

SISTEMA URINÁRIO

Data de aceite: 01/08/2024

Nicolas Ventura da Silva Mendes

Pedro Paulo Borba Queiroz

**João Pedro Marcelino Bueno Câmara
Nogueira**

Anna Clara Lopes de Moura

Nathalia Cavalcante Rocha

Luiz Mário Ladeira Resende Araújo

Antônio César Costa Araújo

Ana Carolina Guimarães Rezende

Bruna Letícia Dias Carvalho

Matheus Felipe de Oliveira

Júlia De Miranda Moraes

Marillia Lima Costa

a urina, composta por resíduos oriundos do metabolismo, cuja eliminação (como líquido, sais e subprodutos) permite o equilíbrio interno do corpo humano.

Esse sistema colabora com a manutenção da osmolaridade e do pH do sangue, controle do volume de sangue e da pressão arterial sistêmica, a produção hormonal e a filtração de substâncias nocivas. Portanto, o bom funcionamento das estruturas é fundamental para a homeostase corporal.

Rim

Os rins, que têm formato oval, retiram o excesso de água, sais e resíduos do metabolismo proteico do sangue, enquanto devolvem nutrientes e substâncias químicas ao sistema circulatório. Possuem posicionamento oblíquo, situados no retroperitônio sobre a parede posterior do abdômen, um de cada lado da coluna vertebral, no nível das vértebras T XII a L III (Figura 1).

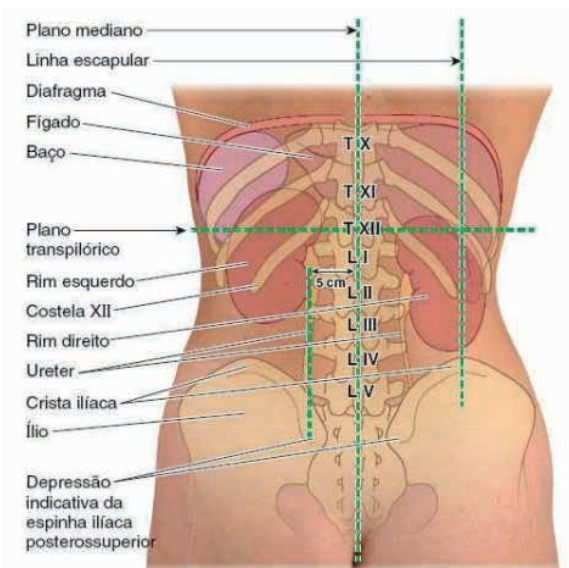
Em virtude da posição do fígado, o rim direito encontra-se 2cm abaixo do

INTRODUÇÃO

O sistema urinário é formado por um par de rins, dois ureteres, bexiga urinária e uretra, que produzem, armazenam temporariamente e eliminam

esquerdo, de modo que seu polo inferior está a aproximadamente um dedo acima da crista ilíaca, o que possui relevância cirúrgica, já que o acesso comum aos rins se dá pela parede posterior do abdome. No entanto, a posição dos rins não é estática, pois o movimento do diafragma faz com que se movam de 2 a 3 cm durante a respiração profunda.

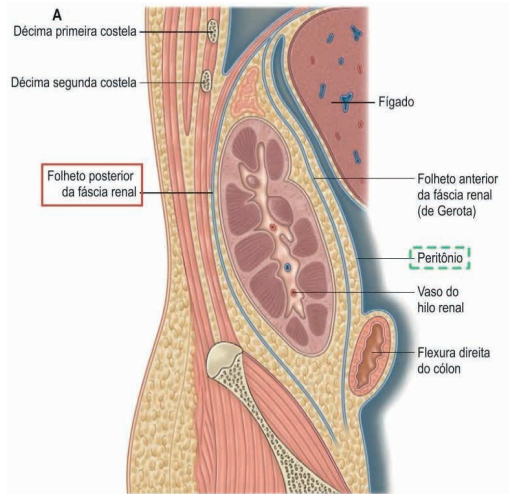
Figura 1: Localização do Rim.



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

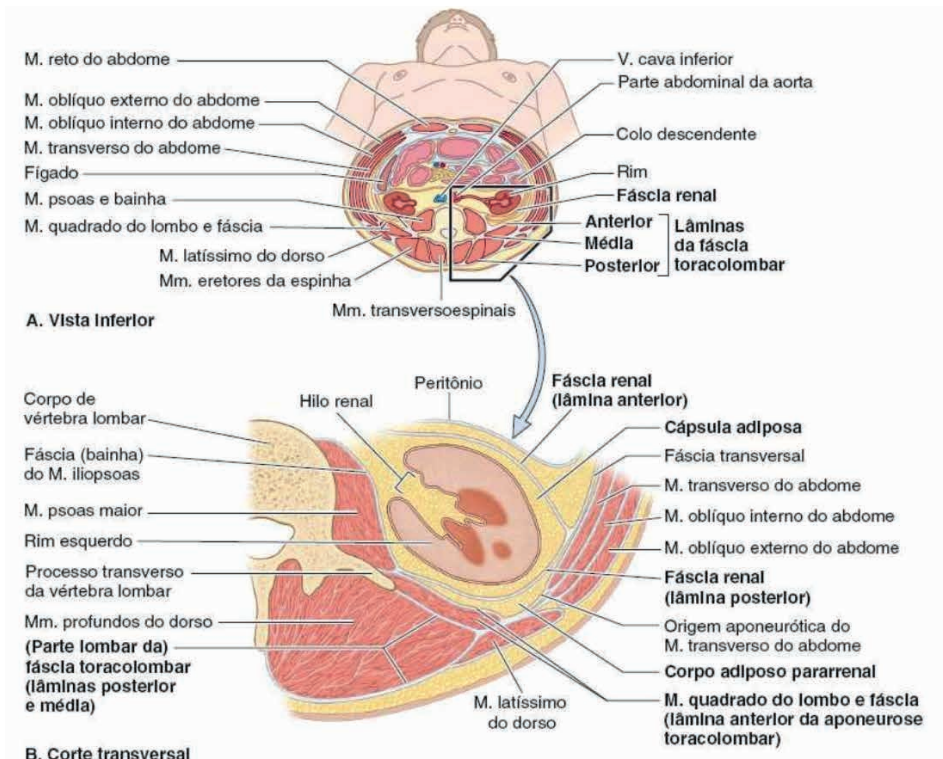
Existem estruturas anatômicas que envolvem os rins, sendo a gordura perirrenal a camada mais externa, seguida da fáscia renal (constituída de tecido conjuntivo denso), acima da cápsula renal. A gordura perirrenal é composta por células adiposas e com função protetora e de manter a posição do rim no espaço retroperitoneal; está em contato com órgãos como fígado, pâncreas e intestino e em excesso pode contribuir para doenças crônicas como hipertensão. A fáscia renal (Figura 2), por sua vez, é constituída por duas camadas: a visceral, mais interna e em contato direto com o rim; e a parietal, externa e mais grossa, em contato com a parede abdominal posterior e com outras fáscias, inserida nos músculos da parede posterior, sendo que sua parte posterior funde-se com a fáscia do psoas maior (Figura 3), anteriormente e se estende pela linha mediana até se comunicar com o outro lado. A cápsula renal, constituída por tecido conjuntivo, com uma camada de miofibroblastos e outra de fibroblastos, permite contração e adaptação às constantes mudanças de pressão no órgão.

Figura 2: Folhetos da Fásia renal.



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

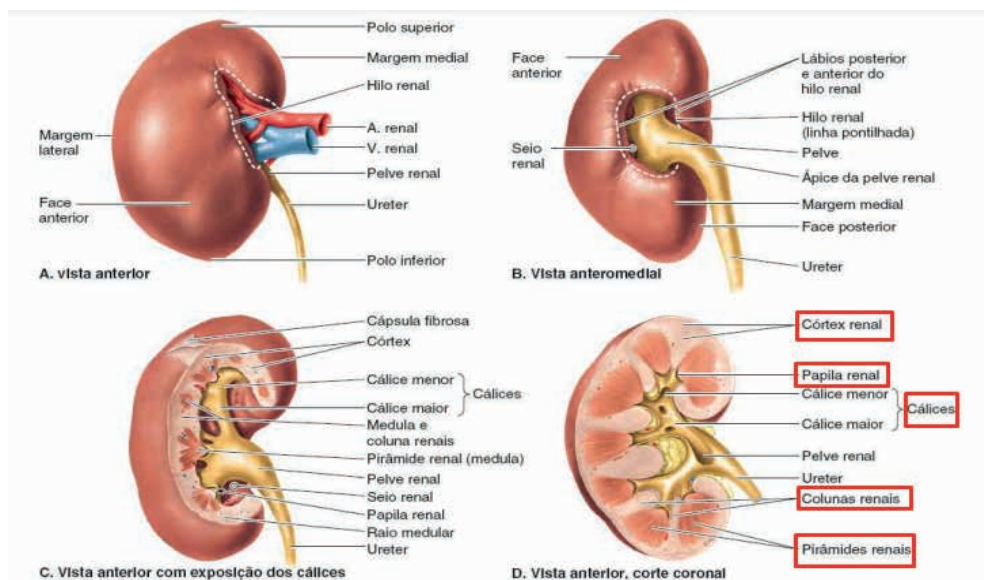
Figura 3: Músculos da parede .



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

Internamente, pode ser dividido em **medula** e **córtex** renal, sendo a medula a camada mais interna, onde estão as **pirâmides renais**, cujo ápice converge para o **seio renal**, por onde projetam-se como **papilas** para os cálices **renais**. O córtex consiste na camada mais externa, arqueando-se sobre a base das pirâmides renais por meio das **colunas renais** (Figura 4). Sendo assim, o córtex preenche o espaço não ocupado pelas pirâmides renais. A pelve renal é a estrutura que recebe os cálices, afunilando-se para o ureter.

Figura 4: Estrutura Renal.

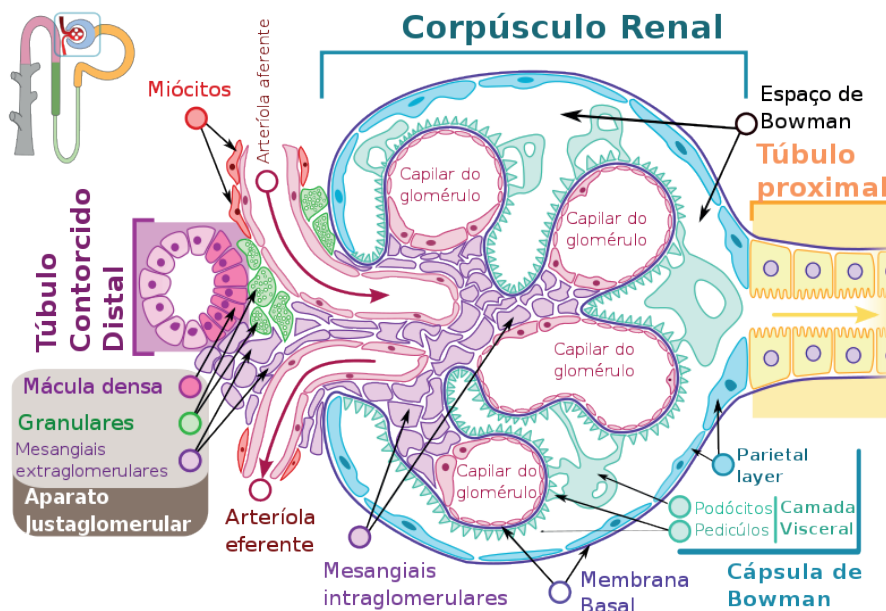


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Cada um dos rins possuem estruturas denominadas **túbulos uriníferos**, formados pela união do néfron com o ducto coletor. Os néfrons, unidades funcionais dos rins responsáveis pela formação da urina, processo complexo, composto por três fases distintas que se sucedem: a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular. A primeira etapa, a filtração glomerular, ocorre no glomérulo renal, é responsável por separar os componentes do sangue dos elementos que compõem a urina. Em seguida, a reabsorção tubular ocorre nos túbulos renais seguintes, onde substâncias úteis para o corpo são reabsorvidas e reintroduzidas no fluxo sanguíneo, enquanto os resíduos e substâncias tóxicas continuam a ser eliminados. Finalmente, na etapa de secreção tubular, outras substâncias são adicionadas à urina, em direção ao lúmen do néfron, resultando em sua composição final.

Os néfrons (Figura 5) são compostos pelo Corpúsculo Renal e pelo Túbulo renal (túbulo contorcido proximal, Alça de Henle e Túbulo Contorcido distal). O Corpúsculo Renal, ou **Corpúsculo de Malpighi** contém dois pólos, um **vascular**, por onde entra a arteríola aferente e sai a eferente, e pelo pólo **urinário**, de onde sai o túbulo contorcido proximal. A **cápsula de Bowman**, componente do Corpúsculo, protege o glomérulo e é constituída por dois folhetos, o **parietal** (externo), composto por um epitélio **simples pavimentoso**, apoiado sobre membrana basal, e o **visceral** (interno), formado por células **epiteliais e podócitos**, que envolvem toda extensão da rede de capilares e constituem, junto com o endotélio vascular e as membranas basais, a **barreira de filtração glomerular**. Entre os dois folhetos encontra-se o **espaço urinífero ou capsular**, por onde vai passar o **filtrado glomerular**.

Figura 5: Diagrama da estrutura de um corpúsculo renal

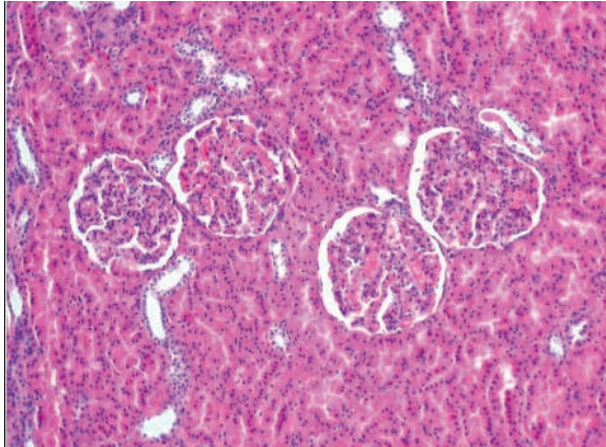


Fonte: JEFFERSON SCIENCE. Corpúsculo Renal, 2023.

O **Glomérulo renal** é uma rede de capilares em forma de “tufo”, revestidos por **células endoteliais fenestradas, podócitos e mesângio**, que contém as células mesangiais. As **células mesangiais** são **pericitos especializados**, com funcionalidade similar a células musculares lisas e macrófagos; são **contráteis, fagocíticas e com potencial de proliferação**, sintetizam tanto matriz como colágeno, além de **secretar substâncias** biologicamente ativas (**prostaglandinas e endotelinas**, que são importantes para a constrição das arteríolas) e proporcionam suporte, regulam o fluxo pela contração e respondem a angiotensina II.

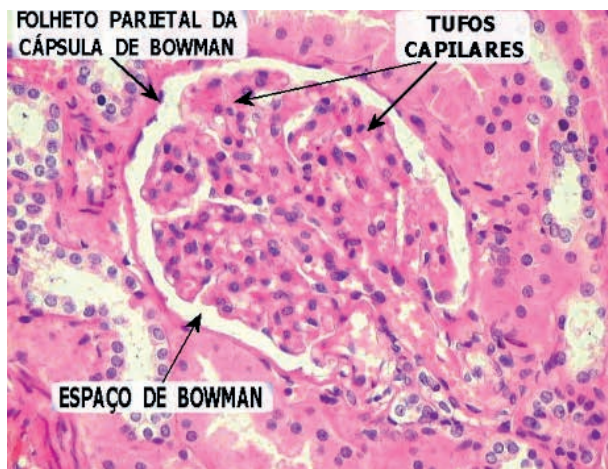
A **barreira de filtração** é formada pelas **células endoteliais** dos capilares fenestrados, pelo folheto visceral, pela **dupla membrana basal** (das células endoteliais e dos podócitos), e pelo prolongamento secundário dos **podócitos**. A superfície das células endoteliais é revestida com **glicoproteínas de carga elétrica negativa**, que bloqueiam a passagem de grandes moléculas aniônicas, sendo permeável à água, **uréia, glicose, e pequenas proteínas**.

Figura 6: Glomérulos e Túbulos Contorcidos proximais e distais.



Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

Figura 7: Glomérulo



Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

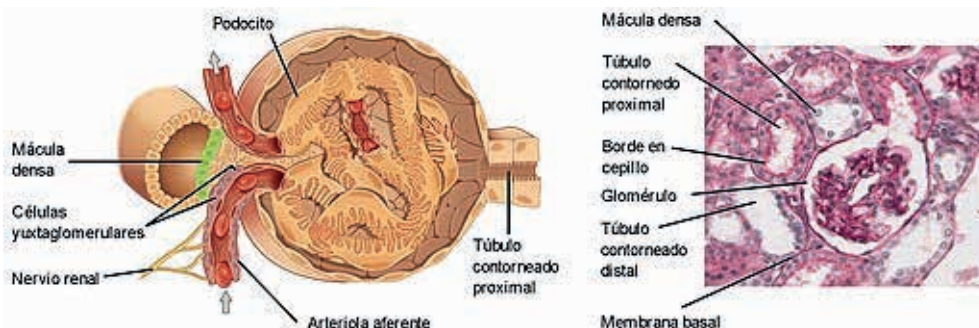
A **filtração glomerular** é um processo no qual o sangue é empurrado através de pequenos vasos sanguíneos aglomerados em uma cápsula e são chamados de **glomérulos**, presentes nos rins. Esses glomérulos têm uma estrutura fina que permite que líquidos e solutos sejam filtrados e passem para os túbulos renais, onde são processados para a formação da urina. A filtração glomerular é importante para remover resíduos e excesso de líquidos do sangue, mantendo o equilíbrio adequado de água e eletrólitos no organismo. Problemas na filtração glomerular podem levar a problemas renais e até mesmo a falha renal. Nesse processo, aproximadamente 20% do plasma sanguíneo passa dos capilares para o espaço de Bowman e cujos componentes, presentes nesse ultrafiltrado, são praticamente iguais aos do plasma sanguíneo, com exceção de proteínas, substâncias que estão ligadas às proteínas plasmáticas e células sanguíneas (hemácias). Os outros 80% do sangue que não foram filtrados circulam dentro do glomérulo e saem pela arteríola eferente. Todo esse sangue passa pelo sistema peritubular, o que permite que durante o trajeto muitas substâncias consigam ser secretadas para os túbulos e absorvidas.

Algumas estruturas microscópicas contribuem para a eficiência da filtração glomerular, as quais destacam-se o endotélio do capilar, a membrana basal do endotélio e a parede da cápsula de Bowman. O endotélio do capilar apresenta fenestrações que permitem a passagem de substâncias maiores, incluindo algumas proteínas. No entanto, após essa camada encontra-se uma membrana basal contínua e densa que impede a passagem de estruturas maiores e permite apenas a passagem das menores. Essa membrana basal é subdividida em lâmina densa, localizada no centro, e lâmina rara, presente interna e externamente, formando uma estrutura semelhante a um “sanduíche”.

Além disso, há outra barreira de filtração composta por um prolongamento da membrana de Bowman, que forma os podócitos e pedicelos. Essas estruturas aderem à parte final da membrana basal, chamada de lâmina rara externa, e há um espaço muito pequeno entre os podócitos e pedicelos, de aproximadamente 30 nanômetros de diâmetro, denominados fendas de filtração. Mas ainda há outra barreira elétrica, constituída por ácido siálico, que confere uma carga geral negativa à barreira de filtração, repelindo macromoléculas de carga negativa.

Obs: é importante lembrar que essa carga na membrana não influencia na filtragem de pequenos íons, pois eles são muito pequenos. Exemplos: sódio, potássio, cloreto, entre outros.

Figura 8: Representação Esquemática do Glomérulo e a Microbiologia da Membrana Filtrante Glomerular



Fonte: MAESTRO VIRTUALE. Glomérulo Renal: Estrutura, Funções e Patologias, 2023.

A passagem de substâncias através da barreira hemato urinária ocorre quando as forças de Starling (coloidosmótica do capilar, hidrostática da cápsula de Bowman e hidrostática do capilar) atuam em direções opostas e se sobrepõem, permitindo a passagem de substâncias do capilar para o espaço de Bowman. Existem mecanismos que regulam a velocidade de passagem desse ultrafiltrado, que serão descritos mais adiante.

A pressão hidrostática do capilar glomerular consiste na pressão exercida pelo sangue nos capilares glomerulares do rim. Essa pressão é gerada pela força de bombeamento do coração e pela resistência dos vasos sanguíneos e favorece o processo de filtração. Quando o sangue flui pelos capilares glomerulares, a pressão hidrostática do sangue empurra os fluidos e solutos através dos poros na parede dos capilares glomerulares, permitindo que eles sejam filtrados para dentro da cápsula renal. Essa pressão é constante e elevada durante todo o percurso do capilar dentro do glomérulo, enquanto diminui nos outros capilares sistêmicos. Tal característica evita que o plasma seja filtrado em áreas impróprias, o que poderia levar a um quadro de edema.

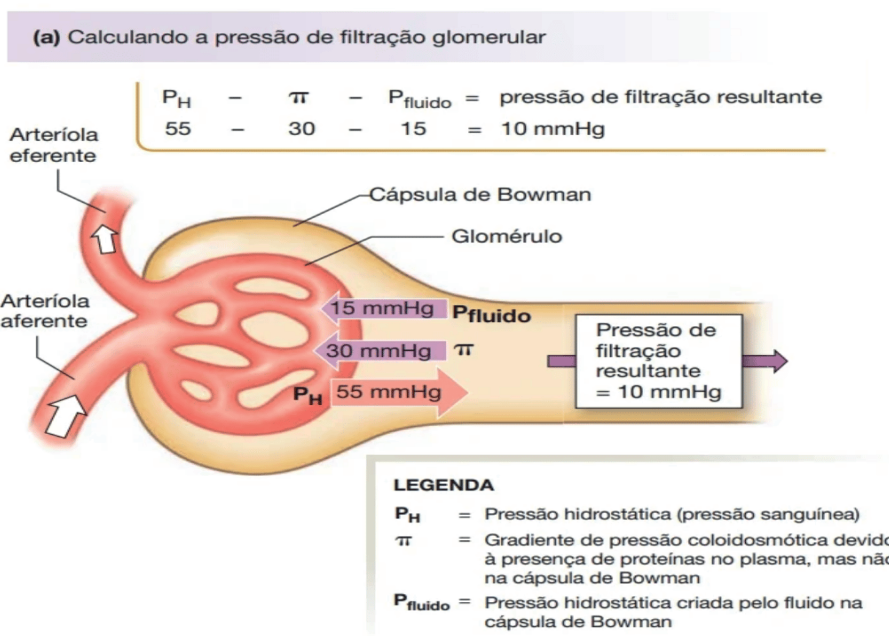
Por sua vez, a pressão coloidosmótica, também conhecida como pressão osmótica, é a pressão exercida pelos solutos no plasma sanguíneo e outros fluidos corporais. Essa pressão é gerada pela concentração de proteínas, como albumina e globulina, que são dissolvidas no líquido circulante do corpo, muito muito grandes para atravessar os poros dos capilares; por essa razão elas permanecem no plasma sanguíneo, gerando uma pressão que puxa o líquido de volta para os capilares. A pressão coloidosmótica é essencial para manter o equilíbrio adequado entre o fluido dentro e fora dos capilares, sendo assim contrária à filtração glomerular.

A terceira força envolvida no processo de filtração é a pressão exercida pela Cápsula de Bowman. Uma vez que nesse espaço não há a presença de proteínas em virtude das barreiras de filtração glomerulares, a concentração de água nesse espaço seja maior que a existente no plasma sanguíneo. Essa diferença de concentração favorece o movimento, por osmose, de água da cápsula para o interior dos capilares, dificultando assim o processo de filtração.

Em situações normais no glomérulo, a pressão coloidosmótica é bastante reduzida, com tendência a atingir níveis próximos a 0 mmHg. Nos capilares sistêmicos, a pressão coloidosmótica que os tecidos exercem sobre o capilar é significativamente maior em comparação à pressão no rim.

No que concerne à pressão coloidosmótica plasmática nos capilares do glomérulo, esta apresenta variabilidade, situando-se em torno de 25 mmHg próximo à arteríola aferente e 35 mmHg próximo à arteríola eferente. Esse fenômeno ocorre porque as proteínas plasmáticas não são filtradas, o que leva a um aumento da pressão no capilar glomerular na hora da saída pela arteríola eferente (menos plasma e mais proteínas). Por fim, a pressão hidrostática da cápsula de Bowman é elevada em decorrência da resistência hidráulica.

Figura 9: Pressões Envolvidas na Filtração Glomerular



Fonte: SILVERTHORN: Fisiologia humana, uma abordagem integrada. 7. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017.

Existem alguns fatores que alteram as forças de Starling de acordo com a necessidade sistêmica:

A alteração da pressão hidrostática do capilar (PCG) ocorre devido à constrição das arteríolas aferentes e eferentes. A constrição da arteríola eferente aumenta a taxa de filtração glomerular, pois o sangue circula por mais tempo dentro do glomérulo, o que aumenta a pressão dentro dele (PCG). Em contrapartida, se houver constrição da arteríola aferente, ocorrerá o oposto, ou seja, diminuição da quantidade de sangue que entra no glomérulo (fluxo sanguíneo renal), resultando em diminuição da pressão dentro do glomérulo (PCG), o que reduz o ritmo de filtração glomerular. A alteração da pressão coloidosmótica está relacionada com a concentração das proteínas plasmáticas presentes no sangue do capilar glomerular. Se a concentração sanguínea de proteínas aumentar (exemplo: hipovolemia), ocorrerá diminuição da filtração glomerular devido ao aumento da pressão coloidosmótica do capilar. Por outro lado, se a concentração dessas proteínas plasmáticas diminuir, ocorrerá aumento da taxa de filtração glomerular devido à diminuição da pressão coloidosmótica do capilar glomerular. As alterações hidrostáticas na cápsula de Bowman ocorrem mais em situações patológicas, como quando o paciente apresenta um cálculo renal. Nesse caso, o aumento da pressão hidrostática na cápsula diminui o ritmo de filtração glomerular devido à força retrógrada gerada pelo retorno do ultrafiltrado dos túbulos para a cápsula.

Para determinar a taxa de filtração glomerular, é necessário administrar uma substância que seja totalmente depurada, ou seja, quando ela passar pelo glomérulo, a concentração dessa mesma substância no ultrafiltrado será igual à do plasma sanguíneo (clearance de 100%). É importante lembrar que a substância deve ser inerte e não pode se ligar a nenhuma proteína ou substância presente no sangue, nem ser reabsorvida em nenhuma porção tubular. Na clínica, a substância mais comumente utilizada para o cálculo do ritmo de filtração glomerular é a creatinina.

A regulação do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular é essencial para manter a homeostase do organismo e garantir o bom funcionamento renal. Vários mecanismos de autorregulação e feedbacks fisiológicos trabalham juntos para manter a pressão arterial, fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular dentro de limites saudáveis. Esses mecanismos incluem o controle miogênico, feedback tubuloglomerular, controle pelo sistema nervoso simpático e feedback pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). A interação complexa entre esses mecanismos permite a regulação precisa do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular para manter a homeostase do organismo.

→ Segue abaixo a descrição dos mecanismos regulatórios mencionados anteriormente:

1. Mecanismo miogênico: baseado na resposta das células musculares lisas das arteríolas à mudanças na pressão arterial. A distensão das arteríolas aferentes (ocorre quando a pressão arterial está elevada) leva a uma contração reflexa das células musculares lisas, reduzindo o diâmetro do vaso e, portanto, diminuindo o fluxo sanguíneo renal. Da mesma forma, uma diminuição na pressão arterial causa o relaxamento das células musculares lisas, aumentando o diâmetro das arteríolas aferentes e, portanto, aumentando o fluxo sanguíneo renal.
2. Mecanismo tubuloglomerular, que envolve a interação entre a mácula densa e as células justaglomerulares. A mácula densa é sensível à concentração de íons sódio no fluido tubular e, em resposta a uma redução na concentração de sódio, estimula a liberação de renina pelas células justaglomerulares. A renina causa a vasoconstrição das arteríolas aferentes e aumenta a resistência vascular renal, reduzindo o fluxo sanguíneo renal e aumentando a pressão hidrostática glomerular. O aumento da pressão hidrostática glomerular ajuda a manter a taxa de filtração glomerular estável.
3. Feedback pelo sistema nervoso simpático também regula o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A estimulação do sistema nervoso simpático causa a vasoconstrição das arteríolas renais, aumentando a resistência vascular renal e diminuindo o fluxo sanguíneo renal. A vasoconstrição também reduz a taxa de filtração glomerular, protegendo o rim contra o aumento da pressão arterial.
4. Feedback pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) regula a pressão arterial e a taxa de filtração glomerular. A liberação de renina pelas células justaglomerulares em resposta a uma redução na pressão arterial ou a uma estimulação simpática converte o angiotensinogênio em angiotensina I (no fígado), que é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) nos pulmões. A angiotensina II causa a vasoconstrição das arteríolas eferentes, aumentando a resistência vascular renal e, portanto, aumentando a pressão hidrostática glomerular e a taxa de filtração glomerular.

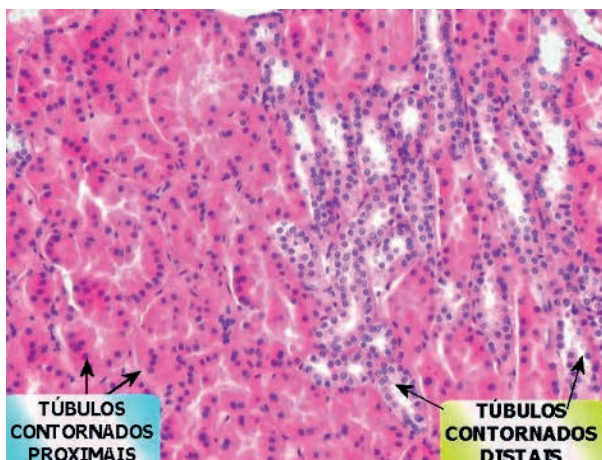
O produto resultante do processo de filtração, denominado ultrafiltrado, entra na estrutura seguinte do túbulo renal, o Túbulo **contorcido proximal**, constituído de epitélio **cúbico simples**, rico em mitocôndrias com microvilosidades, formando a “**borda em escova**”. São mais acidófilos vistos na lâmina. O ultrafiltrado do espaço urinário passa pelo TCP sendo **reabsorvido** em sua maioria, uma vez que esse túbulo é altamente permeável à água e local onde ocorre a reabsorção de sódio, cloreto, glicose e aminoácidos e eliminação da uréia. É importante salientar que 2 processos muito importantes ocorrem nos túbulos renais a **reabsorção tubular** e a **excreção tubular**.

A reabsorção tubular é uma das etapas do processo de formação da urina que ocorre nos túbulos renais, onde ocorre a recuperação de nutrientes e água necessários para o corpo. Essa etapa é fundamental para manter o equilíbrio hidroeletrólítico do organismo, pois permite que os nutrientes e a água que foram filtrados no glomérulo renal voltem para a corrente sanguínea, evitando sua perda excessiva pela urina. A reabsorção renal envolve a passagem de substâncias do filtrado tubular, que é composto de água e diversas

substâncias filtradas pelo glomérulo renal, de volta para o sangue. Ela ocorre por meio de mecanismos ativos e passivos, envolvendo o transporte de íons e moléculas através das células dos túbulos renais. Dessa forma, as substâncias que são reabsorvidas incluem glicose, aminoácidos, eletrólitos como sódio e cloreto, bem como a maioria da água filtrada.

A secreção tubular é responsável por remover do sangue algumas substâncias que não foram filtradas pelo glomérulo renal, mas que precisam ser eliminadas do corpo, como por exemplo, algumas drogas, toxinas, íons hidrogênio e potássio. A secreção tubular ocorre principalmente na porção distal dos túbulos renais e envolve a passagem dessas substâncias do sangue para o filtrado tubular, que se encontrarão na composição da urina para ser eliminada do corpo. Essa passagem é realizada por mecanismos ativos de transporte, que utilizam bombas moleculares para mover essas substâncias das células dos túbulos renais para o filtrado tubular, a secreção também tem uma importante função na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico do corpo. Esses processos serão descritos posteriormente.

Figura 10: Túbulos Contorcidos Distais e Proximais



Fonte: ANATPAT-UNICAMP, 2023.

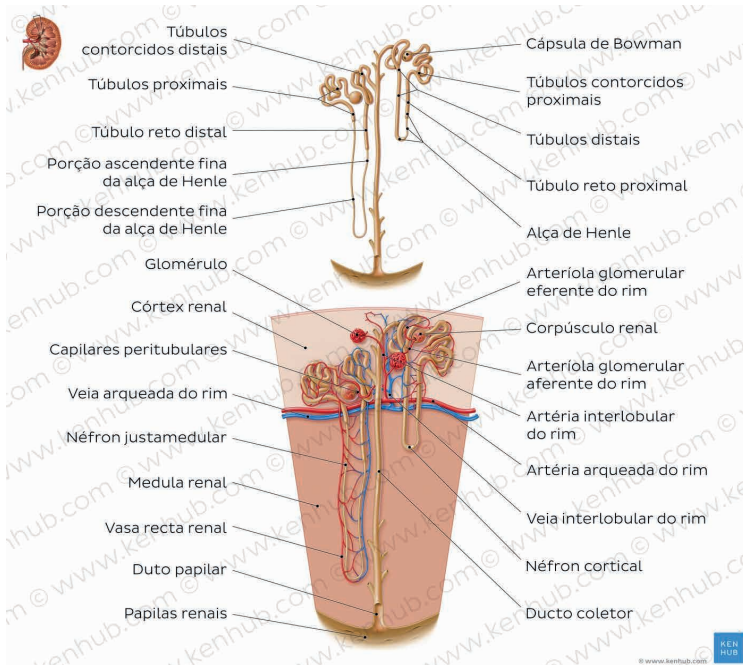
A grande quantidade de mitocôndrias presente nas células do túbulo contorcido proximal estão intimamente ligadas à grande quantidade de bombas de sódio e potássio, localizadas na membrana basal da célula tubular, e atua bombeando 3 íons sódios para o líquido intersticial e 2 íons potássios para o citosol da célula tubular. Dessa maneira tem-se a formação de um gradiente de concentração que favorece a passagem de sódio do lúmen do túbulo para o citoplasma da célula tubular, via canal seletivo de sódio, conhecido como ENaC. Além disso, a reabsorção de sódio cria um gradiente elétrico positivo e, conseqüentemente, o ânion cloreto é puxado e passa entre as células tubulares para o interstício.

Com a saída do íon sódio, o filtrado passa a ser mais diluído e por osmose a água é reabsorvida por canais conhecidos como **aquaporinas**. O gradiente de concentração formado pelo sódio também favorece a reabsorção de outras substâncias, tais como aminoácidos e glicose. A reabsorção de glicose, por sua vez, ocorre por meio do co-transportador SGLT, que transporta uma molécula de sódio e uma de glicose para o meio intracelular, enquanto que o transportador tipo GLUT lança a glicose para o líquido intersticial.

No túbulo contorcido proximal também ocorre a reabsorção de bicarbonato, que é realizada por co-transportadores presentes na membrana basolateral, que lançam o íon sódio e bicarbonato para o líquido intersticial.

A alça de Henle é uma estrutura em formato de U, com um segmento delgado interposto em dois segmentos espessos, localizados na região córtico-medular e iniciam seu trajeto na região cortical e se dirigem para a região medular, sendo curtas nos néfrons corticais e longas nos néfrons justamedulares. É dividida em três segmentos: segmento fino descendente, segmento fino ascendente e segmento espesso ascendente. O segmento fino **descendente** é continuação do TCP, pouco corado e absorve **15% da água** filtrada por osmose, via aquaporinas, tendo em vista que conforme a alça desce em direção a medula, há o aumento da osmolaridade ao redor dos tubos e conseqüentemente a passagem para o interstício via aquaporinas é favorecida. Já o segmento espesso **ascendente** é contínuo com o TCD e totalmente **impermeável** à água. Nesta porção, há reabsorção de 25% de **NaCl, K⁺, Ca²⁺ e HCO₃⁻**, processo mediado, principalmente, pelo co-transportador NKCC que lança os íons sódio, potássio e dois íons cloretos do lúmen tubular para dentro da célula tubular e, posteriormente, os canais os canais de potássio e cloreto jogam esse íons para o líquido intersticial. No **segmento descendente fino** temos moderada permeabilidade a íons e moléculas e é constituído de epitélio pavimentoso simples. O **ramo espesso ascendente** é formado por epitélio cúbico ou colunar simples e faz reabsorção de íons como: Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca⁺ e outros íons.

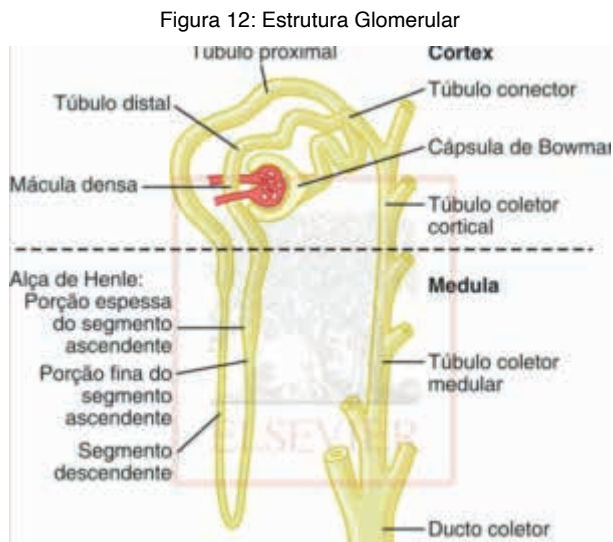
Figura 11: Organização dos Túbulos Renais



Fonte: Kenhub, 2023.

O **Túbulo Contorcido Distal** é formado por epitélio **cúbico simples**. Suas células **são menores e menos acidófilas com citoplasma mais claro**. A primeira porção do túbulo forma a mácula densa que compõe o aparelho justaglomerular que possui sensibilidade às concentrações dos íons de Sódio e de Cloro, o que gera um sinal molecular que altera o calibre da arteríola aferente, regulando assim a **filtração glomerular**. A segunda parte do túbulo é diluidora e reabsorve solutos, sendo impermeável a água e uréia, tornando o conteúdo tubular mais diluído. Nessa região, ocorre principalmente reabsorção de cloreto de sódio e isso se deve principalmente à presença do co-transportador NCC, que bombeia sódio e cloreto para dentro das células tubulares, enquanto que a bomba de sódio e potássio bombeia íon sódio para o interstício e íon potássio para dentro do lúmen tubular. Em situações de aumento da osmolaridade do líquido extracelular, a neuro-hipófise secreta vasopressina, que atua sobre as células principais, concentradas na porção final do túbulo distal e nos túbulos conectores. Uma vez que a vasopressina interage com os receptores presentes nessas células, há ativação de proteínas G e produção de segundos mensageiros, de maneira que o resultado final é a inserção aquaporinas tipo 2 na membrana apical das células principais e, conseqüentemente, tem-se maior reabsorção de água. Além disso, as células principais também reabsorvem cloreto de sódio e secretam íon potássio, devido a presença do canal específico de sódio, ENaC, e também a bomba de sódio e potássio. Na membrana apical da célula principal, também está presente o co-transportador KCC, que lança concomitantemente íons potássio e cloreto para o lúmen tubular.

Os ductos coletores dividem-se em Túbulo coletor cortical e Ducto medular. O **Túbulo coletor cortical** é formado pelas células principais e intercaladas. As células principais reabsorvem água e íon sódio e secretam íon potássio para o interior do túbulo, enquanto as intercaladas reabsorvem íon potássio e secretam H+. Já o **ducto coletor medular** é o local de processamento final da urina, permeável a água e dependente do hormônio **ADH**.



Fonte: RESUMOS MEDICINA. Tudo sobre Histologia do Sistema Urinário, 2023.

No final dos túbulos distais e nos ductos coletores, além das células principais, também existem as células intercalares alfa e beta, sendo que as células alfa intercalares secretam íon hidrogênio e reabsorvem íon potássio, enquanto que as células beta intercalares secretam íon bicarbonato e reabsorvem hidrogênio e cloreto.

De modo prático, o caminho que a urina realiza, internamente no rim após sua formação é: Papila renal → Cálices menores → Cálices maiores (formados por 2 ou 3 cálices menores) → Pelve renal → Ureter.

AÇÃO DOS FÁRMACOS

Furosemida

É um fármaco que age sobre o ramo ascendente espesso da alça de Henle. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição do co-transportador NKCC, presente na membrana luminal e tem a função de reabsorver os íons cloreto e potássio simultaneamente. Ao inibir esse transportador, a Furosemida aumenta a quantidade de sódio no lúmen tubular, íon altamente osmótico, que provoca a retenção de água no túbulo, aumentando a excreção de água.

É um medicamento que também atua como anti-hipertensivo, e seu uso prolongado pode levar a quadros de hiponatremia, devido à redução de sódio sérico, assim como hipocalcemia e hipocalemia, decorrentes da redução de cálcio e potássio séricos, íons que também têm seu transporte alterado pelo uso do fármaco em questão.

Tiazídicos (hidroclorotiazida e metazolona)

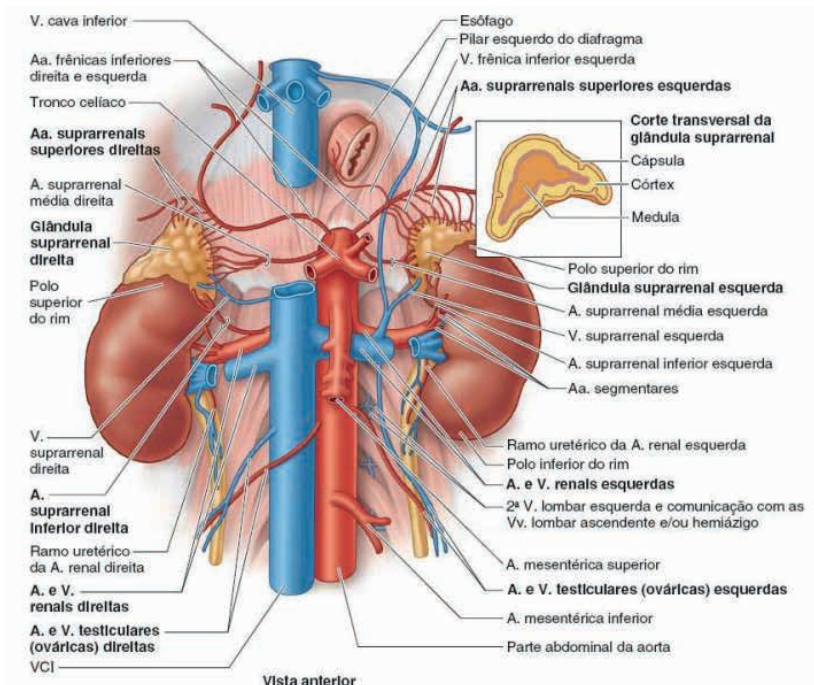
Esses fármacos agem sobre a parte inicial dos túbulos distais. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da bomba de sódio e potássio presente na membrana luminal. Atuam como diuréticos, sendo possíveis substitutos da furosemida.

Espironolactona:

É um fármaco que age sobre os túbulos coletores. Nessa região há uma atividade intensa da bomba de sódio e potássio, com conseqüente aumento da taxa de excreção do potássio. Ademais, há o bloqueio da secreção ativa de íon hidrogênio por células alfa intercaladas.

Neurovasculatura

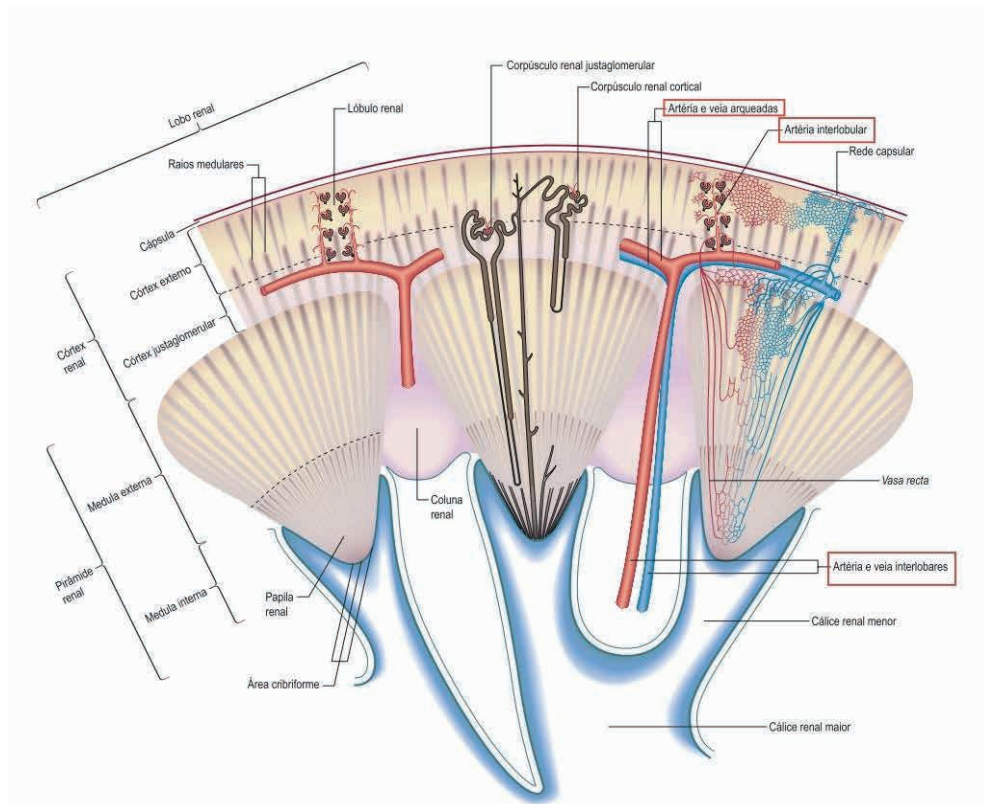
Figura 13: Vasos Renais



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A irrigação dos rins é feita pelas artérias renais (Figura 13), que surgem entre os níveis de L1 e L2, nas laterais da *A. aorta abdominal*, logo abaixo da origem da *A. mesentérica superior*. A *A. renal direita* é mais longa e passa posteriormente à veia cava inferior, veia renal direita, cabeça do pâncreas e porção ascendente do duodeno. Já a *A. renal esquerda* é mais curta, passando posteriormente à *veia renal esquerda*, corpo do pâncreas e veia esplênica. Depois de entrar no rim a artéria renal se divide em artérias interlobares (que passam através das colunas renais pelas laterais das pirâmides); na junção corticomedular as artérias interlobares mudam de uma direção vertical para horizontal, dando origem às artérias arqueadas; ramos verticais das artérias arqueadas entram no córtex renal e tornam-se artérias interlobulares (Figura 14) que se ramificam várias vezes para formar as arteríolas aferentes que, por sua vez, formam a rede capilar glomerular que prosseguem na arteríola eferente.

Figura 14: Artérias Interlobulares



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Acerca das veias renais (Figura 13), a veia renal esquerda é 3 vezes maior e mais superior que a direita, e por essa razão a nefrectomia de doador vivo é preferencialmente realizada nesse lado. Além disso, a veia renal esquerda cruza a artéria aorta abdominal anteriormente, cruzamento este imediatamente abaixo da artéria mesentérica superior. Vale citar que o decúbito dorsal prolongado em gestantes pode ocasionar compressão da veia renal esquerda, isso porque a artéria mesentérica superior exerce uma pressão sobre ela.

Sobre os nervos do rim, esses se originam no plexo renal, formado por fibras simpáticas e parassimpáticas, sendo suprido por fibras dos nervos esplâncicos abdominopélvicos.

Ureter

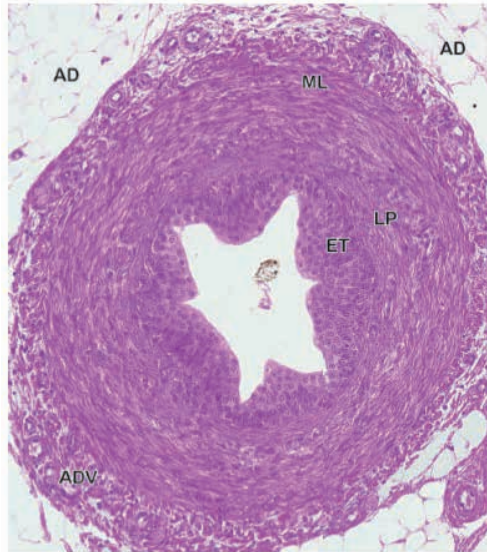
Os ureteres são ductos musculares, de 25 a 30 cm de comprimento, com função de conduzir urina dos rins para a bexiga. Eles apresentam o seguinte caminho: Saem inferiormente, dos ápices das pelves renais nos hilos renais, passam sobre a margem da pelve na bifurcação das artérias ilíacas comuns, passam ao longo da parede lateral da pelve e entram na bexiga urinária. Ademais, atravessam a bexiga, obliquamente, o que impede o refluxo da urina.

Os nervos da parte abdominal, originados dos plexos renal, aórtico e mesentérico superior, são responsáveis pela inervação ureteral. A dor é conduzida por fibras aferentes viscerais que acompanham retrogradamente as fibras simpáticas chegando a nível medular de T10-L2. A dor pode ser localizada, inguinal ipsilateral, e referida em áreas cutâneas inervadas de T10-L2. Em homens, o nervo genitofemoral parte de L1, de modo que pode existir dor referida na bolsa escrotal quando tratamos de cálculos ureterais.

Os ureteres são compostos histologicamente por três túnicas (Figura 15):

- **Mucosa:** Epitélio de revestimento (de transição), cuja forma modifica-se de acordo com o grau de distensão apoiado sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo
- **Muscular:** Formada por duas camadas musculares, uma circular interna e outra longitudinal externa
- **Adventícia:** Composta por tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo

Figura 15: Corte transversal do ureter (LP: Lâmina própria; ML: Músculo liso; ET: Epitélio de transição; AD: Adventícia)

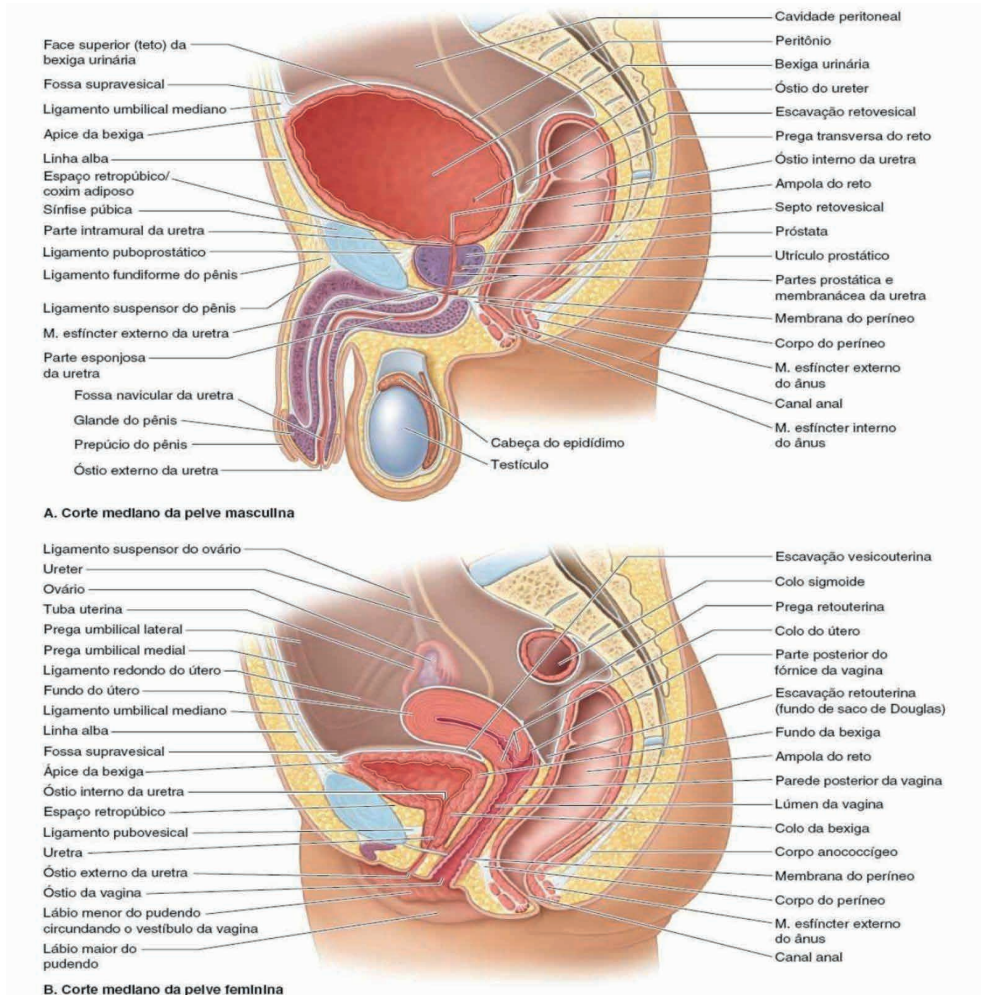


Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José; ABRAHAMSOHN, Paulo. Histologia básica. 13. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

Bexiga

A bexiga é uma **víscera oca** (Figura 16), com paredes musculares que funciona como um reservatório temporário de urina, sendo marcada por **grande distensibilidade**. Quando está vazia se encontra na pelve menor, parcialmente superior e posterior aos ossos púbicos, inferior ao peritônio, apoiada sobre o púbis e a sínfise púbica anteriormente, sobre a parede vaginal anterior ou a próstata. Seu colo é fixado pelos ligamentos laterais vesicais e arco tendíneo da pelve (principalmente o componente anterior - ligamento pubovesical ou puboprostático em homens). Nas mulheres, ainda existe o paracolpo (inserção lateral da vagina ao arco tendíneo da fáscia da pelve), que funciona como fator indireto para sustentação da bexiga.

Figura 16: Anatomia da Bexiga.

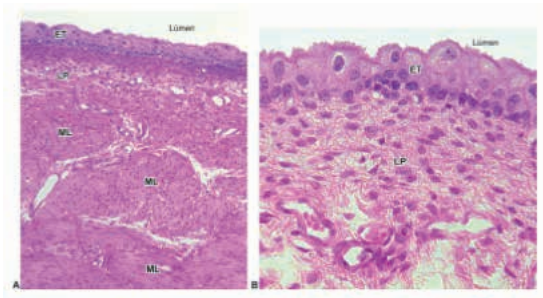


Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

A bexiga, assim como o ureter, também é composta por **três túnicas** (Figura 17):

- **Mucosa:** Epitélio estratificado de transição sobre a lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo
- **Muscular:** Constituída por uma camada muscular circular média e camadas longitudinais interna e externa
- **Adventícia:** Formada por tecido conjuntivo fibroelástico, envolve externamente a bexiga

Figura 17: Corte transversal da parede da bexiga (ET: Epitélio de transição; LP: Lâmina própria; ML: Músculo liso)



Fonte: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; CARNEIRO, José; ABRAHAMSOHN, Paulo. Histologia básica. 13. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018

As paredes da bexiga urinária contêm **pregas**, assim como as paredes do ureter. Desse modo, conforme o enchimento da bexiga, as pregas achatam-se e, conseqüentemente, o volume da bexiga aumenta, com um aumento mínimo da pressão intravesical. Ademais, as paredes da bexiga são formadas pelo músculo detrusor e o colo possui o **músculo esfíncter externo** que é involuntário e evita a ejaculação retrógrada. Os óstios dos ureteres e o óstio interno da uretra estão localizados nos ângulos do **trígono da bexiga**. O músculo detrusor, que constitui a parede da bexiga, forma alças ao redor do óstio do ureter.

As principais **artérias** que irrigam a bexiga urinária são ramos das artérias ilíacas internas: As artérias vesicais superiores, as artérias vesicais inferiores, em homens, e as artérias vaginais substituem as artérias vesicais inferiores, nas mulheres. A **drenagem** se dá pelo plexo venoso vesical, cujas veias são tributárias da veia ilíaca interna e possuem nomes semelhantes aos das artérias que acompanham.

Na **inervação simpática**, as fibras partem dos níveis lombar superior e torácico inferior da medula espinhal, chegando aos plexos vesicais pelos plexos e nervos hipogástricos. Já as **fibras parassimpáticas** partem dos níveis sacrais, sendo conduzidas pelos nervos esplâncnicos pélvicos e plexo hipogástrico inferior. A inervação parassimpática será responsável por inibir o músculo esfíncter externo da uretra (permitindo a urina fluir para a uretra), enquanto a simpática estimula a contração (evitando o refluxo de sêmen para a bexiga durante a ejaculação). A parte superior da bexiga urinária é peritonizada, logo, está acima da linha de dor pélvica, com isso, as fibras nervosas dessa porção seguem no sentido retrógrado à via simpática até o nível medular de T11-L2/L3.

Na bexiga urinária é o local onde ocorre o **reflexo da micção**. Neste órgão há o armazenamento da urina, fluido que não se altera após a saída dos ductos coletores, percorrendo a pelve renal e os ureteres por meio de contrações rítmicas da musculatura lisa, até ser depositado na bexiga urinária.

A micção é um reflexo espinal simples submetido aos controles consciente e inconsciente dos centros superiores do encéfalo.

Conforme a bexiga urinária vai enchendo de urina, os receptores de estiramento enviam sinais para a medula espinal por meio de neurônios sensoriais, região onde há integração da informação recebida e transferência para dois conjuntos neuronais. Há o estímulo dos neurônios parassimpáticos que inervam a musculatura lisa da parede da bexiga urinária, provocando sua contração, o que aumenta a pressão sobre o conteúdo ali presente. Nesse momento os neurônios motores somáticos responsáveis pela inervação do esfíncter externo da uretra são inibidos.

A pressão exercida pela urina força a abertura do esfíncter interno da uretra, enquanto o esfíncter externo relaxa. Nesse momento, a urina é excretada do corpo, passando pela uretra, com o auxílio da gravidade.

Naqueles que já possuem controle dos esfíncteres, o reflexo da micção pode ser inibido por um estímulo cortical consciente processado por centros no tronco encefálico e córtex cerebral. Sendo assim, o indivíduo é capaz de manter o reflexo da micção inibido até que deseje conscientemente urinar, momento em que, os mesmo centros que antes inibiam a micção, removem a inibição e facilitam o reflexo, cessando a contração do esfíncter externo da uretra.

VOCÊ SABIA?

Há indivíduos que podem ter o reflexo da micção alterados por fatores conscientes e emocionais, como é o caso da “bexiga tímida”. Esse é um transtorno psicológico, chamado de Parurese, no qual o indivíduo não consegue urinar diante da presença de outro, seja essa real ou imaginária. Para essas pessoas, a micção pode ser algo intimidador e que desperta ansiedade, devido principalmente a fatores emocionais relacionados a experiências traumáticas. Assim, o esfíncter externo dessa pessoa permanece contraído até que a situação de estresse cesse e estímulos corticais sejam enviados e interrompam a inibição da micção.

Uretra

A uretra masculina é um tubo de 18 a 22 cm que conduz a urina da bexiga até o óstio externo da uretra. A uretra é dividida em **quatro segmentos**:

- Intramural: Pré-prostática
- Prostática: Revestida por epitélio de transição. Começa na bexiga e atravessa a próstata
- Membranosa (membranácea): Revestida por epitélio pseudoestratificado colunar
- Esponjosa (peniana): Essa parte é envolvida pelo corpo esponjoso do pênis

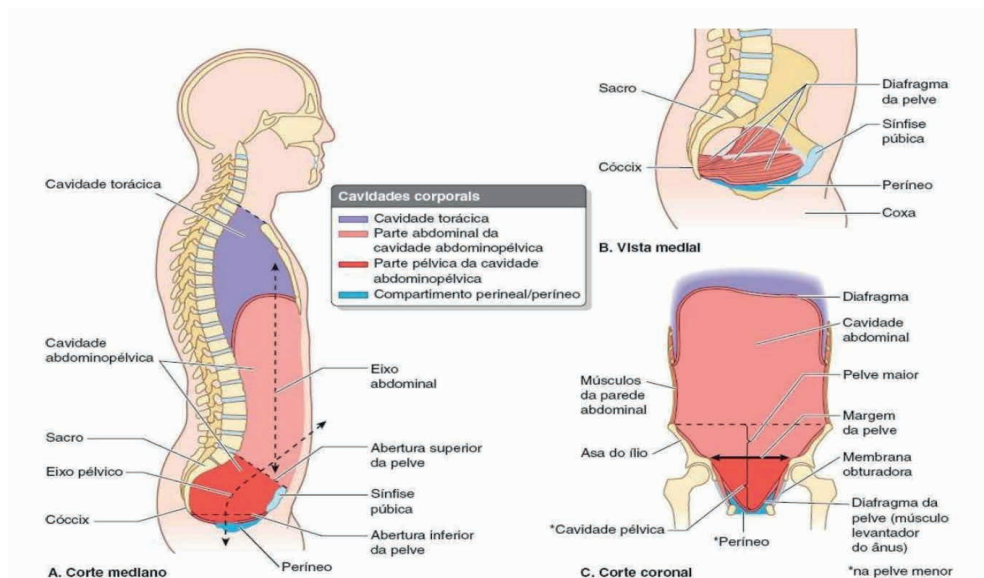
Já a uretra feminina tem cerca de 4 cm de comprimento. A camada mucosa apresenta micro pregas longitudinais, a lâmina própria, que é formada por fibras elásticas, além da túnica muscular, que é constituída por camadas interna de músculo liso e externa de músculo estriado. O óstio interno da uretra da bexiga urinária feminina não está organizada em um esfíncter interno. O óstio externo se encontra no vestíbulo da vagina. Homólogo à próstata existem as glândulas uretrais.

A uretra masculina é inervada pelo plexo prostático e a uretra feminina, pelo plexo vesical e no nervo pudendo.

Pelve

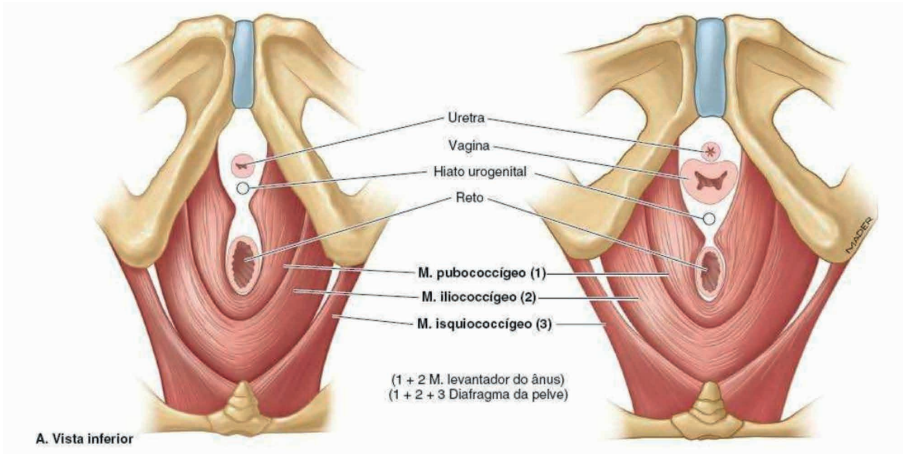
Superiormente, a pelve (Figura 18) é delimitada por um traço reto entre a parte superior da sínfise púbica (localizada anteriormente) e o promontório sacral (posteriormente). A parte inferior da pelve (assoalho pélvico), por sua vez, é composta pelo diafragma da pelve (Figura 19) musculofascial, isto é, o *músculo isquiococcígeo* somado ao *músculo levantador do ânus*. Lembre-se que o músculo levantador do ânus é formado pelo *músculo puborretal*, *músculo pubococcígeo* e *músculo iliococcígeo*, além de outro músculo que varia com o sexo, como o *músculo puboprostático*, nos homens, e o *músculo pubovaginal* nas mulheres. É importante citar que a fixação do diafragma da pelve à fáscia obturatória é o que divide o *músculo obturador interno* em parte pélvica superior e parte perineal inferior.

Figura 18: Delimitação da pelve



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Figura 19: Diafragma da pelve.



Fonte: MOORE, Keith L; DALLEY, Arthur F; AGUR, Anne M.R. Moore Anatomia orientada para a clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

Posteriormente a pelve é delimitada inferiormente pelo o cóccix e a parte inferior do sacro, limite anteroinferior feito pela púbis e sínfise púbica e suas paredes laterais limitadas pelos ossos do quadril e obturador interno.

Bioquímica - Equilíbrio Ácido-Base, Catabolismo de Aminoácidos e Ciclo da Ureia

Nícolas Ventura da Silva Mendes, Luís Mário Ladeira Resende Araújo

GERAÇÃO NATURAL DE ÁCIDOS PELO ORGANISMO

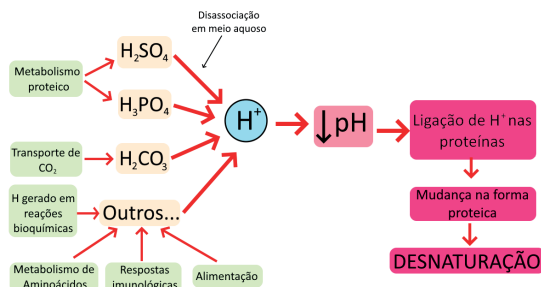
Devido a diversos fatores evolutivos, a dieta humana e a características peculiares do metabolismo humano, **há muita liberação de produtos ácidos na corrente sanguínea** e outros espaços corporais. O metabolismo de proteínas e aminoácidos, por exemplo, gera alguns ácidos fortes, como ácido sulfúrico e ácido fosfórico.

O próprio gás carbônico é quimicamente combinado com água pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico. Em meio aquoso, como no sangue, esses e outros ácidos se dissociam, liberando íons de hidrogênio. O acúmulo desses íons **abaixa o pH dos líquidos corporais**. Se nada for feito, esse excesso de H⁺ será prejudicial às proteínas corporais, causando mudanças conformacionais, processo esse que culminará na **desnaturação proteica** e conseqüentemente, **perda de função**.

A faixa de pH ideal para o ser humano é estreita, variando de **7,35 - 7,45**, apresentando como média **7,4**. Portanto, mecanismos são necessários para que essa faixa de pH seja mantida (se nada for feito, o pH do sangue chegaria a valores próximos de 1!), a fim de evitar danos à proteínas e outras moléculas corporais.

É válido ressaltar que o excesso de bases no corpo também é maléfico (mesmo isso sendo um processo relativamente raro). Se o pH sanguíneo for muito alto (básico, representando pouco hidrogênio), as moléculas das proteínas perderão íons de hidrogênio, causando mudanças conformacionais e também de função.

Figura 20: Esquema representativo da geração de íons hidrogênio pelo corpo e seus efeitos.



Fonte: Elaboração própria.

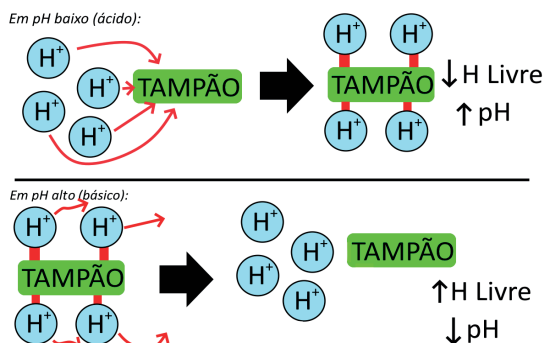
MECANISMOS DE EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

O corpo humano utiliza de três principais estratégias para manter o pH corporal em torno de 7,4: **Tamponeamento**, **Ventilação** e **Compensação Renal**. Os três mecanismos estão ativos ao mesmo tempo. O mecanismo mais **rápido** é o tamponeamento, enquanto que o mecanismo mais **potente** é a compensação renal. Vejamos esses mecanismos:

TAMPONAMENTO

Os sistemas-tampão mais comuns no corpo são: **certas proteínas e aminoácidos, e outras substâncias iônicas**.

Figura 21: Demonstração dos mecanismos das substâncias-tampão.



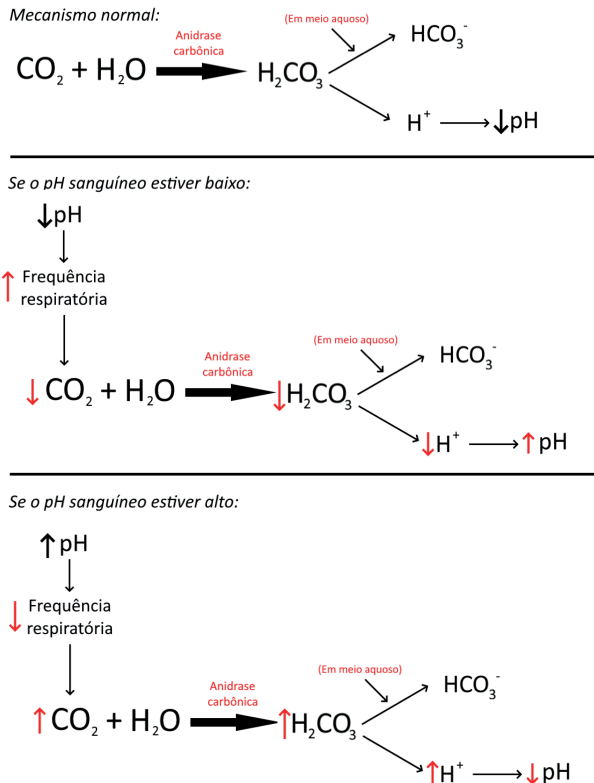
Fonte: Elaboração própria.

COMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA

Outro mecanismo de controle do pH sanguíneo é a *compensação respiratória*. O dióxido de carbono, para ser transportado pelos líquidos corporais, pode ser associado à água pela enzima **anidrase carbônica**, formando ácido carbônico. Como visto anteriormente, esse ácido se dissocia prontamente em íons **bicarbonato** e **hidrogênio**. Logo, a presença de CO_2 no organismo tende a **reduzir o pH**, já que íons hidrogênio são liberados. Mesmo que haja a liberação de íons bicarbonato, o poder de diminuição do pH do hidrogênio supera o poder tampão do bicarbonato.

Existem **quimiorreceptores** que monitoram o pH sanguíneo. Esses receptores, ao perceberem uma redução no pH, causam estímulos nervosos que culminarão no **aumento da frequência respiratória (FR)**. Esse aumento na FR diminuirá a quantidade de CO_2 presente no organismo, conseqüentemente, reduzindo a formação de ácido carbônico, a liberação de hidrogênio e **umentando o pH**. Se o pH estiver muito alto, a FR tenderá a diminuir, gerando o efeito contrário. A potência dessa compensação de redução da FR é menor que o seu aumento, já que uma FR muito baixa resultará em hipóxia.

Figura 22: Demonstração dos mecanismos de compensação respiratória do pH sanguíneo.



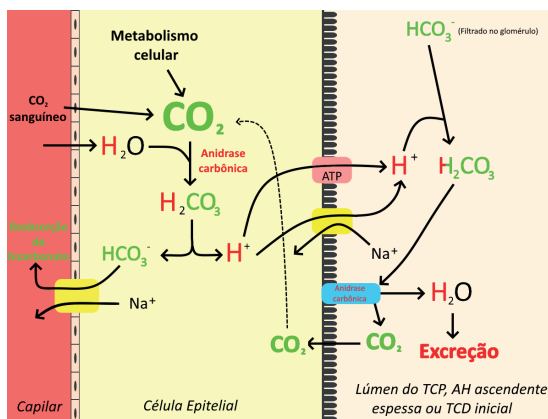
Fonte: Elaboração própria.

COMPENSAÇÃO RENAL

De longe, o mecanismo mais potente de controle do pH corporal é a excreção renal de íons hidrogênio e reabsorção de íons bicarbonato. Como dito acima, a produção de H pelo metabolismo é muito maior que a de elementos básicos, logo, seu excesso deve ser eliminado pelo corpo na urina. Geralmente, quase todos os íons H são excretados e todos os íons bicarbonato são reabsorvidos pelos rins. Os mecanismos utilizados pelos rins dependem da região do túbulo urinífero:

Túbulo Contorcido Proximal, Alça de Henle Ascendente Espessa, Início do Túbulo Contorcido Distal (Principal): O CO_2 presente no interior da célula tubular (que veio de seus próprios processos metabólicos ou dos capilares sanguíneos) sofre ação da **anidrase carbônica** juntamente com água, formando ácido carbônico, que se dissocia em **H^+ e HCO_3^-** . O **bicarbonato obtido é enviado aos capilares peritubulares** através de um cotransportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ ou um antiportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^+$. O **hidrogênio**, por sua vez, é enviado ao túbulo, por meio de um antiportador Na^+/H^+ (Na para dentro e H para fora da célula, funciona graças à bomba Na^+/K^+) ou por uma bomba de prótons (H^+/ATPase). Esse **hidrogênio que foi liberado no túbulo se junta com o HCO_3^- presente no mesmo (que foi excretado no glomérulo), formando ácido carbônico** dentro do túbulo. Há, na **parede dos túbulos a enzima anidrase carbônica**, que, nesse caso, **funcionará ao contrário, liberando CO_2 e água no interior do túbulo**. O **CO_2 entra na célula tubular por difusão**, e sofre a ação da anidrase carbônica, **reiniciando o ciclo**. Resumidamente, **a célula removerá H de seu interior (e, logo, o excretará) e reabsorverá o íon bicarbonato**, que estava presente no túbulo.

Figura 23: Mecanismo primário de compensação renal do pH corporal, no Túbulo Contorcido Proximal, Alça de Henle Espessa Ascendente e nas porções iniciais do Túbulo Contorcido Distal.



Legenda: O H em vermelho representa o caminho do hidrogênio para ser excretado, enquanto que o HCO_3^- em verde representa o caminho de reabsorção do bicarbonato que foi filtrado no glomérulo / geração de novo bicarbonato.

Fonte:Elaboração Própria.

Maior parte do túbulo contorcido distal e início do túbulo coletor: Nesses locais, a lógica é a mesma, porém há apenas a **bomba de prótons** para a excreção de H e o antiportador (cotransportador antiporte) Cl/HCO₃ para a **reabsorção** do bicarbonato.

Células intercalares beta do ducto coletor: Essas células funcionam basicamente do método **inverso** ao demonstrado acima, principalmente em casos de **alcalose**, onde o corpo precisa **reabsorver íons H e se livrar dos íons bicarbonato**. Para tal, a lógica citada acima é a mesma, porém, a bomba de prótons **manda H para o capilar**, e o **antiportador Cl/HCO₃ manda bicarbonato para o túbulo**. Essa célula **não é muito ativa em situações normais**.

Geração de novo bicarbonato: Em todos os processos citados acima, perceba que a **secreção de H é acoplada, ou seja, depende, à reabsorção de bicarbonato**. Entretanto, no **final do túbulo urinífero** (TCD e TC), esse **bicarbonato foi quase todo reabsorvido**, mas **mais hidrogênio precisa ser excretado**. Nesse caso, ao invés de absorver o CO₂ do **túbulo**, a célula pode **absorvê-lo do sangue** (capilar), **combiná-lo com água e transformá-lo em ácido carbônico**, que se disassociará em **hidrogênio**, que é **excretado** através da **bomba de prótons e bicarbonato**, que **retorna ao sangue**. Esse é o **novo bicarbonato, que age como tampão sanguíneo de pH**, como visto acima. Os **transportadores de hidrogênio só conseguirão mandar H para o túbulo enquanto a concentração desse íon nesse local não esteja muito elevada**. Em certo ponto, haverá tanto H na urina que os transportadores não conseguirão excretar mais. Esse é o **pH limitante da urina (em torno de 4,5)**.

REGULAÇÃO DA COMPENSAÇÃO RENAL

Todos os processos citados acima precisam ser intimamente controlados. A fim de se evitar quedas (**acidose**) ou elevações (**alcalose**) no pH corporal. A própria concentração de H e HCO₃ já agem como uma espécie de regulação dos processos renais. Porém, alguns mecanismos são um pouco mais específicos:

Regulação de curto prazo: Os transportadores responsáveis por vários processos citados anteriormente são **proteínas**, e essas proteínas possuem **sensibilidade à variação de pH, aumentando ou diminuindo** sua atividade de transporte de moléculas de acordo com o pH apresentado, a fim de garantir o pH ideal (7,4). Por exemplo, o antiportador Na/H da membrana tubular das células do TCP **umenta sua atividade** quando o pH estiver **baixo**, a fim de remover mais H do interior da célula.

Regulação de longo prazo: Se o quadro de acidose ou alcalose for persistente, a **síntese** dessas proteínas transportadoras será afetada, positiva ou negativamente. Além disso, poderá ocorrer a produção de certos hormônios como a **Endotelina** (aumenta **inserção de íons no antiportador Na/H, aumentando a excreção** de H) e o **cortisol** (aumenta síntese do **simpotador Na/HCO₃**, aumentando a **reabsorção de bicarbonato**).

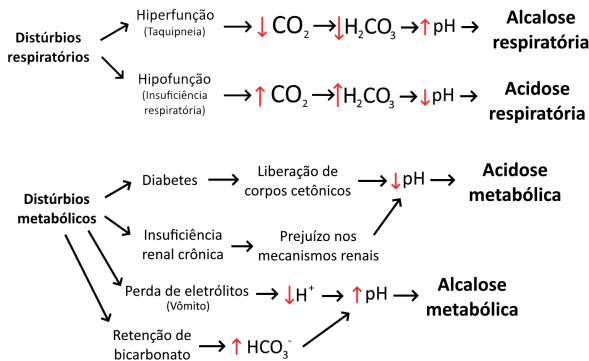
DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Acidose e Alcalose respiratória: Distúrbios e ritmos respiratórios alterados podem afetar diretamente o pH sanguíneo. Como dito acima, **o pH reduz em alta pCO₂**, ou seja, **na insuficiência respiratória, poderá ocorrer uma acidose respiratória**. Já em situações de **hiperventilação**, ocorrerá queda na pCO₂, **aumentando o pH, na alcalose respiratória**.

Acidose e Alcalose metabólica: Certos distúrbios podem afetar as concentrações de íons ácidos e básicos presentes no corpo. No **diabetes** ou na **insuficiência renal crônica**, por exemplo, há **liberação de ácidos** (cetoacidose diabética) e **retenção de H⁺**, respectivamente, causando **acidose metabólica**. Pelo contrário, a **perca de íons hidrogênio pelo vômito** ou **retenção de bicarbonato** podem gerar um **aumento de pH e alcalose metabólica**.

Distúrbios ácido-base mistos: Em casos específicos, pode haver uma **acidose ou alcalose mistas**, quando há **causas tanto respiratórias quanto metabólicas**. Além disso, uma **alcalose ou acidose metabólica pode**, até certo ponto, **ser compensada por um distúrbio oposto respiratório**, gerando um **pH aparente normal**.

Figura 24: Demonstração dos principais distúrbios ácido-base.

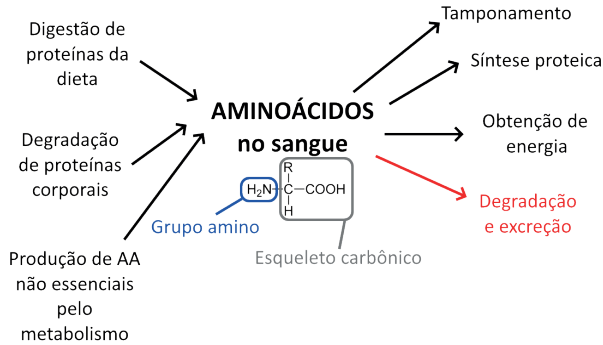


Fonte: Elaboração própria.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS E CICLO DA UREIA

Aminoácidos são moléculas orgânicas compostas de um grupo **amino** (NH₂) e um esqueleto carbônico formado por ácido carboxílico (COOH) e uma **grupo funcional** (R). A principal função dos aminoácidos é a **síntese proteica**, mas eles possuem outras funções, como o tamponamento (visto acima) e o fornecimento de energia. Entretanto, quando há um excesso de aminoácidos, esses precisam ser degradados e os subprodutos dessa degradação precisam ser excretados do corpo humano. Esse processo envolve processos catabólicos que ocorrem em sua maioria no **fígado** e que culminam no **ciclo da ureia**.

Figura 25: Representação da origem, estrutura, função e destino dos aminoácidos no corpo humano.

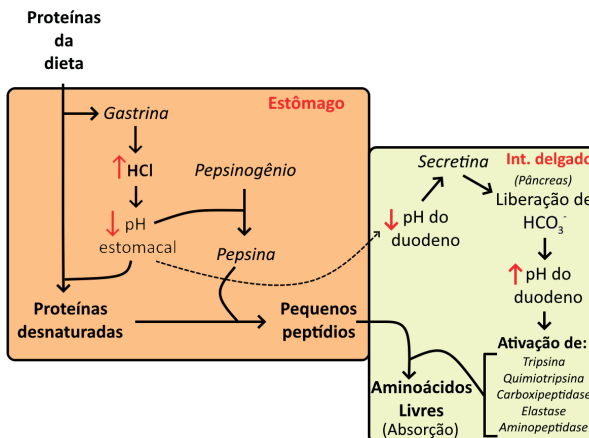


Fonte: Elaboração própria.

DIGESTÃO DAS PROTEÍNAS DA DIETA:

As proteínas obtidas na dieta são enviadas ao **estômago**, onde estimula a secreção do hormônio **gastrina**. A gastrina **estimula a secreção de ácido clorídrico** no estômago, que **reduz o pH estomacal**, que por sua vez **desnatura as proteínas ingeridas** (principalmente as globulares). O pH **baixo** estimula a **conversão de pepsinogênio em pepsina**, que **quebra as proteínas em peptídeos menores** (principalmente dipeptídeos e tripeptídeos). Esses peptídios passam ao **intestino delgado**, onde o pH inicialmente ácido estimula a liberação de **secretina**, que induz o pâncreas a liberar **bicarbonato no intestino**, aumentando o pH até 7 ou 8. Esse **aumento de pH ativa as enzimas** tripsina, quimotripsina, carboxipeptidase, elastase e aminopeptidase. Essas enzimas **terminam de degradar os peptídios**, até chegarem ao nível de **aminoácidos soltos**. **Os aminoácidos são absorvidos pelas células epiteliais e enviados à corrente sanguínea**.

Figura 26: Representação da digestão de proteínas pelo corpo.



Fonte: Elaboração própria.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

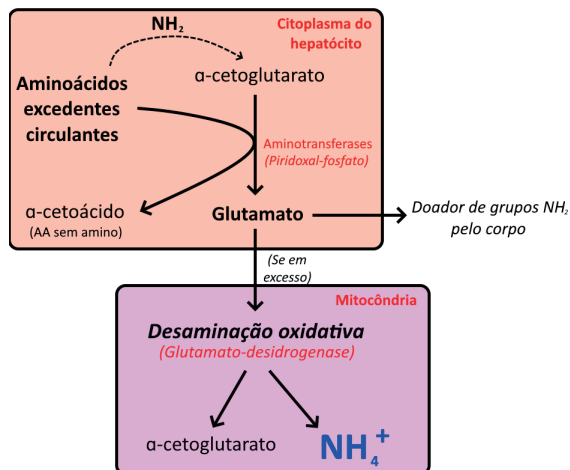
O catabolismo (degradação) dos aminoácidos é um processo relativamente complexo, pois envolve várias vias metabólicas em vários tecidos. Para a análise didática, dividiremos esses processos segundo a fonte dos aminoácidos que serão degradados:

Aminoácidos excedentes/da dieta:

A maioria dos aminoácidos excedentes da dieta são enviadas ao **fígado**. No fígado, e em outros tecidos, o aminoácido sofre ação das enzimas **aminotransferases**, que realizam uma **transaminação**, transferindo o grupo amino do aminoácido para o **α -cetoglutarato**, liberando **Glutamato** e um **α -cetoácido**, que nada mais é que o *aminoácido sem o grupo amino*. Nessa reação, há o uso do cofator **piridoxal-fosfato**, derivado da **vitamina B6**.

O **glutamato** serve como um **doador de grupos amino pelo corpo**, auxiliando em diversos processos metabólicos. Entretanto, se houver necessidade de excretar esse grupo (devido ao seu excesso), o **glutamato** é enviado para a **mitocôndria do hepatócito**. Na mitocôndria, o glutamato sofre a **desaminação oxidativa**, catalisada pela **glutamato-desidrogenase**. Essa enzima catalisa a remoção do grupo amino do aminoácido, liberando **α -cetoglutarato** e **Amônia (NH_4^+)** dentro da mitocôndria.

Figura 27: Demonstração do metabolismo de aminoácidos excedentes pelo fígado.

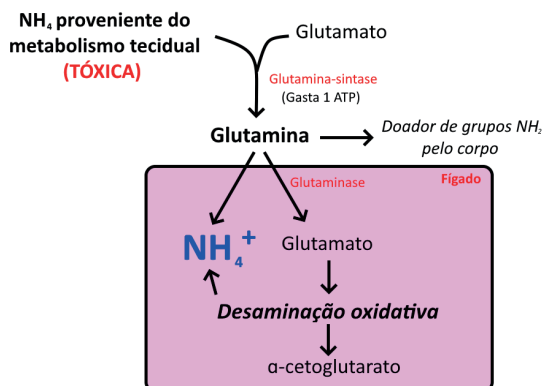


Fonte: Elaboração própria.

Aminoácidos teciduais:

Vários processos corporais como a **degradação de nucleotídeos** geram **amônia livre**. A **amônia é extremamente tóxica**, por um processo ainda não muito compreendido, mas que afeta principalmente o sistema **nervoso**, já que a amônia atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Portanto, para ser enviada para a **excreção**, a **amônia produzida nos tecidos é combinada** com **Glutamato**, formando **Glutamina** pela ação da **glutamina-sintase** e com gasto de um ATP. A **Glutamina pode agir como doador de grupos amino** para reações metabólicas ou pode ser **enviada pelo sangue para o fígado**, onde sofre ação da **Glutaminase** e é **degradada em Glutamato e Amônia**. O glutamato pode ainda sofrer ação da glutamato-desidrogenase, descrita acima.

Figura 28: Metabolismo da Glutamina.

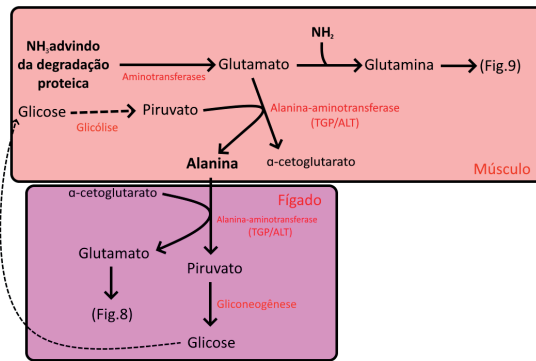


Fonte: Elaboração própria.

Aminoácidos vindos de músculos:

No músculo, a **ação proteica intensa acaba exigindo muita renovação dessas moléculas**. Isso gera **grande liberação de grupos amino** nesses tecidos, que devem ser **utilizados ou excretados**. No músculo, o **glutamato** gerado pela **transaminação** pode ser **convertido em glutamina** ou combinado com o **piruvato** advindo da **glicólise**, formando **Alanina** e **α-cetoglutarato**. A **alanina** é então enviada ao **fígado**, onde é transformada em **piruvato** e transfere seu grupo amino para o **α-cetoglutarato**, formando **glutamato** (que pode ser utilizado ou enviado para a mitocôndria). Ambas essas etapas são catalisadas pela **alanina-aminotransferase** (TGP, enzima muito utilizada para a avaliação de lesões e função hepática). O piruvato, então, passa pelo processo de **gliconeogênese** e forma **glicose**, que é **reenviada ao músculo**. Esse é o **ciclo da glicose-alanina**.

Figura 29: Ciclo da Glicose-alanina.



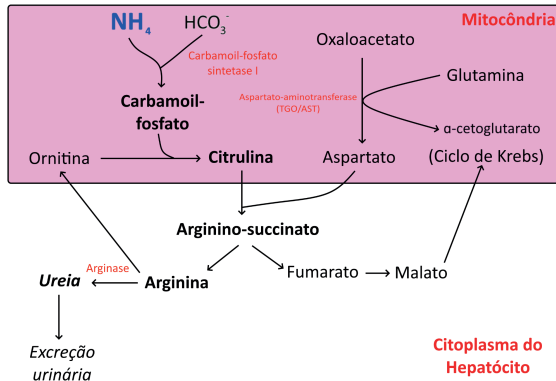
Fonte: Elaboração própria.

CICLO DA UREIA

Os processos citados acima culminam em um resultado comum: **o acúmulo de amônia na mitocôndria do hepatócito**. Essa amônia deve ser excretada do corpo. Isso é feito pelo **Ciclo da Ureia**:

1. O **NH₄** presente no interior da mitocôndria é combinado com **bicarbonato** (que vem do CO₂) pela enzima **carbamoil-fosfato-sintetase I** com o gasto de 2 ATP, formando **carbamoil-fosfato**.
2. O carbamoil-fosfato é combinado com **ornitina** para formar **citrulina** (ornitina-transcarbamilase).
3. A **citrulina é enviada para fora da mitocôndria**, onde é condensada com AMP (que veio do ATP), formando um intermediário (citrulil-AMP). Esse intermediário é **condensado com Aspartato**, que veio da transferência de um grupo amino do glutamato para um oxaloacetato no interior da mitocôndria. A enzima que realiza essa transferência é a **aspartato-aminotransferase**, também chamada de transaminase glutâmico-oxalacética, TGO, enzima também muito utilizada para a avaliação de lesões e função hepática. O aspartato adiciona o **segundo NH₄** ao ciclo. No final desse processo, catalisado pela arginina-succinato-sintetase, forma-se **arginino-succinato** e se libera o AMP.
4. O arginino-succinato sofre ação da arginino-succinase e é degradado em **arginina e fumarato**. O fumarato é convertido a **malato e entra na mitocôndria no ciclo de Krebs**.
5. Por fim, a enzima **Arginase** usa da água para dividir a arginina em **Ureia e Ornitina**, que **retorna para o interior da mitocôndria** e reinicia o ciclo. A **ureia** é enviada para **fora do hepatócito para ser excretada na urina pelos rins**.

Figura 30: Ciclo da Ureia.



Fonte: Elaboração própria.

Bicicleta de Krebs: Tanto o ciclo do ácido cítrico como o ciclo da ureia foram descobertos por Hans Krebs. Os dois processos podem ser interligados, já que o **aspartato é derivado do oxaloacetato**, integrante do ciclo de Krebs. Essa união é importante por **questões energéticas** e pelo fato de que **ambos os ciclos necessitam de transportadores de membrana específicos**, que **dependem** um do outro (como o **malato-aspartato**, por exemplo). O conjunto de todos esses transportadores é denominado de **lançadeira aspartato-arginino-succinato**.

Regulação do ciclo da ureia: A regulação desse ciclo se dá de duas maneiras: uma de **longo prazo** (diets com alto conteúdo proteico incitam uma **maior expressão das proteínas** que formam as **enzimas do ciclo da ureia**) e uma de **curto prazo** (**regulação alostérica** da **carbamoiil-fosfato-sintetase I**, que é **ativada pelo N-acetil-glutamato**, que é formado pela **união de acetil-CoA com glutamato**, indicando **altos níveis de aminoácidos**. A **arginina** ativa a **enzima responsável por essa união**).

Degradação dos esqueletos carbônicos: O descrito acima se aplica ao destino do **grupo amino dos aminoácidos**. Entretanto, há ainda os **esqueletos carbônicos (α-cetoácidos)**, que devem ter algum destino. A principal função desses é a **obtenção de energia (10-15% da energia corporal)**. Basicamente, **dependendo do aminoácido**, os cetoácidos podem ter **dois destinos principais**:

Aminoácidos glicogênicos: Os cetoácidos desses aminoácidos são convertidos em **intermediários do ciclo de Krebs** (Piruvato, Oxaloacetato, Fumarato, Succinil-CoA, α-cetoglutarato). Esses podem ser **convertidos em glicose pela gliconeogênese**.

Aminoácidos cetogênicos: Esses cetoácidos são convertidos a **Acetil-CoA** ou Acetoacetil-CoA. O **acetil-CoA pode ser enviado ao ciclo de Krebs** ou pode ser convertido, assim como o acetoacetil-CoA, em **corpos cetônicos**, que viajarão pela corrente sanguínea até outros tecidos, para a **obtenção de energia**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANATPAT-UNICAMP. Urotélio de Bexiga Urinária. Disponível em: <<https://anatpat.unicamp.br/lamuro1.html>>. Acesso em: 13 dezembro 2024.

COELHO E. B. Mecanismos de formação de edemas. *Medicina*, 37: 189-198, Ribeirão Preto, jul./dez. 2004

JEFFERSON SCIENCE. Corpúsculo Renal. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Corp%C3%BAsculo_renal#>. Acesso em: 20 dezembro 2023.

JOHNSON, R. J; FEEHALLY, J; FLOEGE, J. *Nefrologia Clínica : abordagem abrangente*. 5. ed. Amsterdã: Elsevier, 2016.

JUNQUEIRA, L. C. U; CARNEIRO, J; ABRAHAMSOHN, P. *Histologia básica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

MAESTRO VIRTUALE. Glomérulo Renal: Estrutura, Funções e Patologias. Disponível em: <<https://maestrovirtuale.com/glomerulo-renal-estrutura-funcoes-patologias/>>. Acesso em: 03 dezembro 2024.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. *Moore: Anatomia orientada para a clínica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019

NELSON, D. L.; COX, M.M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 6ª Edição. Porto Alegre, Artmed, 2014.

RESUMOS MEDICINA. Tudo sobre Histologia do Sistema Urinário. Disponível em: <<https://resumosmedicina.com.br/tudosobrehistologiadosisistemaurinario/>>. Acesso em: 06 dezembro 2023.

SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia humana, uma abordagem integrada*. 7. ed. Porto Alegre : Artmed, 2017.

VIEIRA, Rafael José. *Histologia do Rim*. Abril de 2023. Disponível em: <<https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/histologia-do-rim>>. Acesso em: 07 dezembro 2023.