

Artigos de Revisão

Uropatia e Nefropatia Obstrutivas – Revisão de conceitos fisiopatológicos

Pedro Gomes Monteiro¹, Patrícia Carrilho²

1 Interno de Urologia do Hospital Egas Moniz

2 Assistente Hospitalar de Nefrologia do Centro Hospitalar de Setúbal

Resumo

A interrupção do normal fluxo de urina é uma das mais frequentes causas de insuficiência renal aguda e crónica. As alterações na fisiologia do aparelho urinário desencadeadas pela obstrução envolvem não só as vias obstruídas como também o seu órgão nobre, o rim. Das pressões intraluminais à hemodinâmica intrarrenal, passando pela peristalse pielo-uretérica, os autores fazem uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos decorrentes da evolução da obstrução e também da sua resolução.

Palavras-chave: obstrução uretérica, insuficiência renal, fisiopatologia, revisão.

Abstract

Interruption of normal urine flow is among the leading causes of acute and chronic renal failure. Changes in urinary physiology secondary to obstruction involve the obstructed urinary tract as well as the kidney.

Ranging from intraluminal pressures to ureteropelvic peristalsis and to renal haemodynamics, the authors review the main pathophysiological mechanisms that take place during various phases of obstruction and also after its resolution.

Keywords: ureteral obstruction, kidney failure, physiopathology, review.

Correspondência:

Pedro Gomes Monteiro
Hospital Egas Moniz
Serviço de Urologia
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa

A eliminação de toxinas e resíduos solúveis através do aparelho urinário é essencial à sobrevivência humana.

Em média, 1,5-2 litros de urina são eliminados diariamente através das vias urinárias, de forma ininterrupta e unidireccional.

Qualquer obstrução ao fluxo de urina pode causar retenção a montante e aumento de pressão intraluminar, fenómeno que pode danificar o parênquima renal e assim interferir com as suas funções de excreção e homeostasia de fluidos e electrólitos.

A obstrução pode classificar-se de acordo com vários parâmetros:

- instalação e duração da obstrução – aguda ou crónica,
- grau de obstrução – completa ou parcial,
- localização do obstáculo – aparelho urinário superior ou inferior,
- natureza ou causa da obstrução – congénita ou adquirida, intrínseca ou extrínseca.

Por uropatia obstrutiva entende-se um conjunto de alterações funcionais e estruturais nas vias urinárias

resultantes da sua obstrução. O termo nefropatia obstrutiva designa o conjunto de alterações funcionais e estruturais resultantes da repercussão da obstrução no parênquima renal. Na Europa, a nefropatia obstrutiva constitui 3-5% das causas de insuficiência renal crónica terminal em doentes com mais de 65 anos¹.

Apesar de a obstrução urinária em humanos ser frequentemente parcial e prolongada, a maioria dos estudos mecanísticos sobre esta condição baseia-se em modelos de obstrução completa e aguda² com duração inferior a 24 horas.

Com a obstrução aguda ocorrem alterações tanto no parênquima renal como na unidade pielo-ureteral.

A uma fase inicial e transitória de hiperperistaltismo associada ao início das manifestações clínicas típicas, o quadro de cólica renal, sucede rapidamente a dilatação das estruturas excretoras a montante da obstrução, proporcional à sua própria *compliance*.

O impacto da obstrução no parênquima renal verifica-se na hemodinâmica renal, na filtração glomerular e na função tubular.

Nas primeiras 2-3 horas de obstrução completa unilateral, esperar-se-ia que o aumento da pressão transmitida para o espaço de Bowman, directamente proporcional à diurese, contribuisse para diminuir a filtração glomerular. No entanto, dois factores contribuem para manter estável a taxa de filtração glomerular (TFG): o bacinete dilata de forma progressiva e a pressão glomerular capilar também aumenta como consequência da dilatação da arteríola aferente.

Uma vez que ocorre também em rins sem inervação e em perfusão isolada, esta resposta "hiperémica" provavelmente resultará de fenómenos intra-renais. Vários mecanismos poderão estar implicados, incluindo o aumento de prostaglandinas vasodilatadoras, a regulação pela mácula densa e o reflexo miogénico em resposta a hiperpressão intersticial³. Vários estudos sugerem que as prostaglandinas vasodilatadoras (E_2 , nomeadamente) têm um papel predominante na fase hiperémica da obstrução, uma vez que esta resposta pode ser bloqueada com a administração de indometacina⁴.

Sendo difícil o estudo da regulação da filtração glomerular durante a obstrução completa, a maioria dos dados conhecidos provém de estudos efectuados imediatamente após a resolução da obstrução.

Após a primeira fase atrás mencionada e até completar 24 horas de obstrução completa, a perfusão sanguínea renal e a pressão capilar glomerular estão diminuídas, muitos glomérulos não estão perfundidos e a TFG está consequentemente reduzida. Ao fim de uma semana de obstrução unilateral completa, a TFG da uni-

dade obstruída pode cair até aos 20% do nível basal, a unidade contralateral normal apresentando uma resposta compensadora com aumento da sua TFG até aos 165%⁵.

A diminuição da filtração glomerular deve-se a intensa vasoconstrição da arteríola aferente. Vários mecanismos contribuem para esta intensa vasoconstrição, entre eles níveis elevados de angiotensina-II e tromboxano A_2 .

A administração de captopril previne ou diminui a vasoconstrição pós-obstrutiva, o que reforça a importância atribuída à angiotensina-II. A angiotensina-II induz ainda a contracção das células mesangiais, o que pode também contribuir para a diminuição marcada da filtração glomerular.

Pensa-se que o tromboxano A_2 seja responsável por parte significativa da vasoconstrição, embora a sua origem não esteja totalmente esclarecida. Durante as primeiras 24 horas de obstrução, assiste-se à infiltração do parênquima renal por leucócitos, sobretudo macrófagos e células T supressoras, que atingem concentrações 15 vezes superiores ao valor basal. A irradiação do rim reduz esta infiltração celular e também os níveis urinários de tromboxano A_2 , colocando-se a hipótese de que este, tal como outras substâncias vasoconstritoras, seja produzido a partir dessas células.

A vasoconstrição da arteríola aferente é menor na obstrução bilateral do que na unilateral, e vários factores podem mediar esta diferença. A acumulação de solutos como a ureia, o péptido natriurético (ANP), a urodilatina e outras substâncias natriuréticas, pode contribuir para a melhor preservação da filtração glomerular na obstrução bilateral. A prostaglandina E_2 , que aumenta em situações de obstrução e de expansão de volume, e o óxido nítrico podem diminuir parcialmente o efeito vasoconstritor da obstrução.

Com a manutenção da obstrução, as pressões intrarrenais inicialmente aumentadas tendem a baixar para um novo ponto de equilíbrio mais próximo dos valores pré-obstrução. Também a perfusão renal se reduz progressivamente, cruzando níveis semelhantes aos pré-obstrutivos ao fim de 3-6 horas e atingindo um valor estável tão baixo quanto mais prolongada e severa for a obstrução. A TFG descreve inevitavelmente uma curva semelhante, com uma inexorável descida: estudos em modelos caninos de obstrução completa revelam que podem observar-se quedas superiores a 50% nas primeiras 24 horas e até fracções inferiores a 25% dos valores pré-obstrução em uma semana. As alterações na função tubular caracterizam-se pela incapacidade dos mecanismos de concentrar a urina e de nela excretar

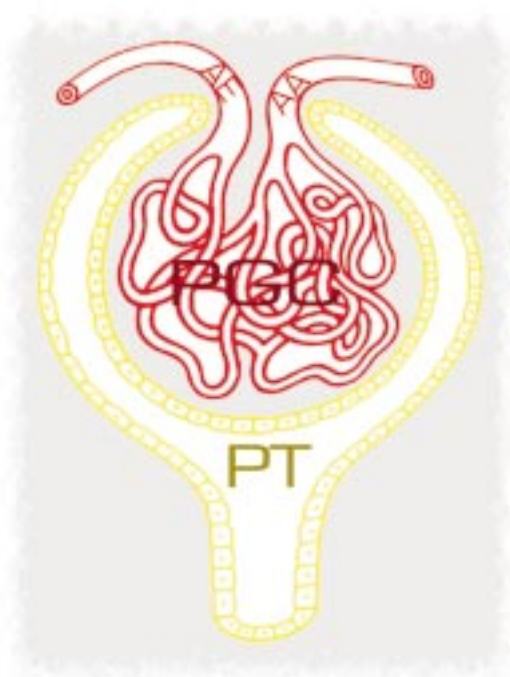


Figura 1 – O coeficiente de ultrafiltração (K_f), depende da diferença entre a pressão glomerular capilar (PGC) e a soma da pressão oncocítica e da pressão tubular (PT). A PGC por sua vez é determinada pela resistência da arteríola aferente (AA) e da arteríola eferente (AE).

valências ácidas, resultando na produção de urina permanentemente hipotónica e alcalina.

O factor mais implicado nestas alterações é a vasoconstrição pré-glomerular, cujo mediador principal ainda não está identificado – a angiotensina-II, o tromboxano A_2 e mesmo a noradrenalina têm sido as propostas mais plausíveis. Este fenómeno intenso leva a que as células tubulares e do interstício sofram isquémia, com a conseqüente expressão de moléculas de adesão celular e de natureza pro-inflamatória, infiltração por leucócitos mononucleares, aumento dos níveis de tromboxano A_2 e angiotensina-II e, finalmente perpetuação da vasoconstrição.

Os leucócitos são também responsáveis pela produção de TGF- β que induz os fibroblastos a produzir colagénio, responsável pela fibrose do interstício e, em última análise, pelas distorção e atrofia dos túbulos e eventual perda de glomérulos. Estes últimos parecem estar sob a alçada de um qualquer mecanismo protector, sendo menos vulneráveis aos danos isquémicos.

No período pós-obstrutivo, o potencial para recuperação da TFG depende da função renal anterior à obstrução, da severidade (duração e extensão) da obstrução e da presença de infecção ou de outras comorbilidades.



Figura 2 – Os aspectos típicos de hidronefrose congénita bilateral são visíveis nesta urografia endovenosa. À esquerda, bacinete e cálices dilatados com espessura parenquimatosa aparentemente conservada; à direita, incapacidade de concentração do contraste num bacinete extremamente dilatado sem visualização de qualquer grupo caliceal.

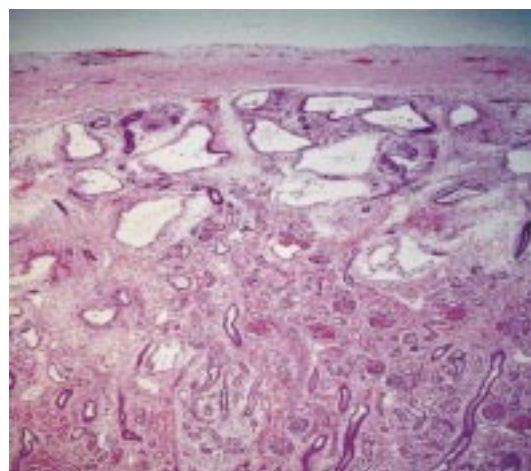


Figura 3 – Atrofia e dilatação tubular e esclerose glomerular, infiltrado inflamatório de predomínio linfocitário e espessamento da membrana basal.

A recuperação prever-se-á “total” se a duração da obstrução for inferior a uma semana. Apesar da recuperação da TFG poder ser “total”, estudos por micro-punção demonstram que alguns nefrónios nunca voltam a funcionar e outros exibem franca hiperfiltração compensadora. Após obstrução completa de apenas 24

horas cerca de 15% dos nefrónios não recuperam⁶. Os nefrónios mais afectados são os justa-medulares e os corticais profundos. Em geral não se esperará recuperação da função renal se a obstrução for superior a doze semanas⁷, embora haja raros casos descritos de recuperação após períodos de tempo superiores.

A obstrução altera a capacidade renal de lidar com o sódio, o potássio, o hidrogénio e outras valências ácidas e a água⁸.

Diminui a capacidade de concentração e diluição da urina, entre outros factores por diminuir a expressão da bomba Na⁺/K⁺-ATPase na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle e a expressão de aquaporina-2 no tubo colector. A capacidade de excreção de valências ácidas também fica comprometida, uma vez que o ritmo da amoniogénese no túbulo proximal diminui, tal como a expressão de H⁺-ATPase nas células intercaladas do tubo colector.

Após o alívio de obstrução bilateral, assiste-se frequente e previsivelmente à fase poliúrica, chamada “diurese pós-obstrutiva”. Para esta contribuem vários factores, como a expansão de volume, a acumulação de ureia e factores natriuréticos (ANP), assim como a disfunção tubular com consequentes diminuições da reabsorção do filtrado e da resposta a ADH e mineralocorticóides.

A poliúria pode levar a excreção excessiva de electrólitos e água, com o risco de se assistir a depleção de volume, hipocaliémia, hipo ou hipernatrémia, hipomagnesiémia e outras alterações menores. Em geral é autolimitada, durando dias a uma semana. A actuação médica deverá ser de vigilância do *status* hidroelectrolítico, devendo a reposição de fluidos ser considerada apenas se as perdas de água e electrólitos forem excessivas – a fluidoterapia inadequada pode promover e prolongar a diurese pós-obstrutiva.

O prognóstico da nefropatia obstrutiva pode ser melhorado se se investir no rápido diagnóstico e resolução da obstrução. Enquanto tal não sucede, a minimização das consequências a nível renal passa pela evicção de outras agressões que potenciam a primeira, como infecções urinárias, insultos isquémicos ou fármacos nefrotóxicos. Não existem actualmente terapêuticas específicas para proteger o rim durante este período.

Estão a ser estudadas novas terapêuticas destinadas a contrariar a vasoconstrição, a inflamação e a fibrose,

como a utilização de anti-inflamatórios não-esteróides selectivos para bloqueio da síntese de tromboxanos⁹, IECA's¹⁰, estatinas¹¹, NO (L-NAME)¹² e anti-proliferativos (MMF, azatioprina)¹³, com resultados promissores em modelos animais.

Bibliografia

1. Sachs SH, Aparicio SA, Bevan A *et al*. Late renal failure due to prostatic outflow obstruction: a preventable disease. *BMJ* 1989; 298: 156
2. dalCanton A, Stanziale R, Corradi A *et al*. Effects of acute ureteral obstruction on glomerular hemodynamics in rat kidney. *Kidney Int* 12: 403-411, 1977
3. Yarger WE, Griffith LD: Intrarenal hemodynamics following chronic unilateral ureteral obstruction in the dog. *Am J Physiol* 227: 816-826, 1974
4. Ichikawa I, Brenner BM: Local intrarenal vasoconstrictor-vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. *Am J Physiol* 236: F131-F140, 1979
5. Vaughan ED, Sorenson EJ, Gillenwater JY. The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. *Invest Urol* 1970; 8: 78-90
6. Bander SJ, Buerkert JE, Martin D, Klahr S: Long term effects of 24-hr unilateral ureteral obstruction on renal function in the rat. *Kidney Int* 28: 614-620, 1985
7. Better OS, Arieff AL, Massry SG *et al*. Studies on renal function after relief of complete obstruction of three months duration in man. *Am J Med* 1973; 54:234
8. Harris RH, Yarger WE: The pathogenesis of postobstructive diuresis. *J Clin Invest* 56:880-887, 1987
9. Pugliese F, Cinotti GA. NSAIDs and the kidney. *Nephrol Dial and Transplant* 12(3): 386-388, 1997
10. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R *et al*. Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. *Kidney Int* 1996 Apr; 49 (4): 1110-9.
11. Moriyama T, Kawada N, Nagatoya K, Horio M *et al*. Oxidative stress in tubulointerstitial injury. *Nephrol Dial and Transplant* 2000, 15 (Suppl 6): 47-49
12. Morrissey JJ, Ishidoya S, McCracken R *et al*. Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am Soc Nephrol*. 1996 Oct; 7 (10): 2202-12.
13. Bayazit AK, Bayazit Y, Noyan A, Gonlusen G, Anarat A. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine in obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2003 Feb; 18 (2): 100-4