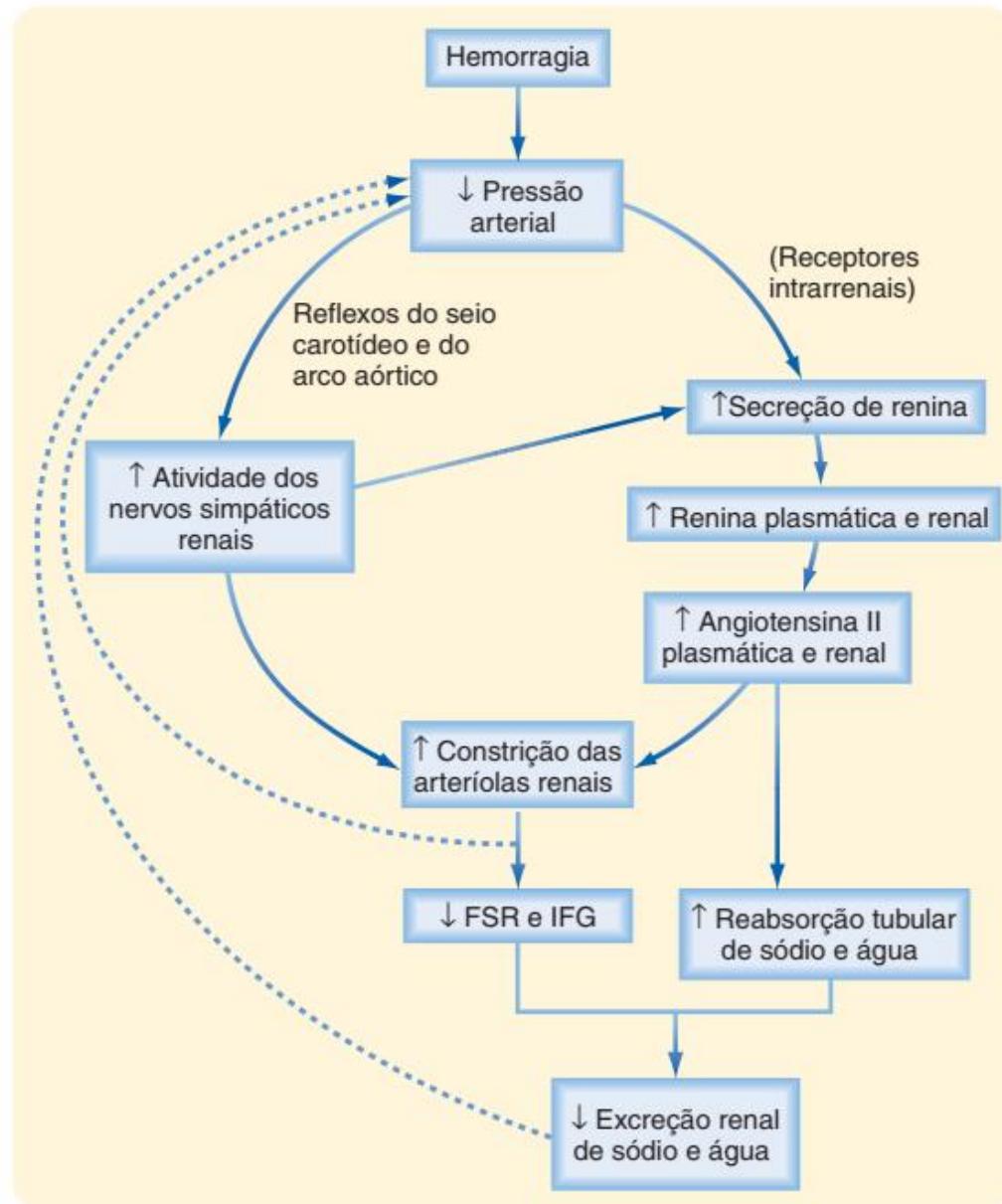
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Reabsorção de Na^+



"Despopulos, Color Atlas of Physiology" Silbernagel, 2003

● **Figura 32-22.** Via pela qual a hemorragia ativa a atividade nervosa simpática nos rins, estimulando a produção de angiotensina II. (Modificado de Vander AJ: Renal Physiology, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1980.)



Mecanismos de reabsorção, secreção e excreção

Reabsorção ocorrer:

- Por espaços juncionais entre as células (paracelular)

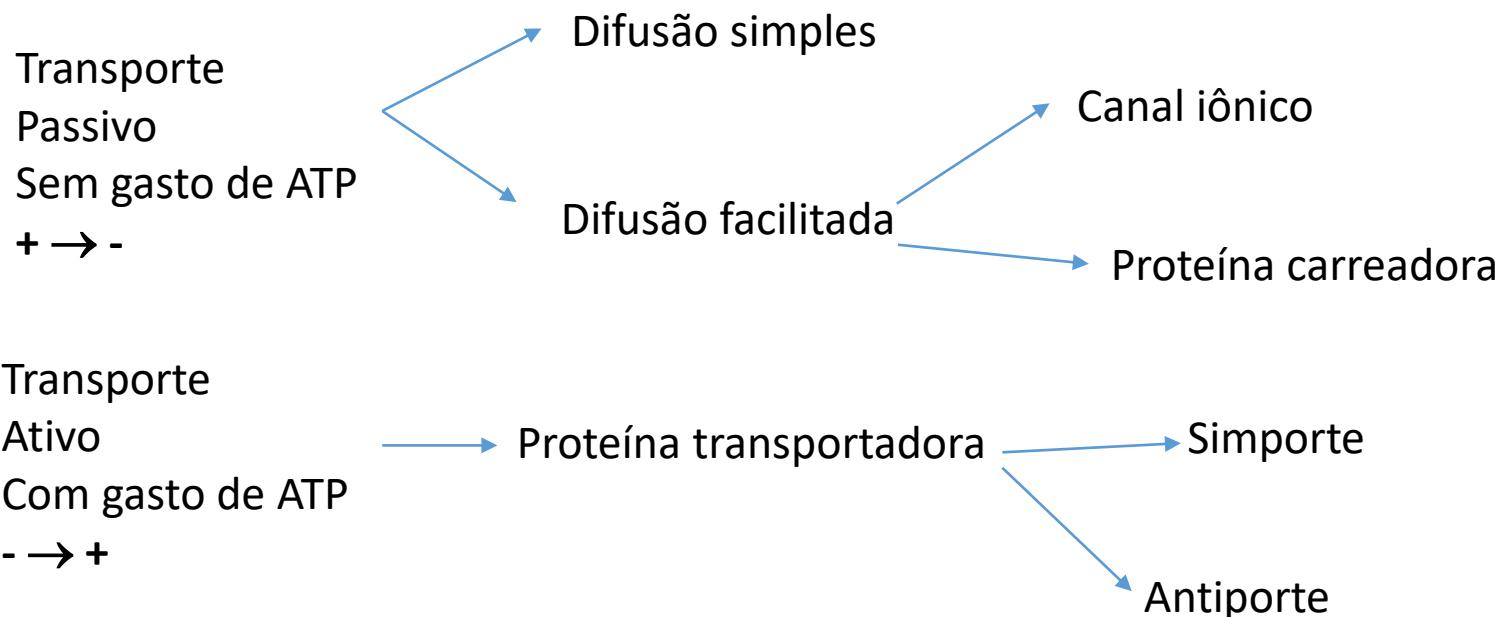
Ou

- Membrana celular (transcelular):

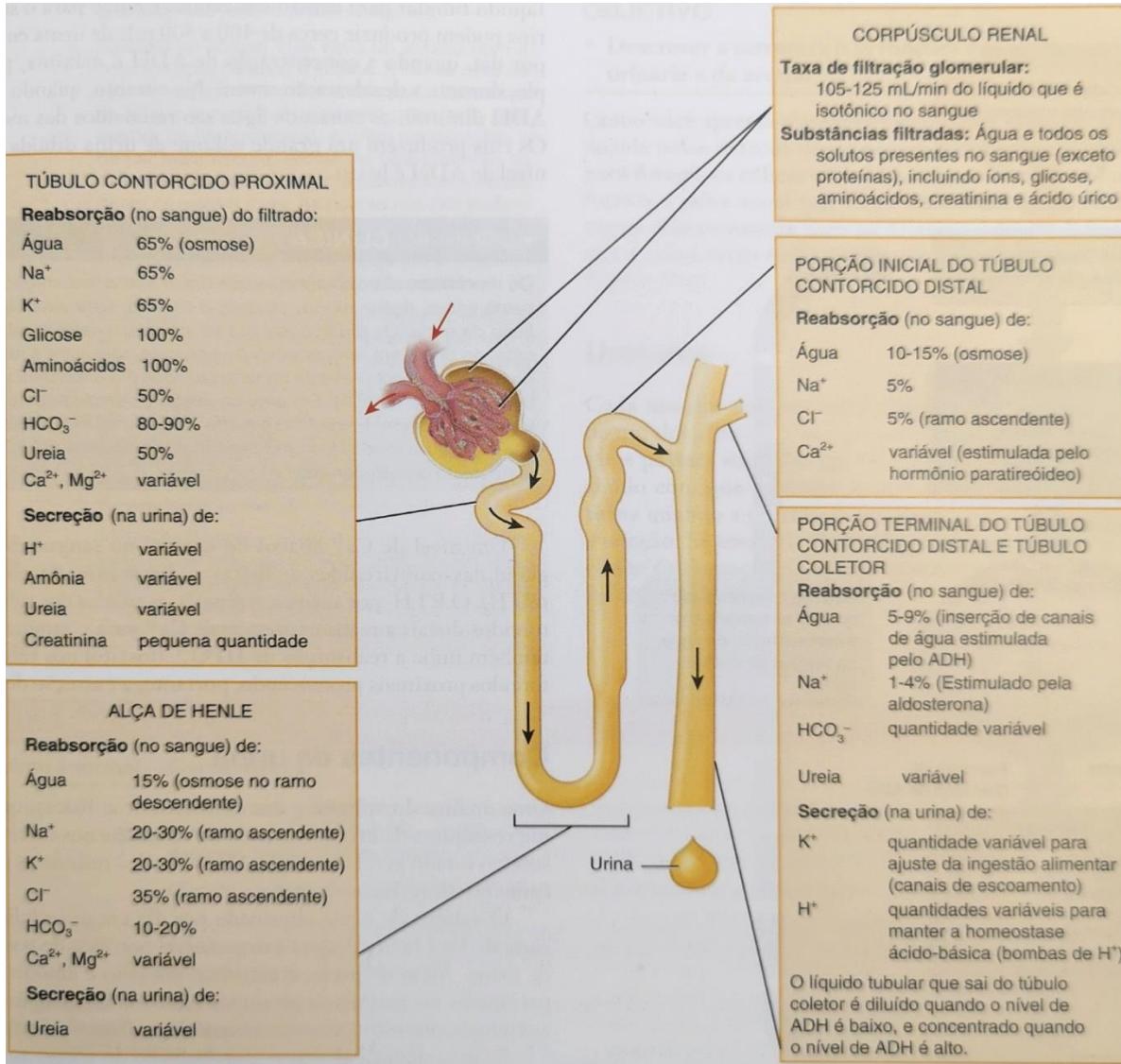
Membrana plasmática da célula epitelial do tubular → citoplasma da célula tubular → líquido intersticial renal → capilares peritubulares → sangue.

Mecanismos de reabsorção, secreção e excreção – transporte passivo e ativo

- Transporte por através da membrana plasmática, que é uma membrana semipermeável;
- Osmose: difusão de solvente;
- Transporte de solutos:

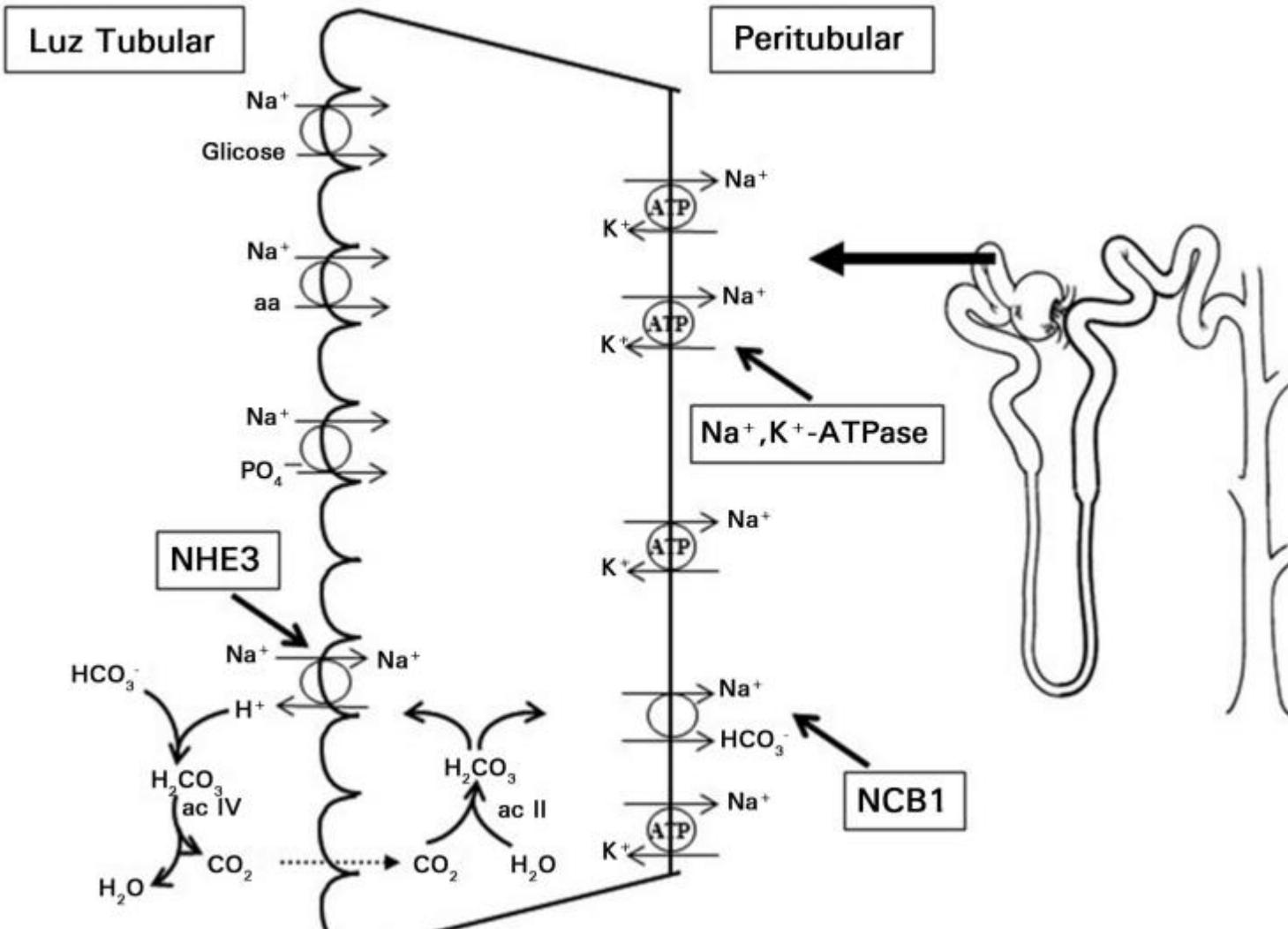


Sistema Urinário



Túbulo contorcido proximal - Absorção, secreção e excreção

Primeira metade do túbulo proximal

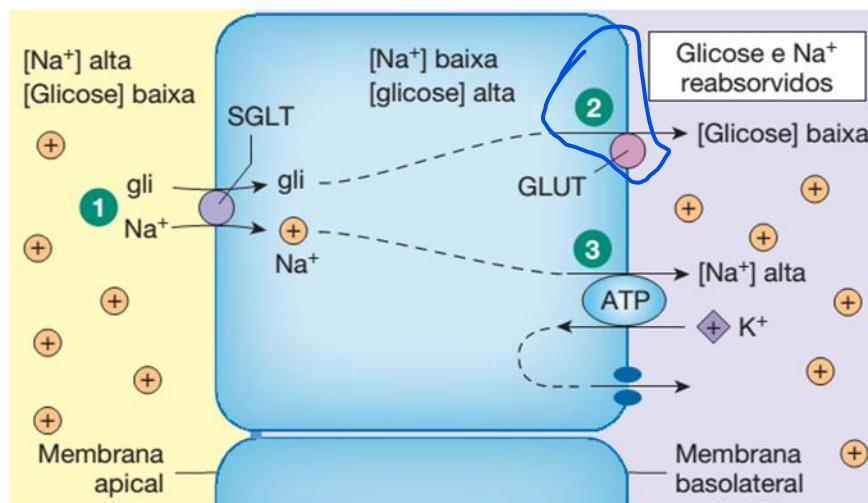


Túbulo contorcido proximal - Absorção, secreção e excreção

Transporte ativo secundário: simporte com sódio - o transporte ativo secundário acoplado ao sódio é responsável pela reabsorção de muitas substâncias, incluindo a glicose, aminoácidos, íons e vários metabólitos orgânicos.

(c) Reabsorção acoplada ao sódio: transporte ativo indireto (secundário)

Esta figura mostra a glicose, porém aminoácidos, outros metabólitos orgânicos e alguns íons, como o fosfato, também são absorvidos por cotransporte dependente de Na^+ .



1 O Na^+ que se move através de seu gradiente eletroquímico usa a proteína SGLT para levar a glicose para o interior da célula, contra o seu gradiente de concentração.

2 A glicose difunde-se para fora da célula através da sua superfície basolateral usando a proteína GLUT.

3 O Na^+ é bombeado para fora pela $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{-ATPase}$.

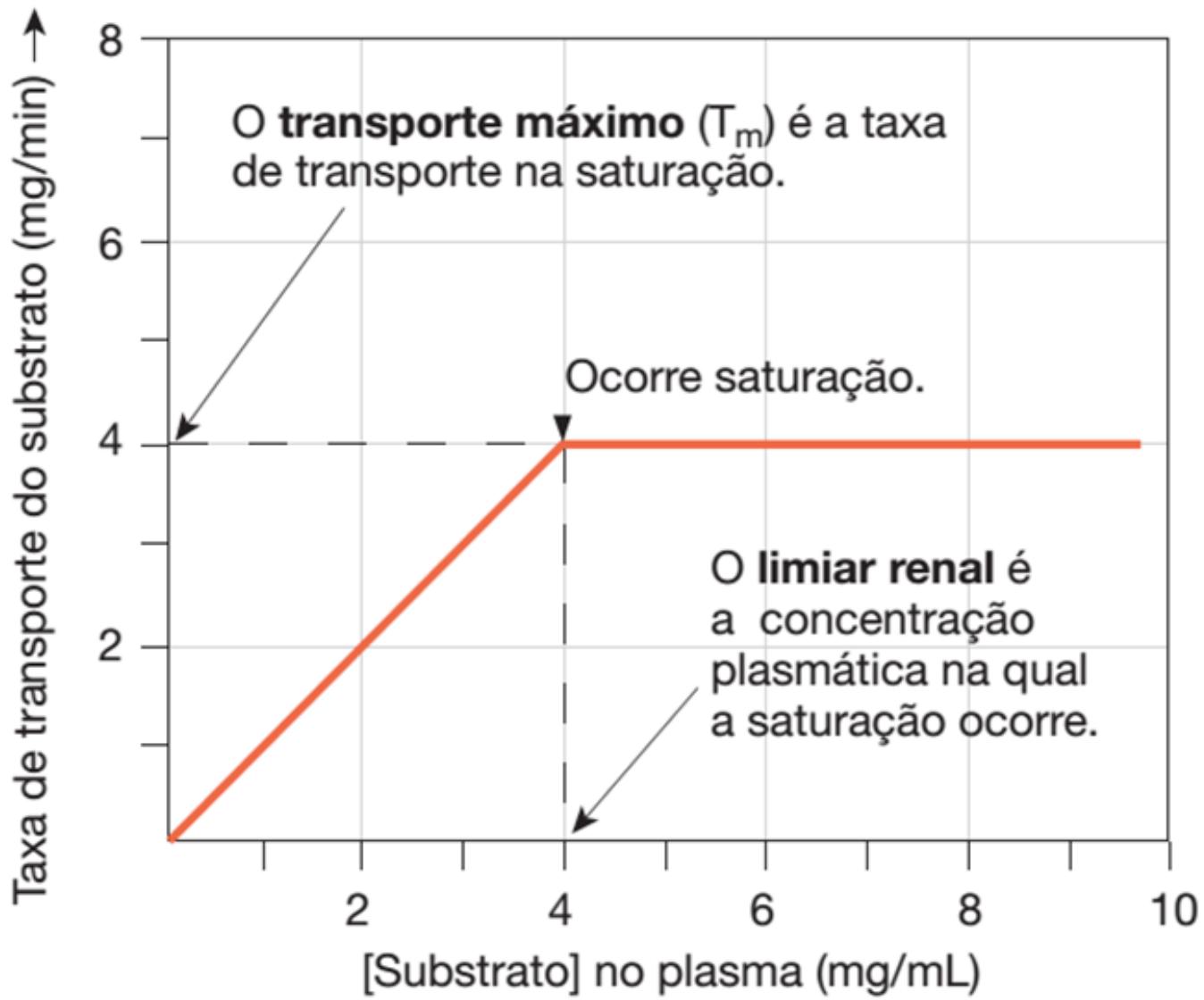
Transporte ativo de glicose:

A reabsorção da glicose no néfron é um excelente exemplo das consequências da saturação;

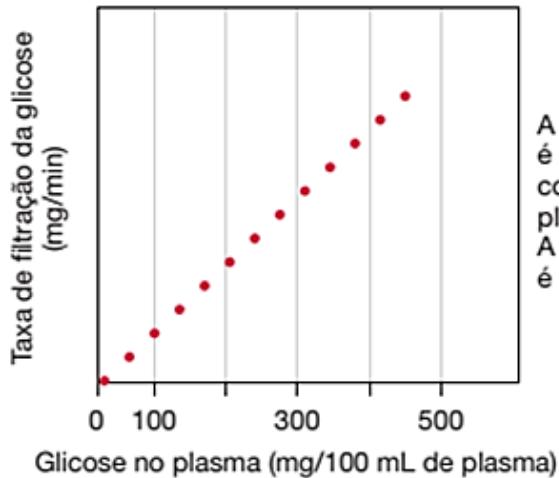
Em concentrações normais de glicose no plasma, toda a glicose que entra no néfron é reabsorvida antes de alcançar o final do túbulo proximal;

O epitélio tubular é bem suprido de transportadores para capturar a glicose à medida que o filtrado flui através dele;

Todavia, o que acontece se a concentração de glicose no sangue se torna excessiva, como ocorre no diabetes mellitus?

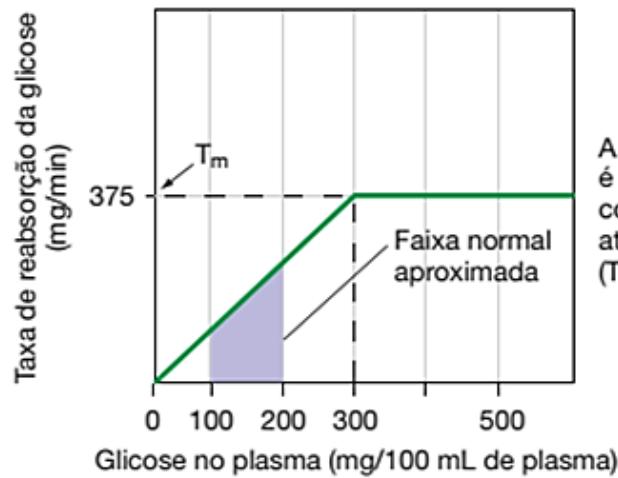


(a) Filtração



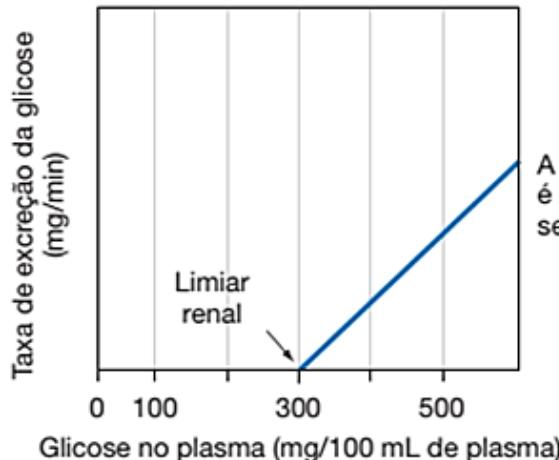
A filtração de glicose é proporcional à sua concentração plasmática.
A filtração não é saturável.

(b) Reabsorção



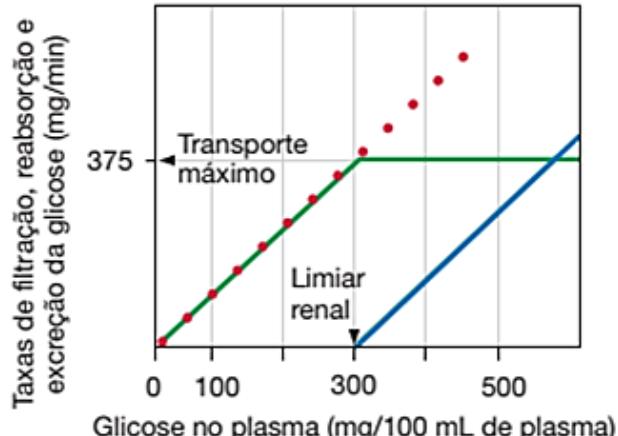
A reabsorção da glicose é proporcional à concentração no plasma até o transporte máximo (T_m) ser alcançado.

(c) Excreção = filtração – reabsorção



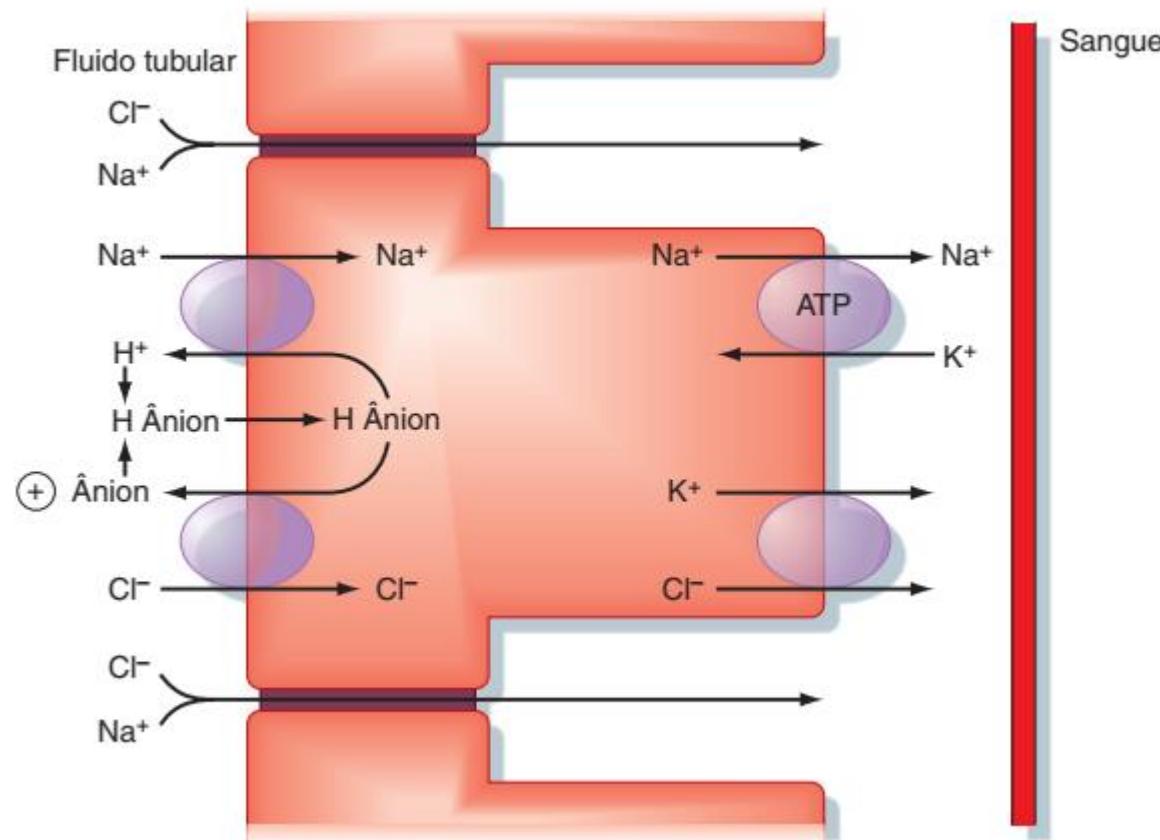
A excreção de glicose é zero até o limiar renal ser alcançado.

(d) O gráfico composto mostra a relação entre filtração, reabsorção e excreção da glicose.

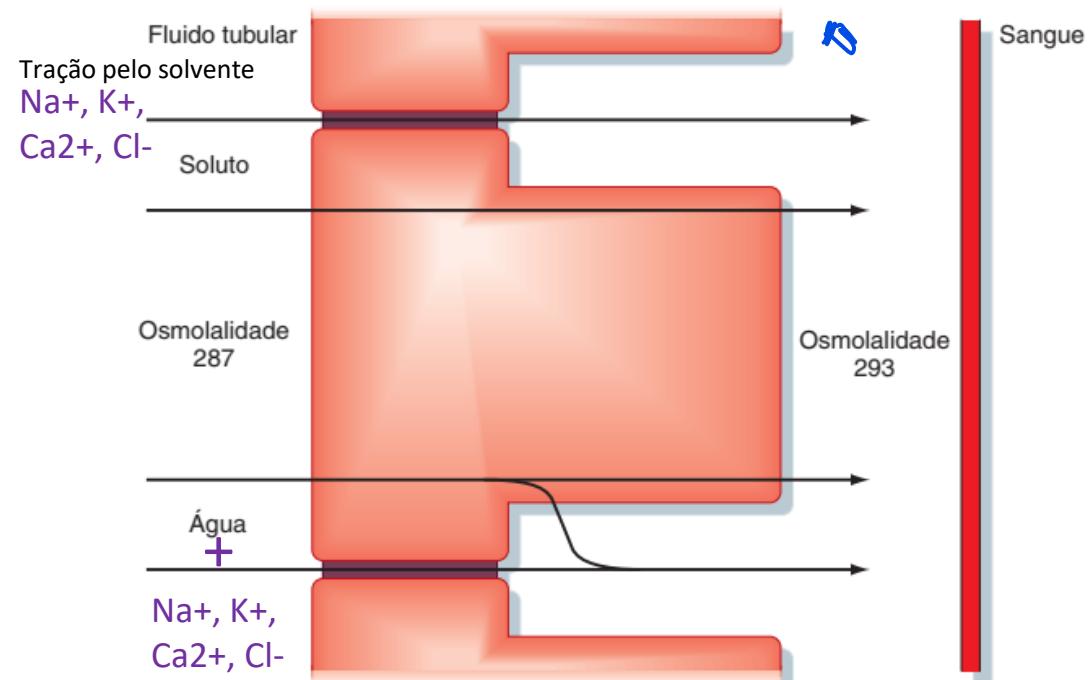


Túbulo proximal - Absorção, secreção e excreção

Segunda metade do túbulo proximal



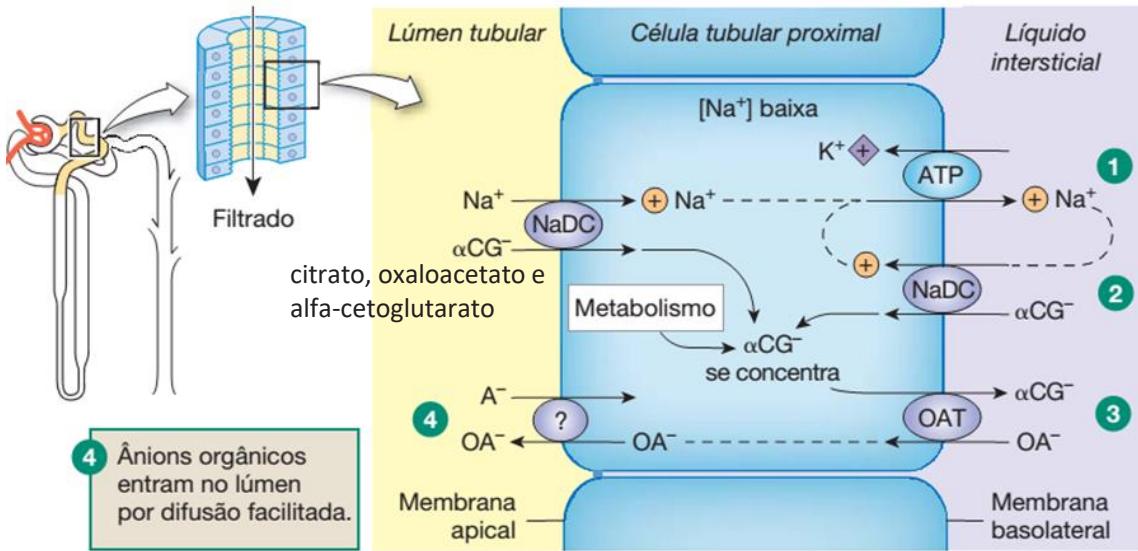
Túbulo proximal – tração pelo solvente



● **Figura 33-4.** Vias de reabsorção da água e soluto pelo túbulo proximal. O transporte de solutos, incluindo Na^+ , Cl^- e solutos orgânicos, para o espaço intercelular lateral aumenta a osmolalidade desse compartimento, que estabelece a força propulsora para a reabsorção osmótica de água pelo túbulo proximal. Isso ocorre porque pouca Na^+, K^+ -ATPase e poucos transportadores de solutos orgânicos, de HCO_3^- e de Cl^- ficam localizados na membrana lateral das células e depositam esses solutos entre as células. Além disso, pouco NaCl entra também no espaço intercelular via difusão pela junção fechada (*i. e.*, via paracelular). Consequência importante do fluxo osmótico de água, pelas vias transcelular e paracelular, no túbulo proximal, é que alguns solutos, especialmente, K^+ e Ca^{++} , entraram no fluido reabsorvido e, assim, foram reabsorvidos pelo processo de tração pelo solvente.

Túbulo proximal - Absorção, secreção e excreção

A secreção de ânions orgânicos no túbulo proximal pelo transportador de ânions orgânicos (OAT) é um exemplo de transporte ativo terciário.



1 Transporte ativo direto. A bomba Na^+-K^+ -ATPase mantém baixa a $[\text{Na}^+]$ intracelular.

2 Transporte ativo indireto secundário. O cotransportador Na^+ -dicarboxilato (NaDC) concentra dicarboxilato dentro da célula, usando a energia armazenada no gradiente da $[\text{Na}^+]$.

3 Transporte ativo indireto terciário. O transportador de ânions orgânicos (OAT) basolateral concentra ânions orgânicos (AO^-) dentro da célula, usando a energia armazenada no gradiente de dicarboxilato.

● **Tabela 33-6. Alguns Ânions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal**

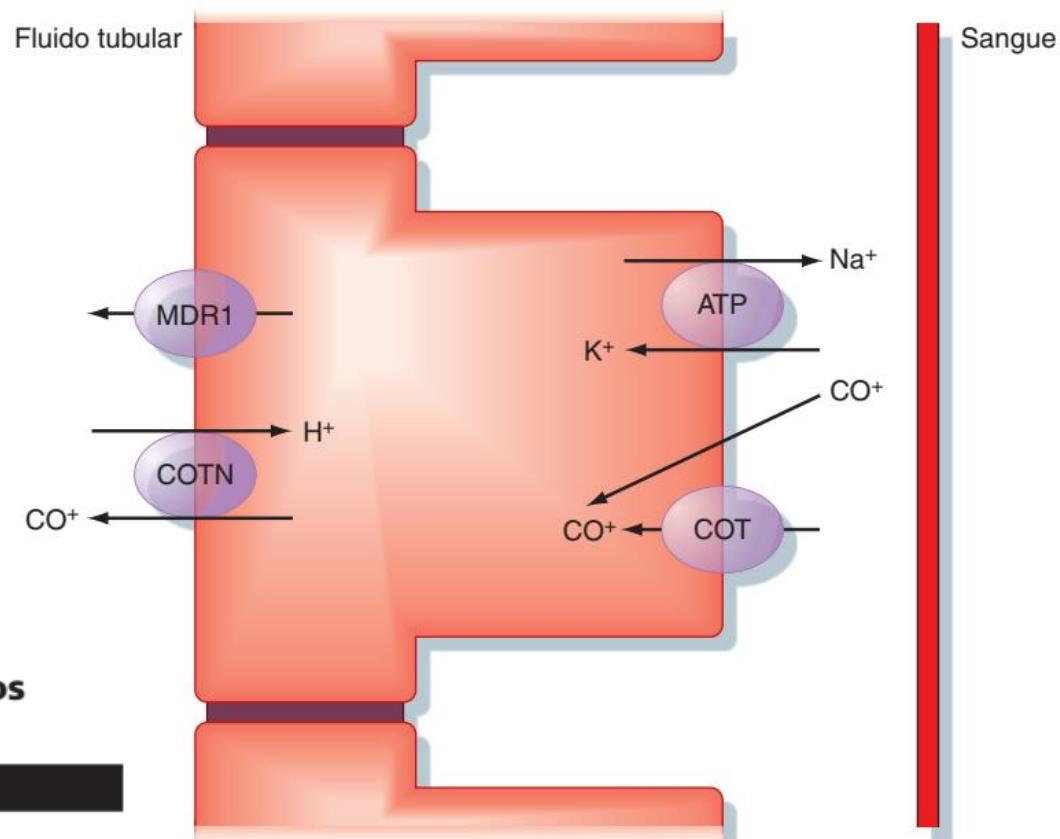
Ânions Endógenos	Fármacos
AMPc, GMPc	Acetazolamida
Sais biliares	Clorotiazida
Hipuratos	Eurosemida
Oxalato	Penicilina
Prostaglandinas: PGE_2 , $\text{PGE}_{2\alpha}$	Prabenecida
Urato	Salicilato (aspirina)
Vitaminas: ascorbato, folato	Hidroclorotiazida
	Bumetanizada
	Fármacos Anti-inflamatórios não esteroides (AINSE)
	Indometacina

● **Tabela 33-7. Alguns Cátions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal**

Endógenos	Fármacos
Creatinina	Atropina
Dopamina	Isoproterenol
Epinefrina	Cimetidina
Norepinefrina	Morfina
	Quinina
	Amilorida
	Procainamida

Túbulo proximal - Absorção, secreção e excreção

● **Figura 33-6.** Secreção de cátion orgânico (CO^+) pelo túbulo proximal. Os CO^+ s entram na célula pela membrana basolateral por quatro vias de transporte: difusão passiva e três uniportes (COT1, COT2 e COT3, ilustrados como um só transportador, por clareza) que medeiam a captação eletrogênica. A captação de CO^+ s na célula, contra seu gradiente de concentração química, é propulsada pela diferença de potencial negativo da célula. Os CO^+ s deixam a célula através da membrana apical em troca de H^+ por dois antiportes CO^+-H^+ (COTN1, COTN2, ilustrados como um só transportador para esclarecer) e MDR1.

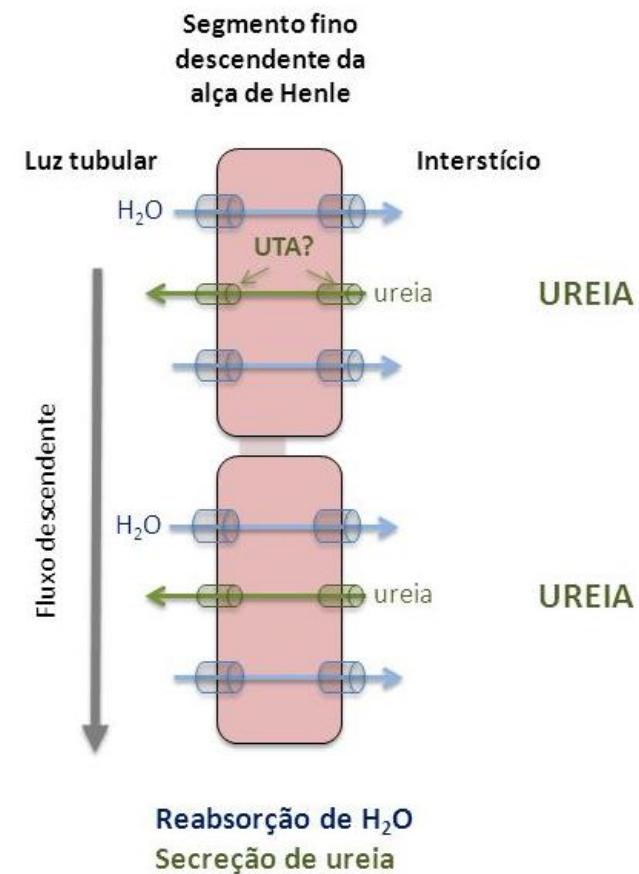
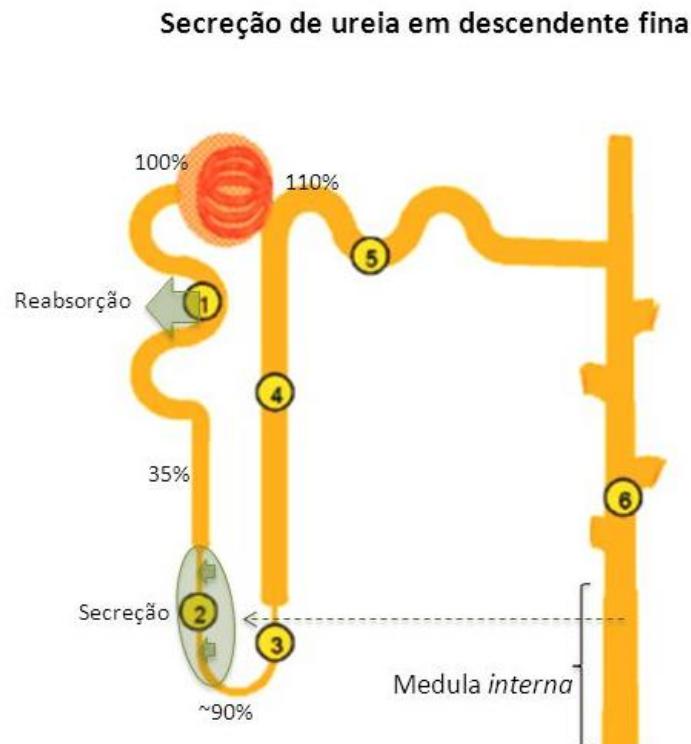


● **Tabela 33-7. Alguns Cátions Orgânicos Secretados pelo Túbulo Proximal**

Endógenos	Fármacos
Creatinina	Atropina
Dopamina	Isoproterenol
Epinefrina	Cimetidina
Norepinefrina	Morfina
	Quinina
	Amilorida
	Procainamida

Alça de Henle – porção descendente (fino)

- Reabsorção de água;
- Impermeável a íons;
- Secreção de ureia.



Distribuição de aquaporinas

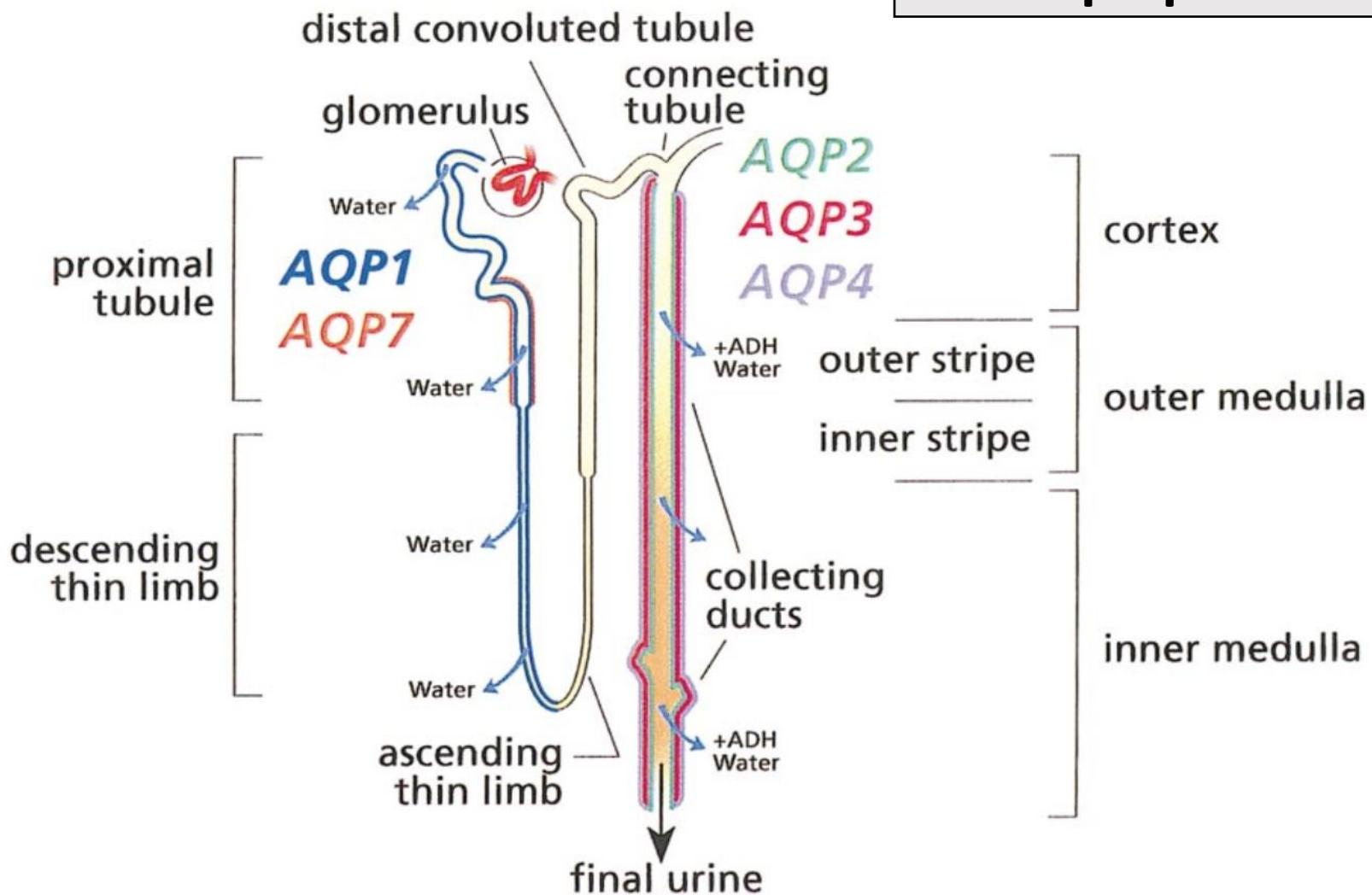
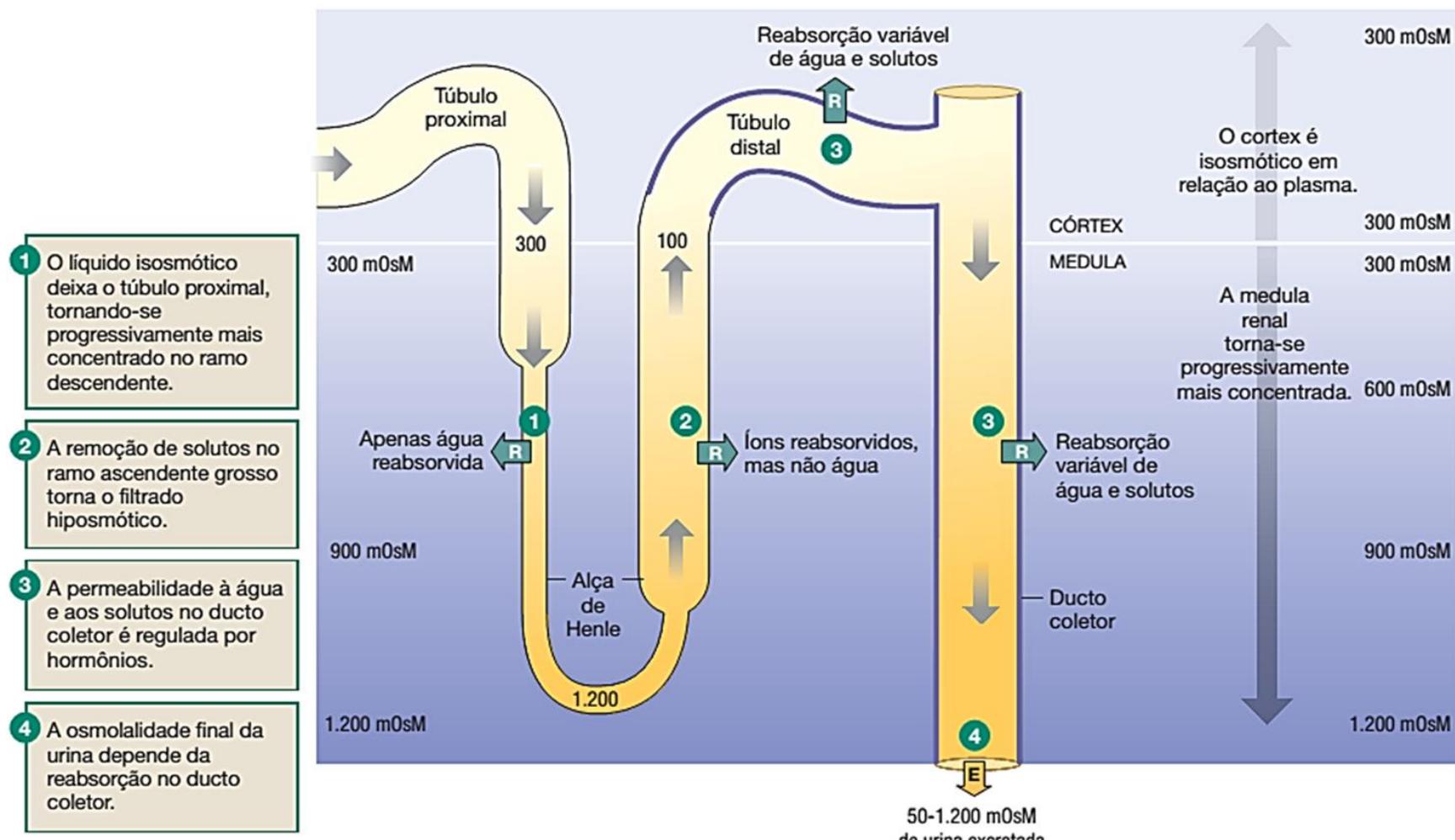


FIG. 2. Diagrammatic representation of the localization of different aquaporins in the nephron and collecting duct system. AQP1 (blue) is present in the proximal tubule and descending thin limb. AQP2 (green) is abundant in the apical and subapical part of collecting duct principal cells, whereas AQP3 (red) and AQP4 (purple) are both present in the basolateral plasma membrane of collecting duct principal cells. AQP7 (orange) is confined to the apical brush border of straight proximal tubules. ADH, antidiuretic hormone.

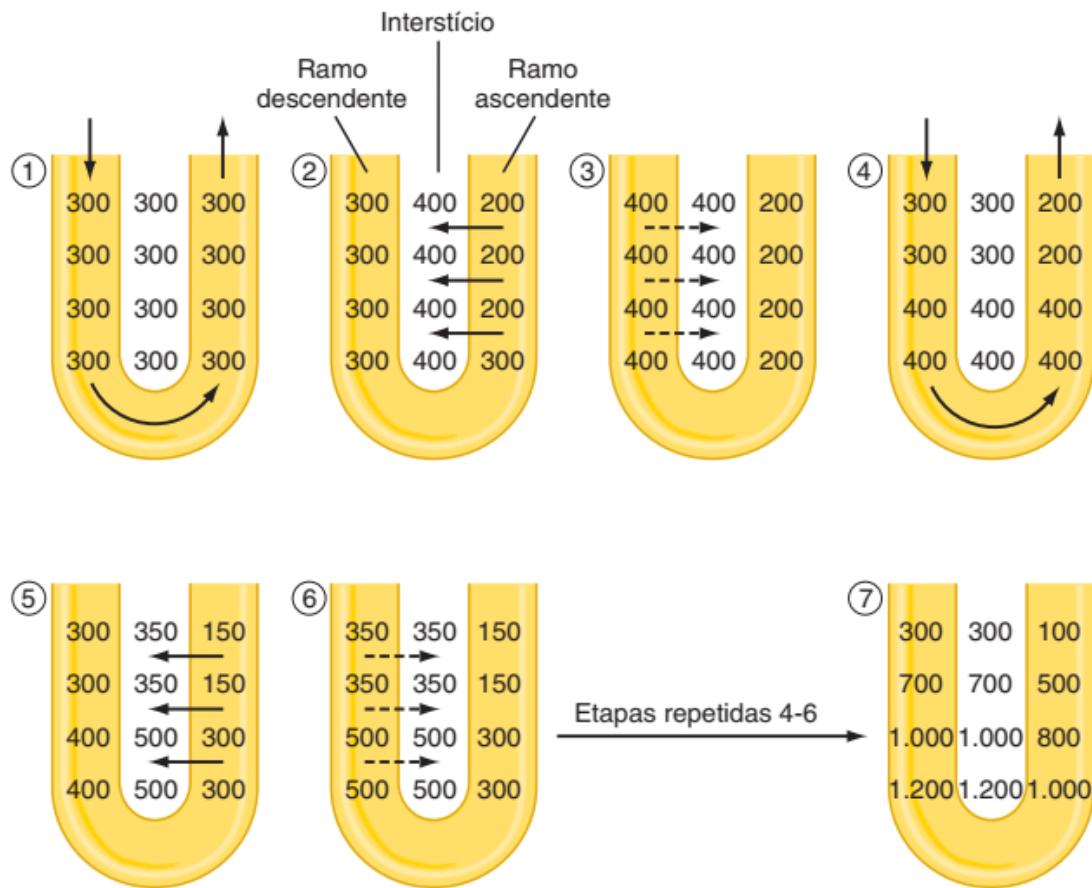
Alça de Henle – porção descendente (fino)

- Concentração da urina



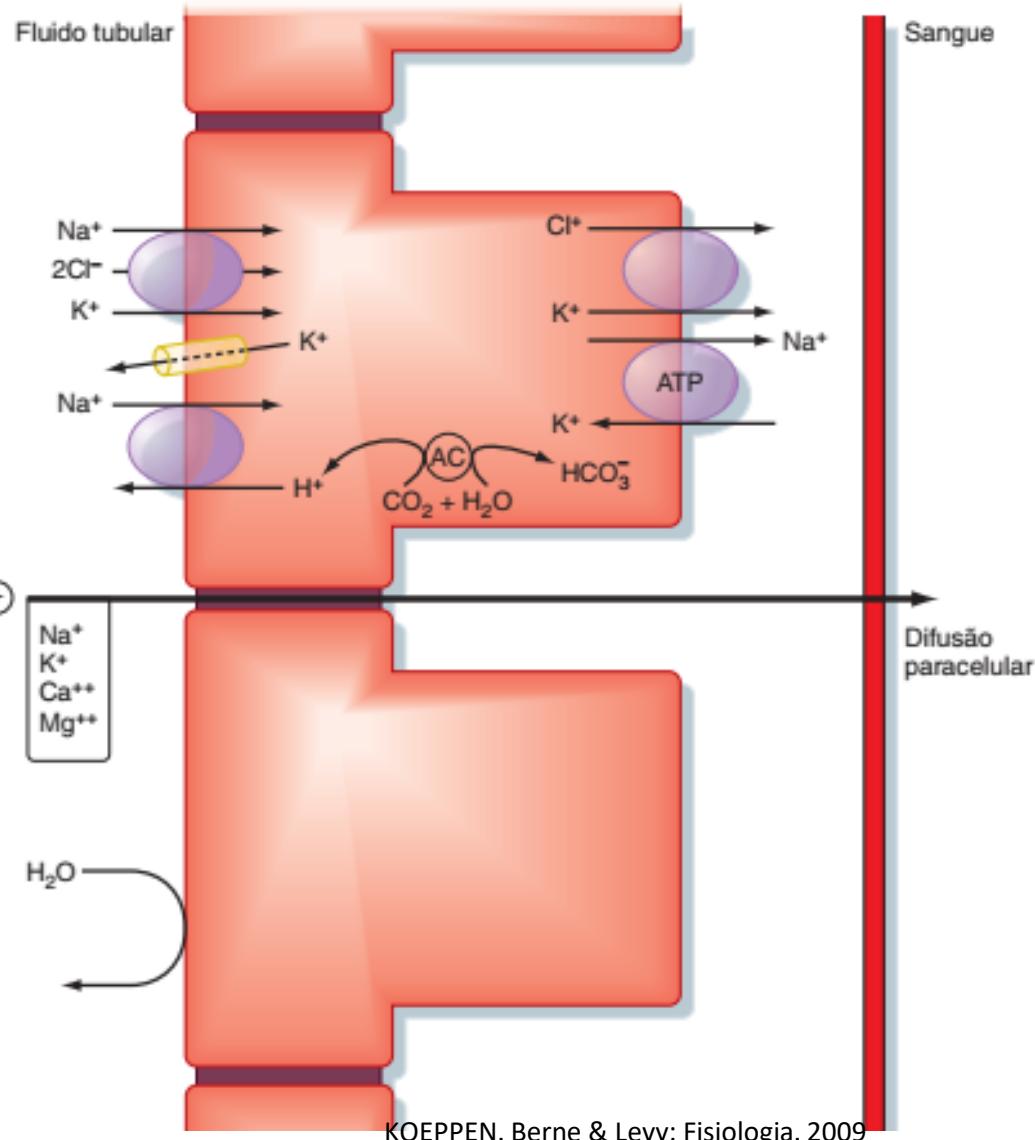
Alça de Henle – porção descendente (fino)

Concentração da urina: processo multiplicador contracorrente



● **Figura 34-5.** O processo de multiplicação por contracorrente pela alça de Henle. Inicialmente (1), fluido na alça de Henle e interstício tem osmolalidade essencialmente igual à do plasma (300 mOsm/kg H₂O). O transporte do soluto para fora do ramo ascendente e para o interstício representa o efeito único da separação do soluto da água (2 e 5). O gradiente de pressão osmótica entre o interstício e o ramo descendente resulta no movimento passivo de água para fora do ramo descendente (3 e 6). No estado estável, com fluxo contínuo do fluido tubular (4), o efeito único é multiplicado ao longo de toda a alça, para estabelecer o gradiente osmótico com o fluido na curva da alça, tendo a mais alta osmolalidade.

Alça de Henle – porção ascendente (espessa)



● **Figura 33-7.** Mecanismos de transporte para a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle. A carga positiva no lúmen desempenha o papel maior no impulsionamento da reabsorção paracelular passiva de cátions. Mutações no canal de K⁺ da membrana apical (ROMK), o simporte 1Na⁺-1K⁺-2Cl⁻ na membrana apical (NKCC2), ou o canal basolateral de Cl⁻ (CICNKB) causam a síndrome de Bartter (ver o quadro clínico sobre a síndrome de Bartter). AC, anidrase carbônica.

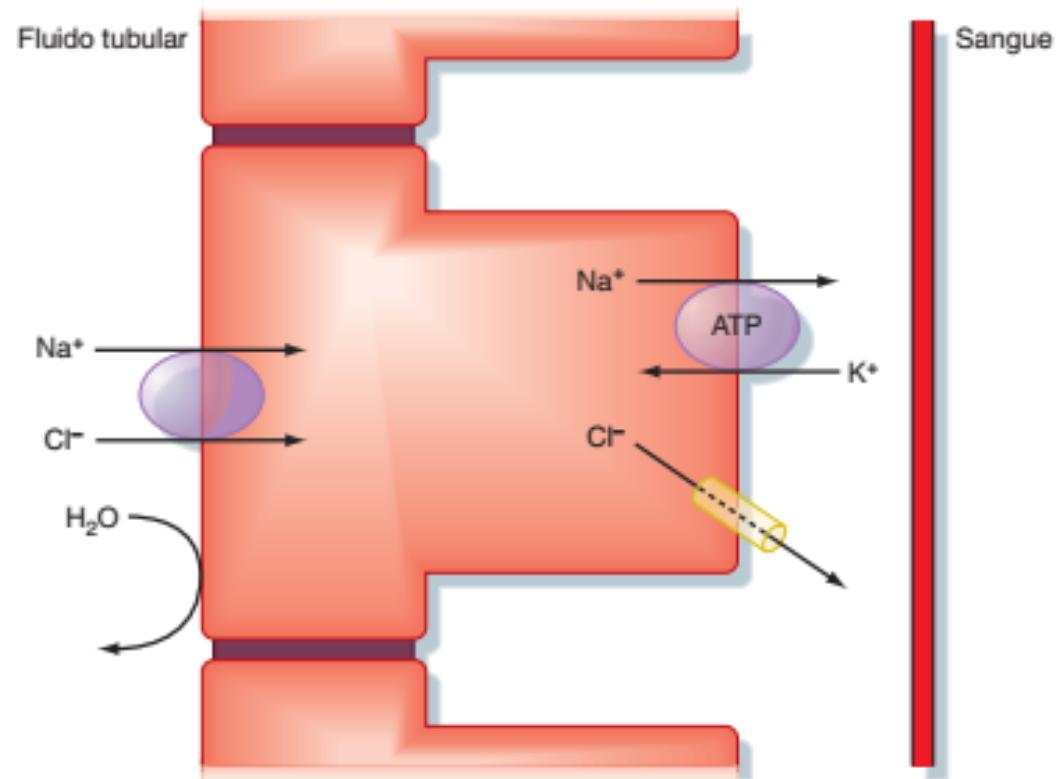
- Impermeável a água;
- Reabsorção de Na⁺, K⁺ e Cl⁻;
- Trocador de Na⁺/ H⁺.

Túbulo contorcido distal

Segmento inicial do túbulo contorcido distal

● **Figura 33-8.** Mecanismo de transporte para a reabsorção de Na^+ e de Cl^- no segmento inicial do túbulo distal. Esse segmento é impermeável à água.

- Impermeável a água;
- Trocador de Na^+/Cl^- .



Ducto coletor

● **Figura 33-9.** Vias de transporte, nas células principais, e secreção de H^+ em células intercaladas no túbulo distal e ducto coletor. AC, anidrase carbônica.

● **Tabela 35-2. Fatores Principais e Hormônios que Influenciam a Excreção de K^+**

Fisiológicos: Manter Balanço de K^+ Constante

[K^+] plasmática

Aldosterona

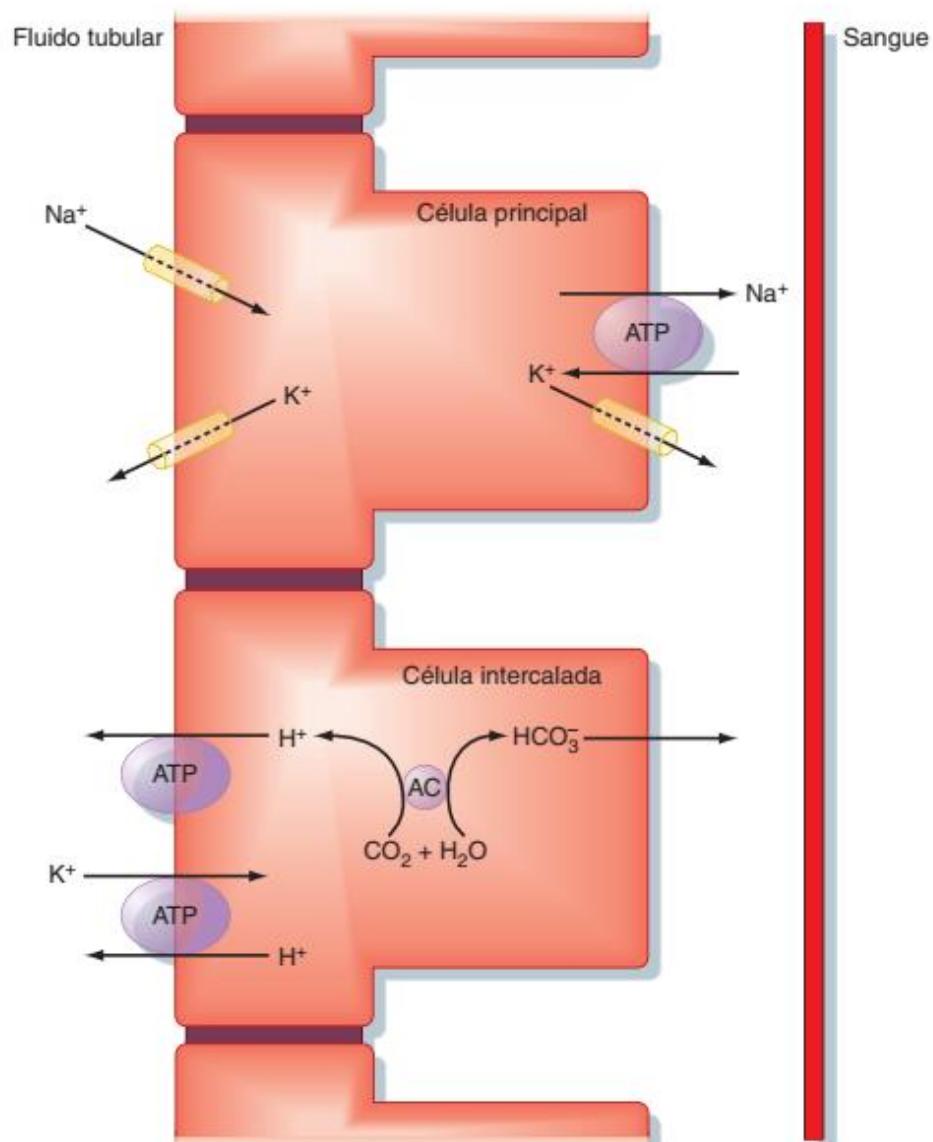
ADH

Fisiopatológico: Altera Balanço de K^+

Fluxo do fluido tubular

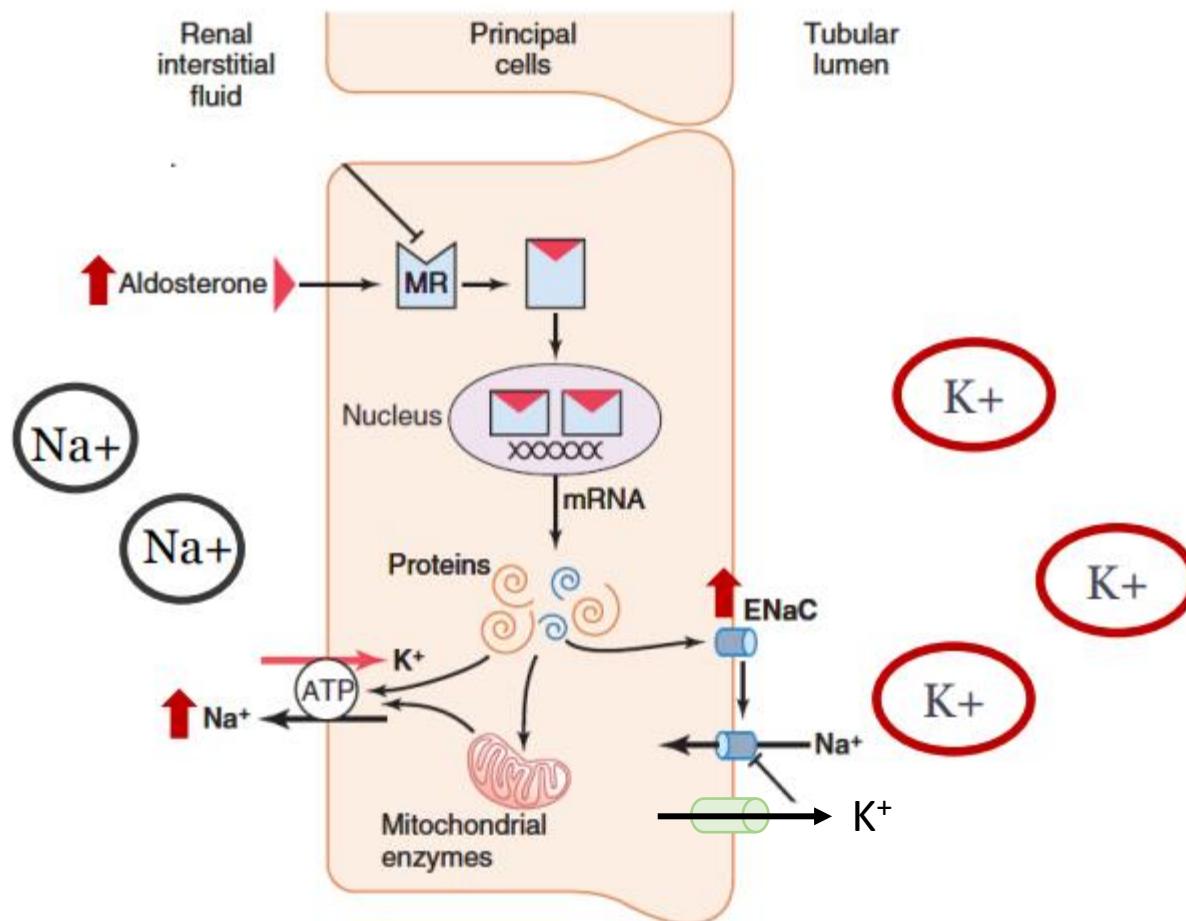
Balanço ácido-básico

Glicocorticoides



Ducto coletor

Efeitos da aldosterona



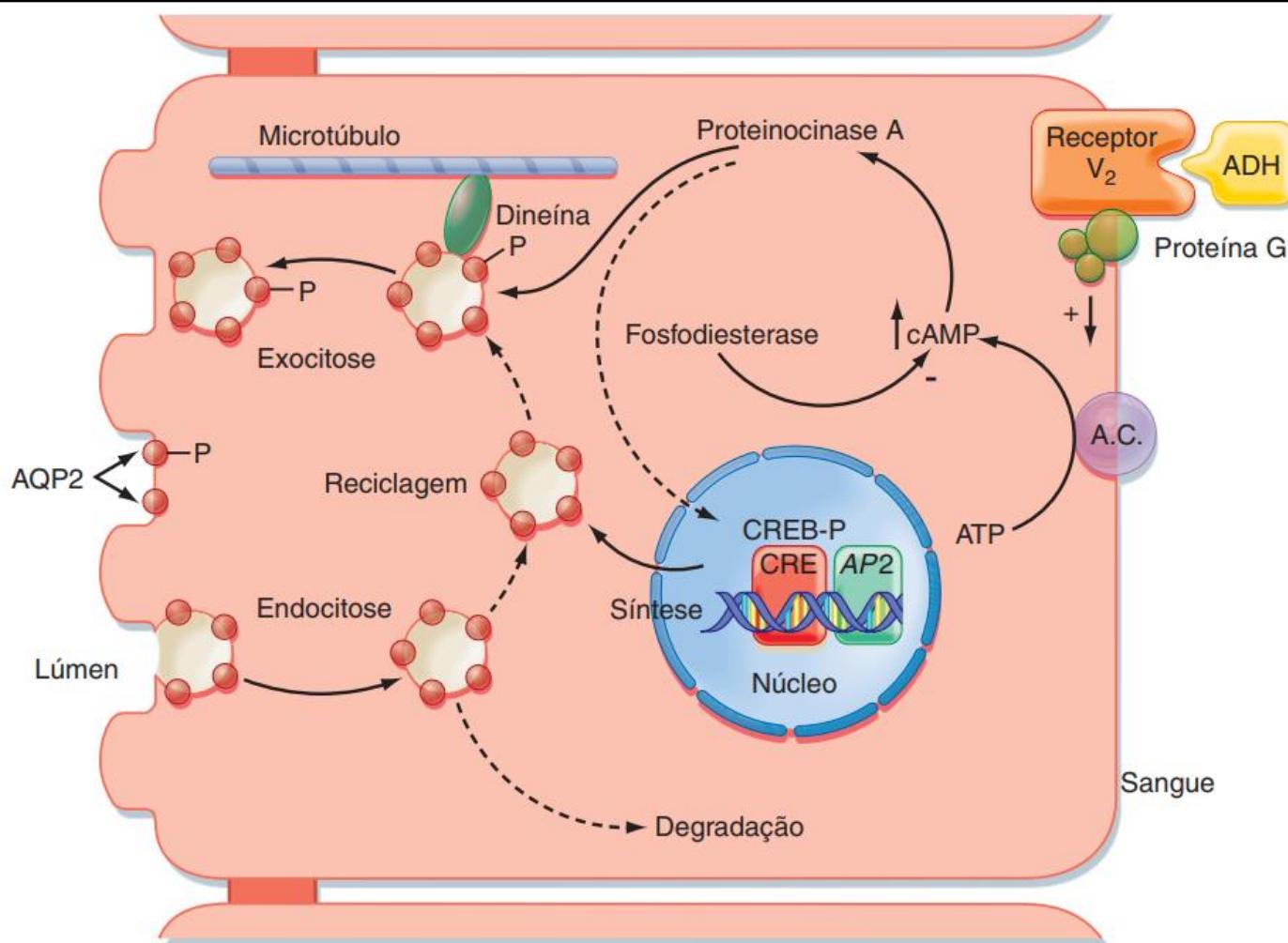
Hiperaldosteronismo

- Aumento da aldosterona;
- Sinais e sintomas:
- Aumento da pressão arterial;
- Altos níveis de Na^+ ;
- Baixos níveis de K^+ ;
- Caibras e tremores musculares;
- Tratamento: antagonista do receptor de aldosterona – Espironolactona .

Síndrome de Addison

- Diminuição da aldosterona e cortisol;
- Sinais e sintomas:
- Diminuição da pressão arterial;
- Fraqueza;
- Tonturas;
- Náuseas vômitos.

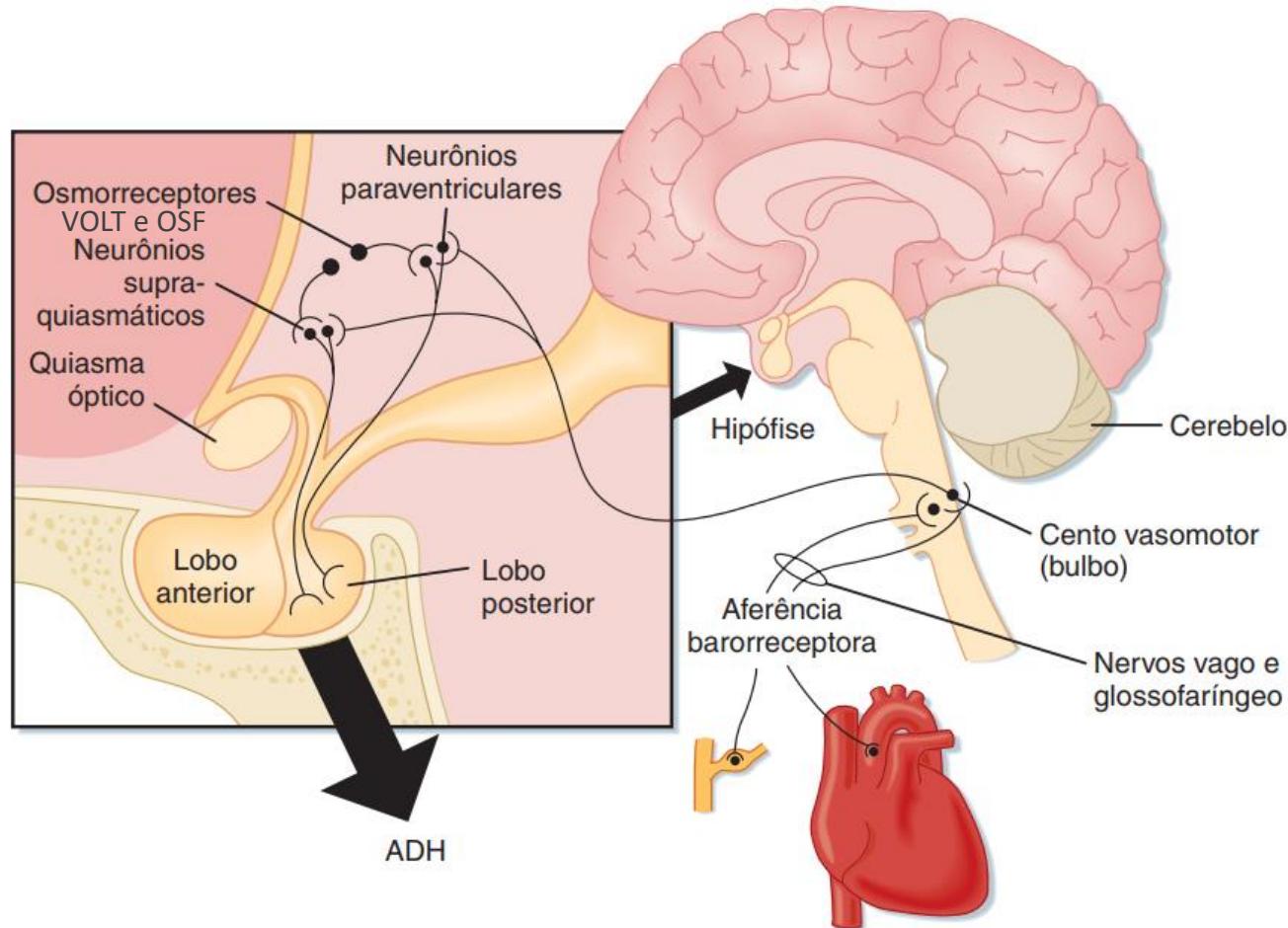
Ducto Coletor



● **Figura 34-3.** Ação do ADH via receptor V₂, na célula principal do trecho final do túbulo distal e no ducto coletor. Ver texto para detalhes. A.C., adenil ciclase; AP2, gene aquaporina 2; AQP2, aquaporina 2; CRE, elemento de resposta ao AMPc; CREB-P, resposta ao AMPc fosforilado e elemento de ligação às proteínas; -P, proteína fosforilada. (Adaptado e modificado de Brown D, Nielsen, S. In Brenner BM [ed]: The Kidney, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.) KOEPPEN. Berne & Levy: Fisiologia. 2009

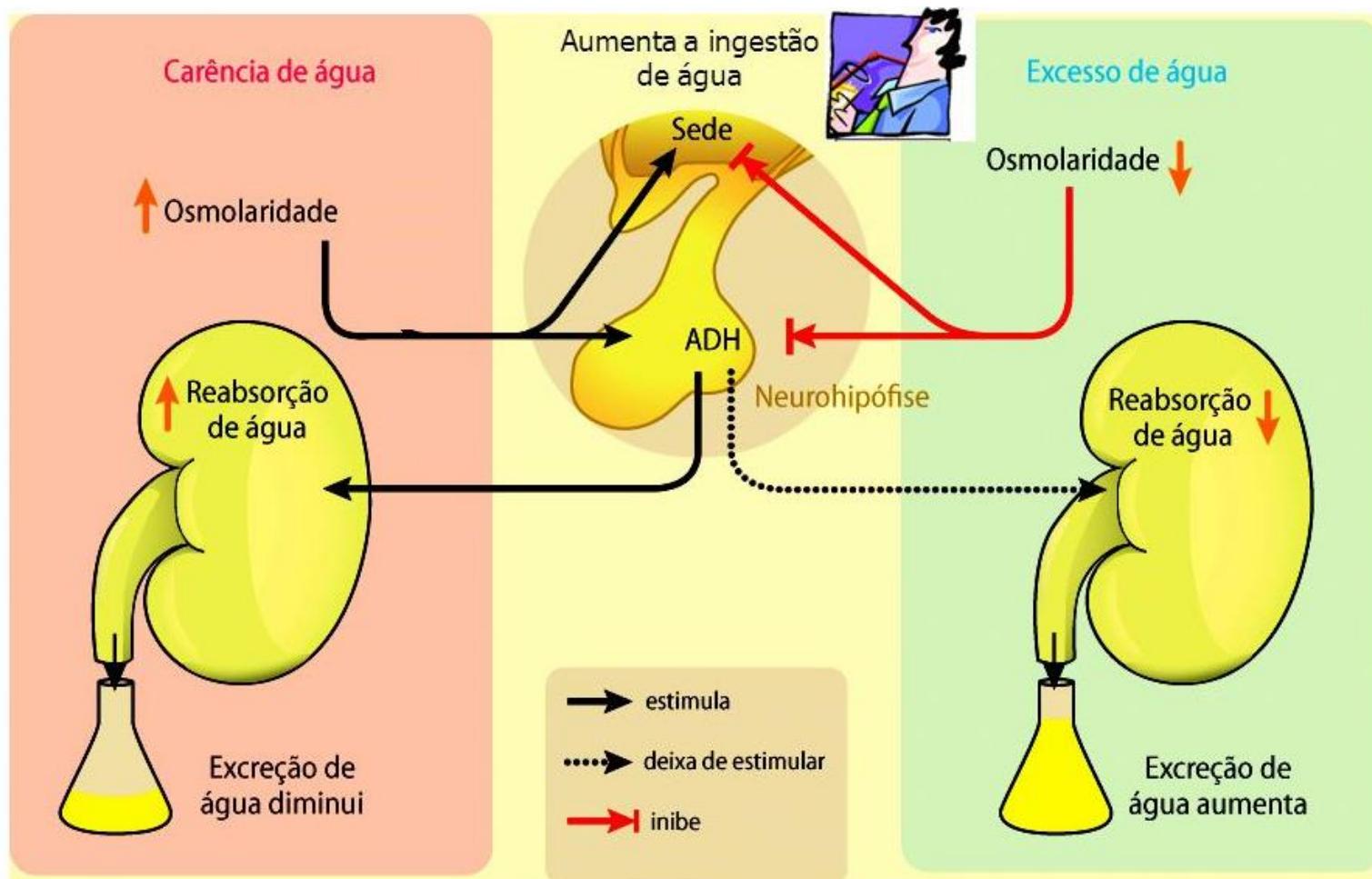
Hormônio antidiurético (vasopressina)

● **Figura 34-1.** Anatomia do hipotálamo e da glândula hipófise (seção médio sagital). Também são mostradas as vias envolvidas na regulação da secreção do ADH. As fibras aferentes dos barorreceptores cursam pelos nervos vago e glossofaríngeo. Na caixa fechada está a vista ampliada do hipotálamo e da glândula pituitária.



Hormônio antidiurético (vasopressina)

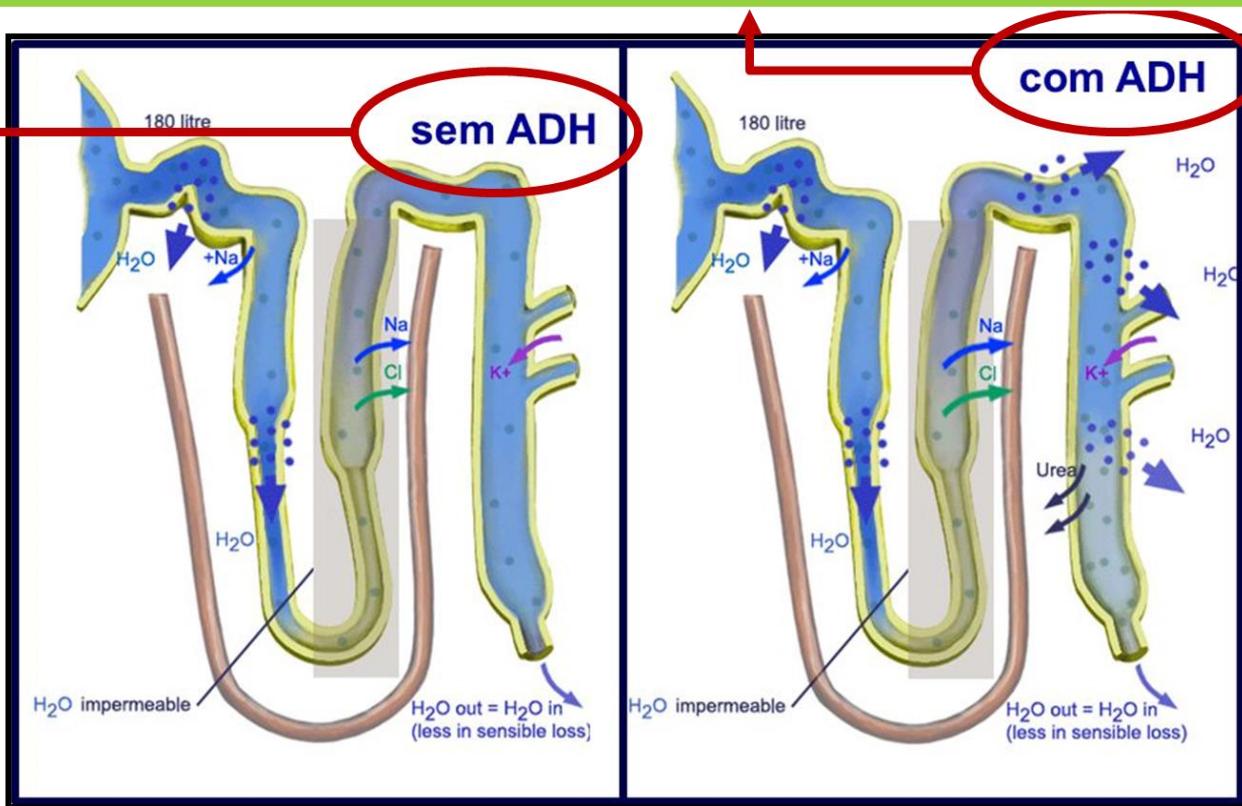
Reabsorção de água por ação do ADH



Hormônio antidiurético (vasopressina)

ADH e o controle da água

AUMENTO DA PERMEABILIDADE - AUMENTO DA REABSORÇÃO DA ÁGUA - URINA MAIS CONCENTRADA = BAIXO VOLUME URINÁRIO



REDUÇÃO DA PERMEABILIDADE - REDUÇÃO DA REABSORÇÃO DA ÁGUA - URINA MENOS CONCENTRADA = AUMENTO VOLUME URINÁRIO

Hormônio antidiurético (vasopressina)

- O etanol inibe a liberação do ADH pela neurohipófise.
- Inibição da reabsorção de água no túbulo distal e principalmente no ducto coletor;
- Perda excessiva de agua leva a desidratação.

Diabetes insipidus

- Deficiência do ADH ou pela insensibilidade dos rins a este hormônio;
- É uma doença caracterizada pela sede pronunciada e pela excreção de grandes quantidades de urina muito diluída;

Diabetes insipidus

Sinais e sintomas:

- Poliuria, polidipsia ,desidratação, fadiga, mal-estar ou distúrbios do equilíbrio hidroeletrolítico (água e eletrólitos), micção excessiva, micção frequente ou enurese (micção durante o sono);

- Também é comum: dor de cabeça ou perda de peso

Diabetes insipidus

- DI central: lesão, tumores, autoimune, genética, ambiental (hipoxia, anorexia);
- DI nefrogênica: Alterações genéticas nos receptores dos túbulos renais, alterações de eletrólitos, doença autoimune.

Resumo dos processos de absorção, secreção e excreção renal

● Tabela 33-4. Transporte de NaCl ao Longo do Néfron

Segmento	Porcentagem Reabsorvida do Filtrado	Mecanismo de Entrada do Na ⁺ pela Membrana Apical	Principais Hormônios Reguladores
Túbulo proximal	67%	Antiporte Na ⁺ -H ⁺ , simporte de Na ⁺ com aminoácidos e solutos orgânicos antiporte 1Na ⁺ -1H ⁺ -2Cl ⁻ ânions, paracelular	Angiotensina II Norepinefrina Epinefrina Dopamina
Alça de Henle	25%	Simporte 1Na ⁺ -1K ⁺ -2Cl ⁻	Aldosterona Angiotensina II
Túbulo distal	≈5%	Simporte NaCl (inicial) Canais de Na ⁺ (final)	Aldosterona Angiotensina II
Ducto coletor	≈3%	Canais de Na ⁺	Aldosterona, PNA, PNBC, urodilantina, uroguanilina, guanilina, angiotensina II

● Tabela 33-5. Transporte de Água ao Longo do Néfron

Segmento	Porcentagem Reabsorvida do Filtrado	Mecanismo de Reabsorção da Água	Hormônios Reguladores da Permeabilidade à Água
Túbulo proximal	67%	Passivo /	Nenhum
Alça de Henle	15%	Só pelo ramo descendente delgado; passivo	Nenhum
Túbulo distal	0%	A água não é reabsorvida	Nenhum
Final do túbulo distal	≈8%-17%	Passivo /	HAD, PNA, PNC*

*Os peptídeos PNA e PNC inibem a permeabilidade à água, induzida pelo HAD.

Homeostase de ureia

- 30-50% da ureia filtrada é excretada na urina;
- Importância na pressão osmótica na formação da urina.

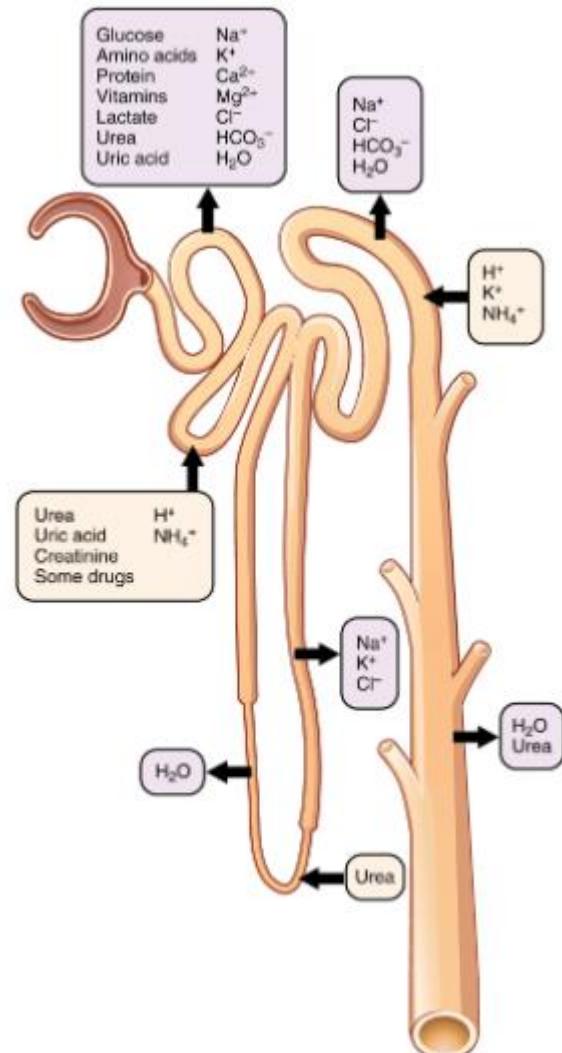
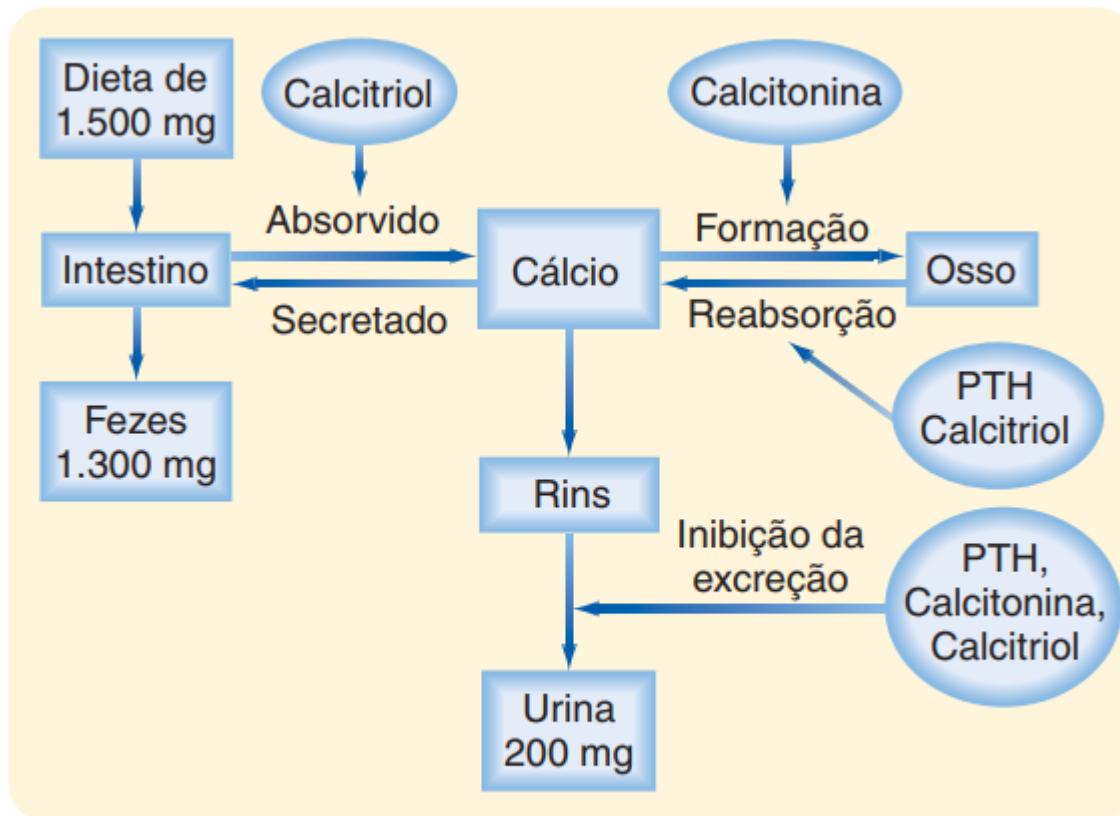


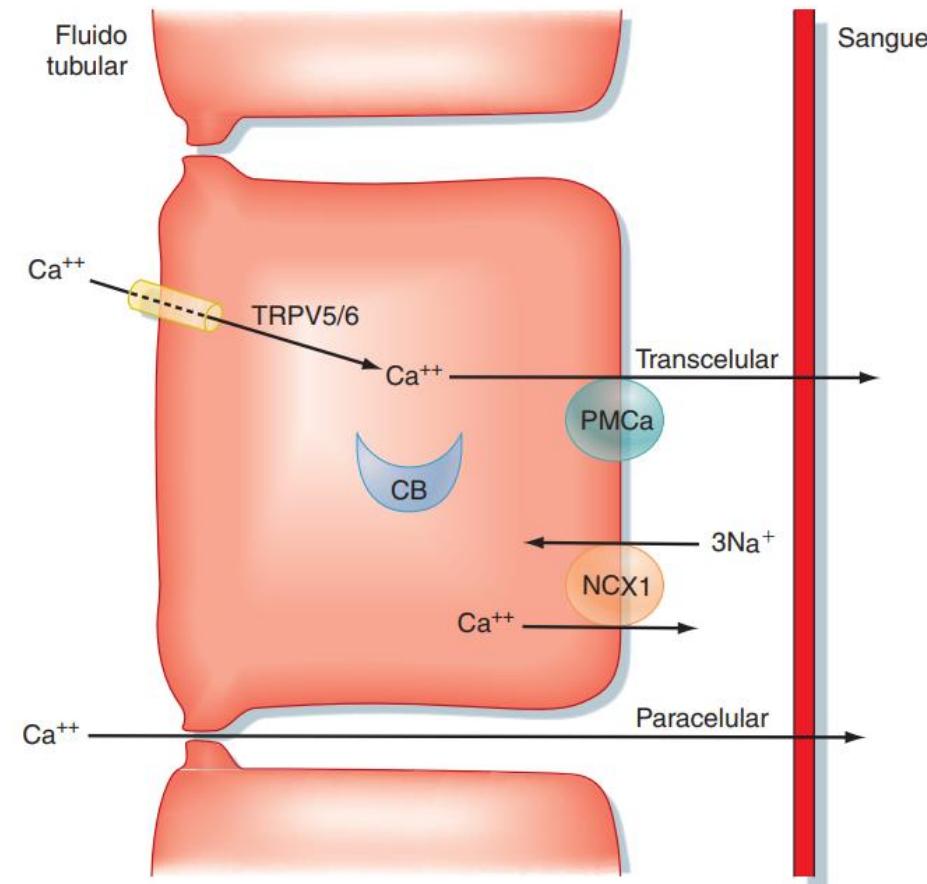
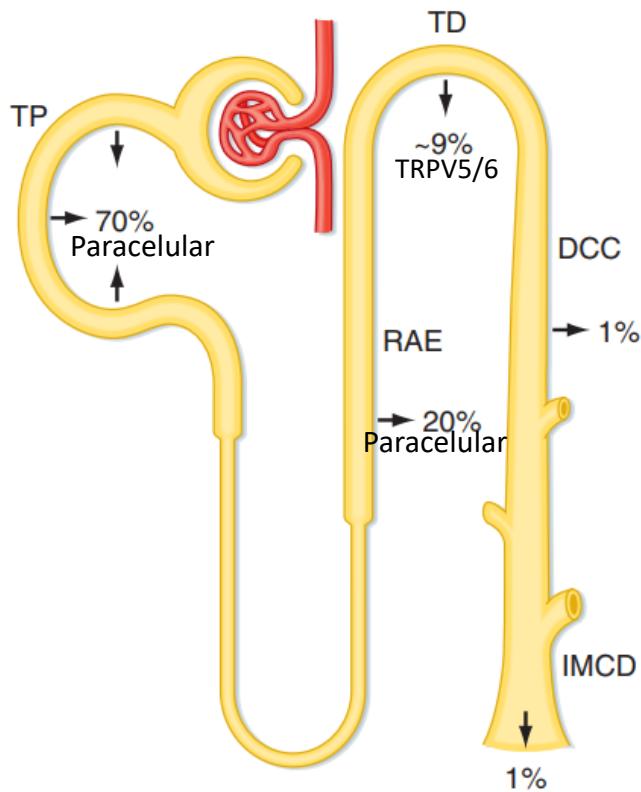
Figure 1. Locations of Secretion and Reabsorption in the Nephron.

Homeostase de cálcio



● **Figura 35-10.** Visão geral da homeostasia do Ca⁺⁺.

Homeostase de cálcio



● **Figura 35-12.** Transporte de Ca^{++} ao longo do néfron. As porcentagens se referem à quantidade reabsorvida de Ca^{++} em cada segmento. Aproximadamente 1% do Ca^{++} filtrado é excretado. DCC, ducto coletor cortical; TD, túbulo distal; IMCD, ducto coletor medular interno; TP, túbulo proximal; RAE, ramo ascendente espesso.

Ex. túbulo distal

KOEPHEN. Berne & Levy: Fisiologia. 2009

Homeostase de cálcio

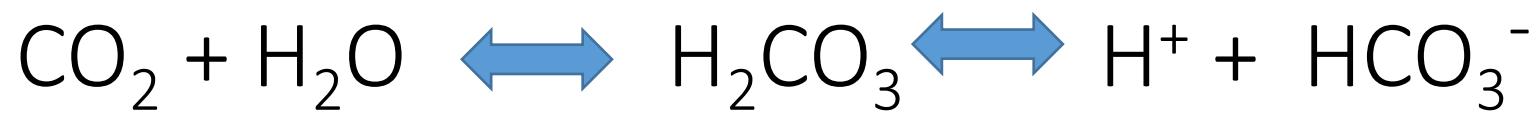
● **Tabela 35-4. Resumo dos Hormônios e Fatores que Afetam a Reabsorção de Ca⁺⁺**

Fator/Hormônio	Localização do Néfron		
	Túbulo Proximal	Ramo Ascendente Espesso	Túbulo Distal
Expansão do volume	Diminuição	Sem alteração	Diminuição
Hipercalemia	Diminuição	Diminuição (CaSR, ↓ PTH)	Diminuição (CaSR, ↑ PTH)
Hipocalemia	Aumento	Aumento (CaSR, PTH)	Aumento (CaSR, ↓ PTH)
Carga de fosfato			Aumento (↑ PTH)
Depleção de fosfato			Diminuição (↓ PTH)
Acidose			Diminuição
Alcalose			Aumento
PTH	Diminuição	Aumento	Aumento
Vitamina D			Aumento
Calcitonina		Aumento	Aumento

CaSR, receptor sensível a cálcio; PTH, hormônio paratireoideo.

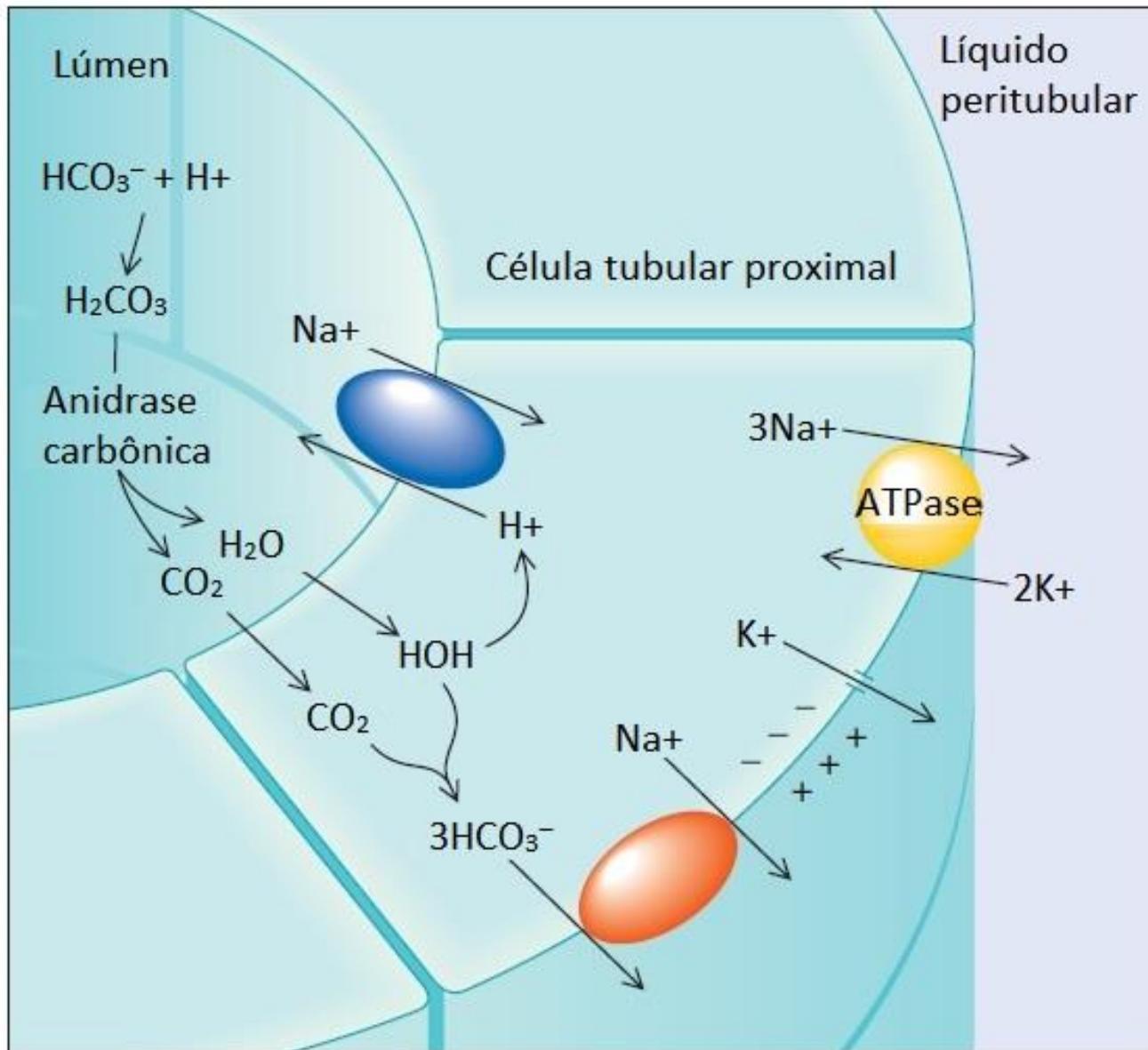
Modificado de Yu A. In Brenner BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.

Relembrando tópicos para controle pH



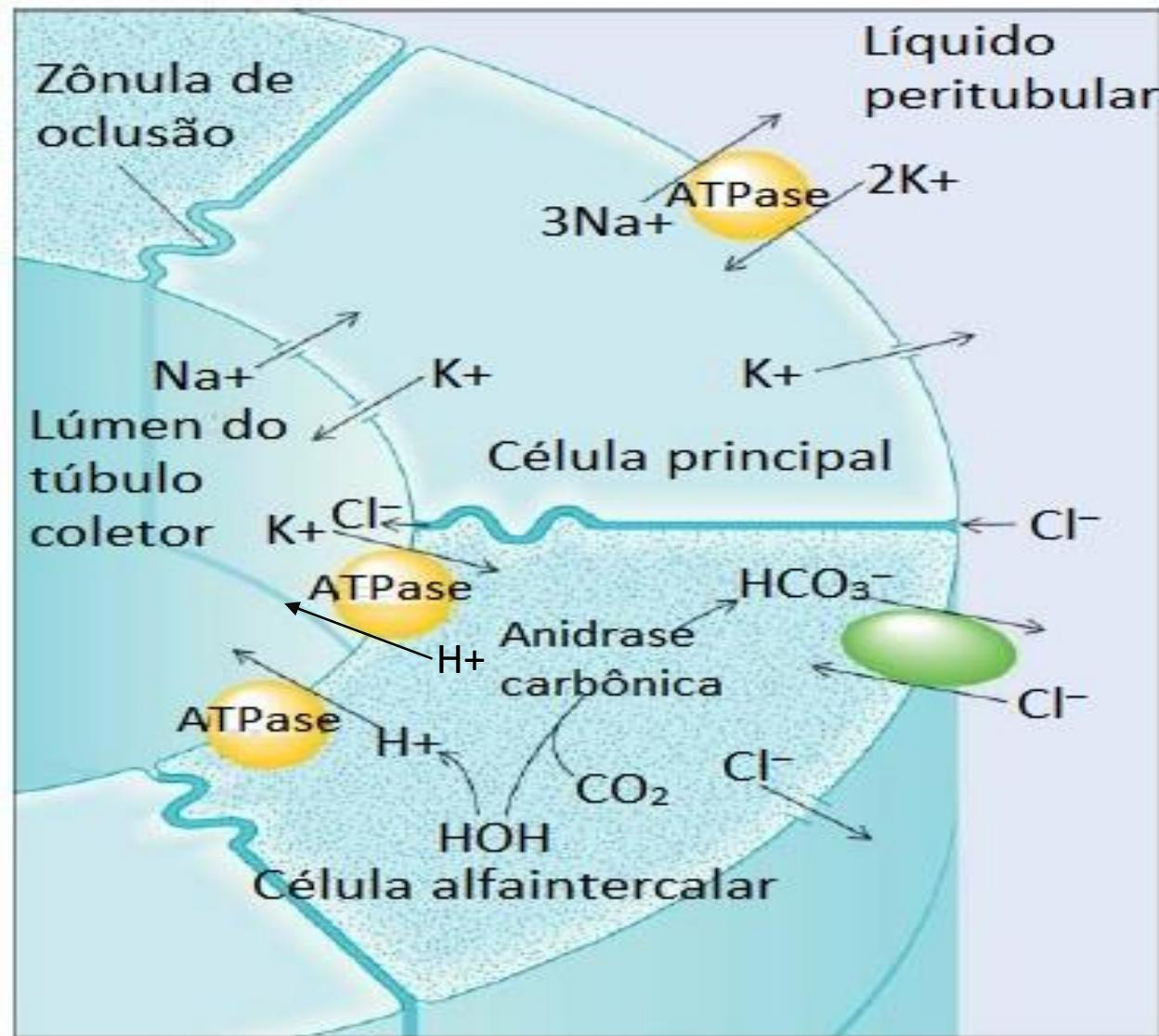
Regulação do pH: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

Túbulo
Contorcido
Proximal



Regulação do pH - $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

TCD final e ducto coletor



Regulação do pH - $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$

- No TCP – secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- .
 HCO_3^- vem de reações do CO_2 do lúmen.
- No TCD final/coletor – formação de H_2CO_3 - (bicarbonato novo) – pois não foi reabsorvido e sim sintetizado na célula tubular.

Regulação do pH – bicarbonato e fosfato

- A secreção de H^+ tende reduzir o pH do filtrado, assim este é tamponado no TCP pelo HCO_3^- do filtrado.

- Existe fosfato no filtrado, assim o H^+ é tamponado pelo fosfato:



- No TCD final e coletores, tem pouco HCO_3^- pois a maioria foi reabsorvida não ocorre tamponamento – acidificação da urina;

Efeitos da acidose e da alcalose

A acidose, geralmente, deprime a atividade mental e nos casos graves pode levar ao coma e à morte.

A alcalose leva, muitas vezes, a hiperexcitabilidade muito acentuada do sistema nervoso, o que provoca produção excessiva de sinais neurais em muitas regiões do cérebro e dos nervos periféricos.

Papel do rim na secreção de íons e no balanço ácido-base

Distúrbios ácido-básicos simples

● **Tabela 36-2. Características dos Distúrbios Ácido-Básicos Simples**

Distúrbio	pH Plasmático	Alteração Primária	Mecanismos de Defesa
Acidose metabólica	↓	↓ LEC $[HCO_3^-]$	Tampões LIC e LEC Hiperventilação ($\downarrow Pco_2$) \uparrow Excreção ácida renal
Alcalose metabólica	↑	↑ LEC $[HCO_3^-]$	Tampões LIC e LEC Hipoventilação (Pco_2) \downarrow Excreção ácida renal
Acidose respiratória	↓	Pco_2	Tampões LEC \uparrow Excreção ácida renal
Alcalose respiratória	↑	$\downarrow Pco_2$	Tampões LEC \downarrow Excreção ácida renal

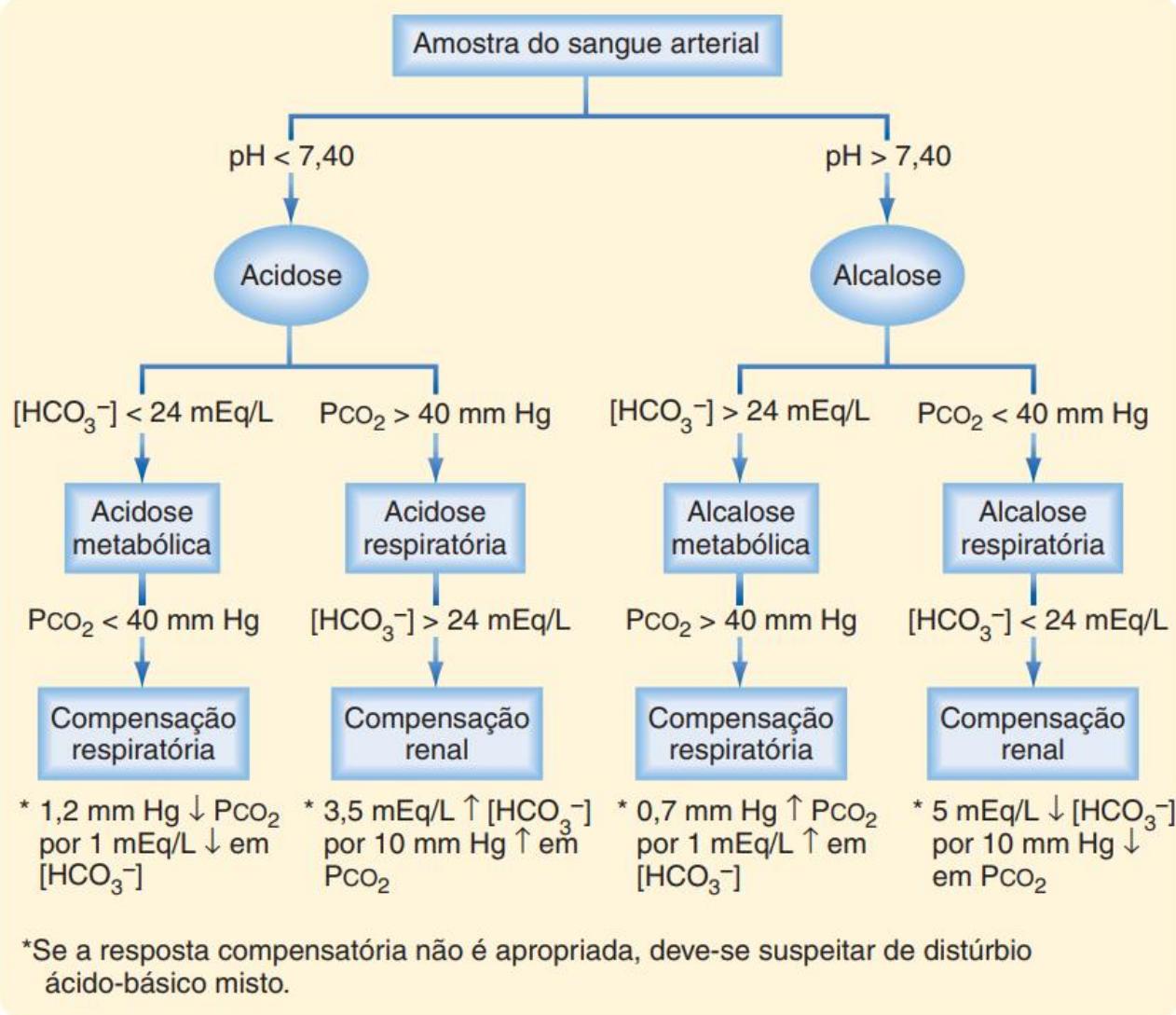
vômitos prolongados,
hipovolemia e utilização de
diurético

Gera hipotassemia

LEC, fluido extracelular, LIC, fluido intracelular.

Papel do rim na secreção de íons e no balanço ácido-base

Distúrbios ácido-básicos simples



● **Figura 36-6.** Método para análise dos distúrbios ácido-básicos simples.

Eritropoietina

- EPO – fígado e rins. É uma glicoproteína sintetizada pelo rim, mais especificamente pelas células adjacentes aos túbulos proximais renais (90%).
- Função – regular eritropoiese.
- Sua produção é estimulada pela hipóxia.

Diuréticos

- Fármacos utilizados para reduzir volemia e/ou concentração de eletrólitos;
- Tratamento de hipertensão arterial sistêmica, edema, insuficiência cardíaca congestive, entre outras.

Local de ação dos diuréticos

ACETAZOLAMIDA

- Um inibidor da anidrase carbônica que inibe a reabsorção de HCO_3^- no túbulo contorcido proximal.
- Propriedades diuréticas fracas.



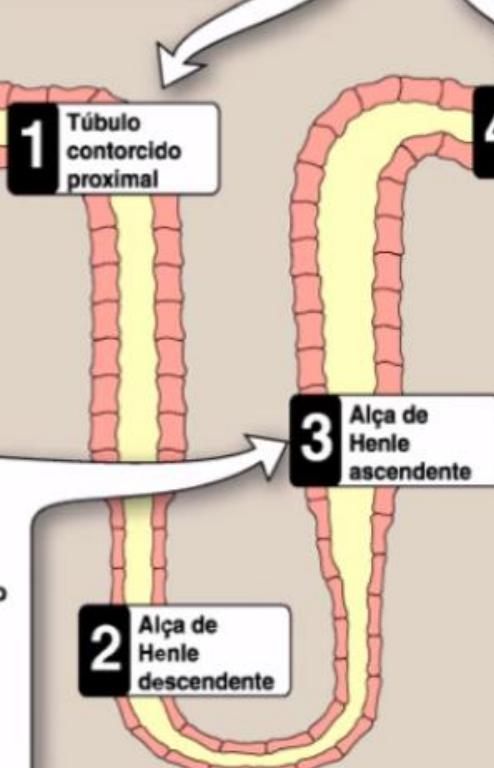
TIAZÍDICOS

- Inibem a reabsorção de Na^+ e Cl^- no túbulo contorcido distal, resultando em retenção de água no túbulo.
- Diuréticos mais comumente usados.

4 Túbulo contorcido distal

BUMETANIDA, FUROSEMIDA, TORSEMIDA, ÁCIDO ETACRÍNICO

- Os diuréticos de alça inibem o cotransporte de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ na porção ascendente da alça de Henle, resultando em retenção de Na^+ , Cl^- e água no túbulo.
- Esses fármacos são os diuréticos mais eficazes.



ESPIRONOLACTONA, AMILORIDA, TRIANTERENO

- A espironolactona, um antagonista da aldosterona, inibe a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ mediadas pela aldosterona.
- Amilorida e triantereno bloqueiam os canais de Na^+ .
- Esses agentes podem evitar a perda de K^+ que ocorre com os diuréticos tiazídicos e de alça.

5 Túbulo e ducto coletor



Dúvidas ??

Obrigado!!!



REFERÊNCIAS



- KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Berne & Levy: Fisiologia**. Rio de Janeiro. 6^a ed. Elsevier, 2009.
- SILVERTHORN, D.U. Fisiologia Humana: Uma abordagem integrada. Porto Alegre. 7^a ed. Artmed, 2017.
- HALL, J. E. **Guyton & Hall: Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro. 13^o ed. Guanabara Koogan, 2016.
- NIELSEN et al. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine Physiol Rev 82: 205–244, 2002; 10.1152/physrev.00024.2001