

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO

FACULDADE de MEDICINA
RIBEIRÃO PRETO



FISIOLOGIA RENAL

SCIENTIA
TERMINUM
AMOVERE

= ROTEIRO DE AULAS TEÓRICAS =

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO

FACULDADE de MEDICINA
de
RIBEIRÃO PRETO
FISIOLOGIA RENAL

1. Programa de Curso

O curso se iniciará com revisão das idéias de compartimentalização dos seres pluricelulares e da concepção destes como sistemas termodinâmicos abertos, cujo nível de organização exige, para se constituir e para se manter, contínuas captação de energia e troca de matéria com o meio externo. O conceito de meio interno será também revisado. Tentar-se-á ressaltar a não trivialidade deste conceito. A organização deste meio interno e o desenvolvimento, ao longo do processo evolutivo, de sistemas funcionais que assegurassem a sua relativa constância (homeostase) permitiu à vida pluricelular a existência nos diversos ambientes do planeta. Ressaltar-se-á, os inúmeros ajustes de composição e volume do meio interno que os rins promovem, principalmente os metanéfricos, tão importantes, que o colapso da função renal leva, em tempo medido em horas, a alterações deste meio interno que tornam impossível a sobrevivência das células.

Para bem entender a fisiologia do nefro, basicamente transferência de matéria entre o compartimento interno e o meio externo (luz do nefro), julgamos oportuna a revisão de conceitos referentes a transporte de matéria em membranas. Espera-se que os alunos recapitem esses conceitos individualmente e somente as dúvidas sejam tratadas em aula.

Analisar-se-á, em seguida, em pormenor, a fenomenologia e os mecanismos de transporte ao longo do nefro e a regulação das taxas de transferência de solutos e solventes pelo epitélio do glomérulo e dos túbulos. Depois serão discutidas as técnicas para a avaliação da função renal, com ênfase nas não invasivas - avaliação da depuração plasmática de substâncias. Em seguida, analisar-se-á a integração funcional dos rins no organismo, participando da regulação de volume, tonicidade, equilíbrio ácido-base e composição dos fluídos biológicos e no sistema endócrino.

O curso encerra-se com a discussão a respeito do grupo de drogas, farmacologicamente classificadas como diuréticos, capazes de modificar o transporte do nefro, e portanto a função renal.

Em ciências experimentais, os conceitos derivam de observações e experimentos. Procurar-se-á, ao longo de todo o curso, mostrar as evidências experimentais, pelo menos as mais importantes que suportam os conceitos. A fragilidade da teoria será sempre ressaltada.

O curso está dividido em 9 temas correspondendo a cada um uma aula teórica, e um seminário. Um período está reservado para experimento e outro para análise e discussão dos resultados.

2. Aulas Teóricas

A finalidade da aula teórica será introduzir o tema, de forma abrangente. Cada tema será pormenorizado tanto quanto o requerido pelos estudantes, dentro do tempo disponível.

3. Seminários

O seminário deverá se constituir no período de participação ativa dos alunos no processo de aprendizagem. Questões e problemas orientarão os seminários. Nestes procurou-se criar situações que devem ser interpretadas à luz das informações obtidas em aula e em textos, em exercício de raciocínio e não de memória. **Portanto, a análise prévia das questões, por parte dos alunos é essencial para os objetivos dos seminários.** Estes dependerão da participação dos estudantes. Não se repetirá, no período reservado a seminários, a aula teórica, em nenhuma hipótese injustificada.

4. Aula Prática

Faremos um experimento utilizando técnicas para avaliação da depuração plasmática em diferentes situações experimentais. O protocolo será distribuído oportunamente.

5. Provas

Estão programadas duas provas gerais, uma versando sobre os temas I e II e outra sobre os temas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX. Além disso, serão exigidos dois relatórios, por grupo, a respeito da aula simulada no computador e da prática onde deverão constar os resultados e uma discussão a respeito dos mesmos. As provas gerais terão peso 8 (a 1ª prova terá peso 3 e a 2ª peso 5) e os relatórios e seminários peso 2 (a critério do professor).

6. Divisão de Turmas

A classe será dividida em 3 turmas de aproximadamente 30 alunos cada para seminários, discussões e aula prática. As aulas teóricas serão ministradas a todos os alunos.

Responsáveis: Prof.Dr. Wamberto Antonio Varanda
Profa.Dra. Terezila Machado Coimbra
Prof. Dr. Rafael Simone Saia

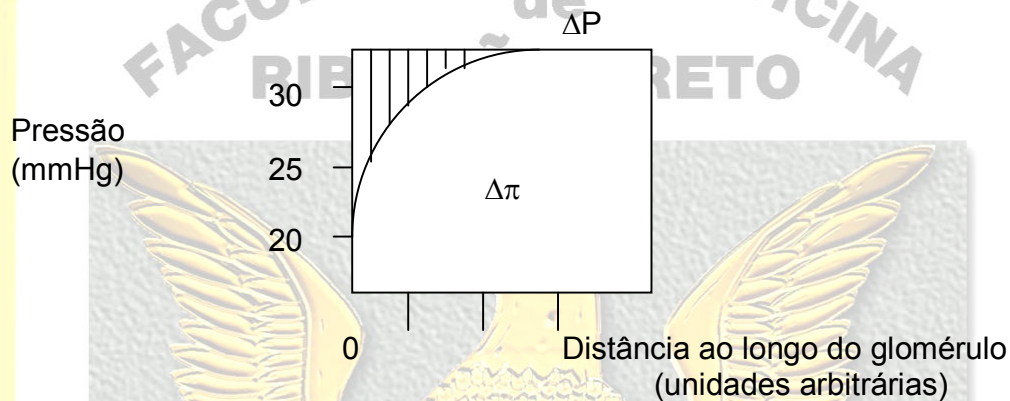
Bibliografia

1. The Kidney, Ed. por B.M. Brenner e F.C. Rector, Jr. W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 2008. 2 volumes, incluindo a Fisiopatologia. O mais completo texto em Fisiologia e Fisiopatologia dos rins. Obra para consultas.
2. Renal Physiology, Ed. por Koeppen B.M. & Stanton B.A.; Mosby-Year Book, Inc, 2007.
3. Kidney Physiology, Ed. por Schnermann & Sayegh S.I., Lippincott-Raven, 1998.
4. Fisiologia – Ed. por Margarida de Melo Aires, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2012.
5. Fisiopatologia Renal, Ed. por Zatz R, Atheneu, 2011, capítulos 1 (Filtração Glomerular), 5 (Processamento de Água e Eletrólitos pelos Túbulos Renais) e 6 (Mecanismo de Ação de Diuréticos).
6. Berne, R. M. Fisiologia, 6ª edição, 2009.



TEMA I - FILTRAÇÃO GLOMERULAR - HEMODINÂMICA RENAL

1. O gráfico abaixo mostra como variam a pressão hidrostática (ΔP) e a oncótica ($\Delta\pi$) ao longo do capilar glomerular.



Com base no gráfico discuta:

- 1.1. O conceito da pressão efetiva de ultrafiltração.
 - 1.2. Por que é atingido um ponto de equilíbrio no sistema? Quais as causas do aumento progressivo em $\Delta\pi$ ao longo do capilar glomerular?
 - 1.3. Além da PEUF que outro parâmetro deve determinar a taxa de filtração glomerular?
 - 1.4. Ainda com relação ao gráfico anterior discuta como alterações em K_f (coeficiente de ultrafiltração) devem afetar o atingimento da situação de equilíbrio no glomérulo?
2. Analise como variações no fluxo plasmático renal podem afetar a filtração glomerular.
3. Supondo-se que os valores das pressões ao nível do glomérulo sejam as indicadas na tabela abaixo:

Local	P_{GC} (mmHg)	P_t (mmHg)	π_C (mmHg)	PEUF (mmHg)
A. aferente	45	10	20	15
A. eferente	45	10	35	0

Onde: P_{GC} = pressão hidrostática no capilar glomerular

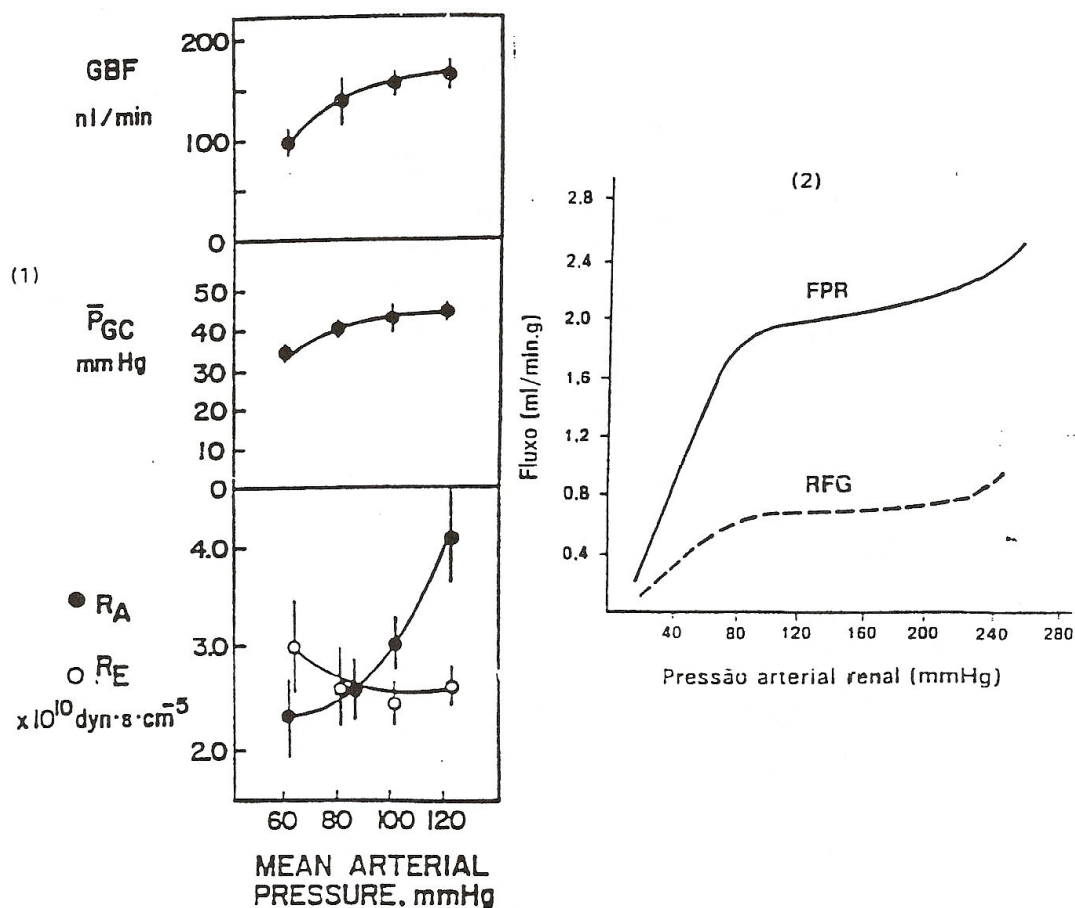
P_t = pressão tissular

π_C = pressão oncótica no capilar glomerular

PEUF = pressão efetiva de ultrafiltração

Discuta:

- 3.1. No caso de não haver reabsorção de fluido ao longo de algum segmento de nefro, posterior ao glomérulo, qual dessas pressões seria a mais afetada?
 - 3.2. O que deverá acontecer à filtração glomerular se bloquearmos o fluxo de urina ao nível do ureter? Por quê?
4. A figura (1) abaixo mostra resultados de experimentos onde foram medidos o fluxo sanguíneo glomerular (GBF); a pressão hidrostática no capilar glomerular (P_{GC}) e as resistências hidráulicas das arteríolas aferente (R_A) e eferente (R_E), bem como função da pressão arterial média, em rins de cães.



Com base nos dados do gráfico (1) explique o comportamento da Taxa de Filtração Glomerular, em função da Pressão Arterial renal, ilustrado no gráfico 2.

- 4.1. Se o sistema fosse puramente passivo, que tipo de relação você esperaria entre Taxa de Filtração glomerular e PA?
- 4.2. A que valor de pressão a curva de Taxa de Filtração cruza a abcissa?
- 4.3. Se você tivesse que influir no processo tentando, p. ex., elevar a Taxa de Filtração Glomerular, onde você agiria?
- 4.4. Discuta como fatores hormonais poderiam atuar sobre a Taxa de Filtração Glomerular.

5. Define-se fração de filtração (FF) como sendo a razão entre a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal.

$$FF = \frac{TFG}{FPR}$$

No homem normal em repouso a TFG situa-se ao redor de 120 ml/min. Supondo-se uma FF de aproximadamente 20%, qual deve ser o fluxo plasmático renal? Que tipo de relação você esperaria entre FF e pressão hidrostática ao nível do capilar glomerular? E entre FF e pressão oncótica ($\Delta\pi$) ao nível do glomérulo?

6. Em experimento realizado em rato da linhagem Wistar-Munich (tem glomérulos na superfície renal), foram obtidos os seguintes dados experimentais:

Pressão hidrostática no capilar glomerular:	50 mmHg
Pressão hidrostática no túbulo proximal:	10 mmHg
Pressão coloidosmótica em sangue arterial:	30 mmHg
Pressão coloidosmótica em arteríola eferente:	40 mmHg
Filtração glomerular por nefro:	30 nl/min

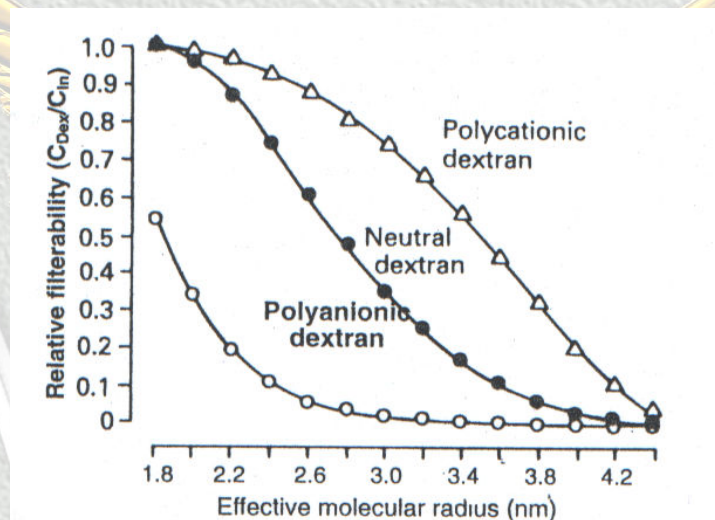
Após essas medidas controle, expandiu-se o volume extracelular (VEC) do animal por infusão de plasma. Obtiveram-se então, os seguintes resultados:

Pressão hidrostática no capilar glomerular:	48 mmHg
Pressão hidrostática no túbulo proximal:	12 mmHg
Pressão coloidosmótica em sangue arterial:	28 mmHg
Pressão coloidosmótica em arteríola eferente:	35 mmHg
Filtração glomerular por nefro:	40 nl/min

Pergunta-se:

- 6.1. Esboce o gráfico da pressão efetiva de ultrafiltração (PEUF) ao longo do capilar glomerular nas duas condições? Comente seus achados.
- 6.2. Qual a provável causa da elevação na taxa de filtração glomerular por nefro, após a expansão?

7. Dextrana é um polímero de glicose, cujo tamanho molecular pode ser alterado ligando-se mais ou menos monômeros à cadeia. Assim, conseguem-se moléculas quimicamente semelhantes e com P.M. e, portanto, raios moleculares crescentes. Além disso, é possível obter-se dextrans carregadas negativamente, positivamente ou neutras. Com a finalidade de se avaliar as propriedades de seletividade e de tamanho dos poros glomerulares, realizaram-se experimentos de "clearance", com dextrans de raios moleculares crescentes e com carga resultante negativa, positiva e neutra. Os resultados estão expressos na forma de gráfico entre os "clearances" fracionais das diferentes dextrans, contra os respectivos raios moleculares (gráfico 1).



- 7.1. Qual o diâmetro limite (aproximado) dos poros glomerulares?
- 7.2. Qual a interpretação possível para o fato das curvas terem comportamentos distintos, de acordo com a carga das dextrans, no rato controle?
- 7.3. O que deverá ocorrer quando houver perda de cargas nas paredes dos capilares glomerulares como nas glomerulonefrites?
- 7.4. Observe que utilizou-se, nas ordenadas, a razão entre o "clearance" de uma dada dextrana e o "clearance" de inulina. Justifique o porque de se usar o "clearance" fracional neste experimento.
8. Uma das técnicas utilizadas em clínica, para a avaliação do desempenho renal, constitui-se na medida de "clearances" ou depuração renal.
- 8.1. Mostre em que condições a técnica pode ser usada para avaliação de TFG e do FPR.
- 8.2. Que outras informações se poderiam obter com esta técnica?
9. Em um indivíduo com hematócrito de 47% e fluxo urinário de 2 ml/min obtiveram-se os seguintes dados:

Concentração	Inulina	PAH
Plasmática	10 mg%	2 mg%
Urinária	500 mg%	600 mg%
Veia Renal	8,5 mg%	0,2 mg%

Com base nestes dados calcule:

- 9.1. Taxa de filtração glomerular.
- 9.2. Volume total de água reabsorvida por unidade de tempo.
- 9.3. Fração de filtração.
- 9.4. Fluxo sanguíneo renal, compare com débito cardíaco.

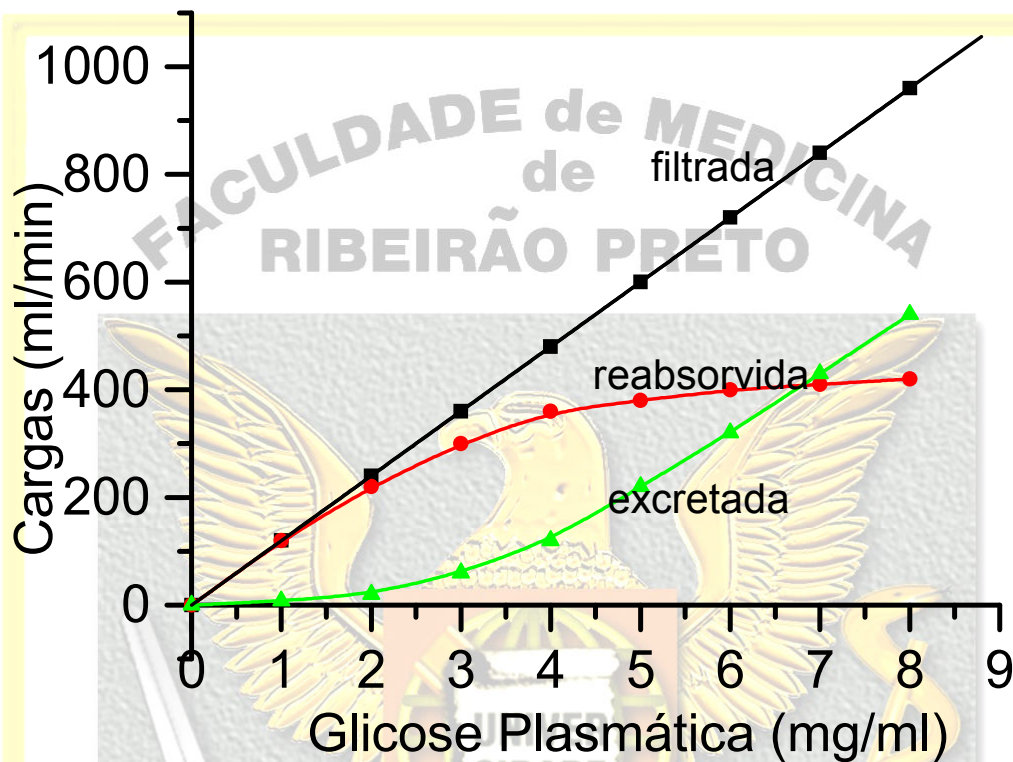
TEMA II - TRANSPORTE DE ÁGUA, ELETRÓLITOS E SOLUTOS ORGÂNICOS PELO NEFRO

1. Amostras de sangue e urina foram coletadas de um paciente com insuficiência renal crônica e analisados em laboratórios. A tabela abaixo mostra os valores obtidos:

	Creatinina (mg/%)	Sódio (mEq/l)	Potássio (mEq/l)	Fosfato (mg/%)	Volume
PLASMA	8,5	135,0	4,9	7,9	-
URINA	54,0	40,0	46,0	17,0	1.800,0 ml/dia

Calcule:

- 1.1. O "clearance" de creatinina. O que expressa esse valor?
- 1.2. As excreções fracionais de Na, K e PO₄.
- 1.3. Como se poderia explicar o alto valor da fração de excreção de K?
2. O "clearance" de uma substância A é menor do que o clearance da inulina. Dê duas explicações possíveis para o fato.
3. Considerando-se a concentração de proteínas no filtrado glomerular como sendo 0,002 g/100ml, qual seria a quantidade excretada por dia se não houvesse reabsorção tubular? Considere TFG = 100 ml/min.
4. O gráfico abaixo mostra o efeito da concentração plasmática de glicose, sobre as cargas filtrada, reabsorvida e excretada da mesma.



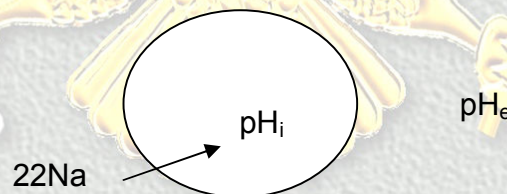
- 4.1. Que conclusões se podem tirar quanto ao mecanismo de transporte de glicose, analisando-se o gráfico acima?
- 4.2. Sabe-se, por métodos diretos, que a glicose é reabsorvida no túbulo proximal. O que você esperaria que acontecesse com a diurese se mantivéssemos a glicose plasmática bem acima de seu "limiar renal"? Por quê?
5. Infundiu-se num indivíduo saudável 50 ml de uma solução isosmótica de Manitol. Sabendo-se que esta substância é filtrada, porém não reabsorvida e nem secretada, responda:
- Supondo-se que o indivíduo tivesse um volume extracelular igual a 25 l, e que a concentração de Na^+ neste fluido era de 140 mEq/l, qual será a variação nesta concentração após a infusão?
 - Em quanto se alterou a osmolaridade do fluido filtrado ao nível do glomérulo, após a infusão?
 - Qual a concentração de manitol no filtrado glomerular? (Suponha que o mesmo se equilibra rapidamente pelo extracelular).
 - O que deverá acontecer com a reabsorção de sódio ao nível do proximal, após a infusão de manitol? E com a osmolaridade do fluido no início e fim do túbulo proximal? Explique.

6. Mediram-se as concentrações de Na e Inulina (infundida) no plasma e no fim do túbulo proximal do rato, onde o fluído foi coletado por micropunção, encontrando-se os seguintes valores:

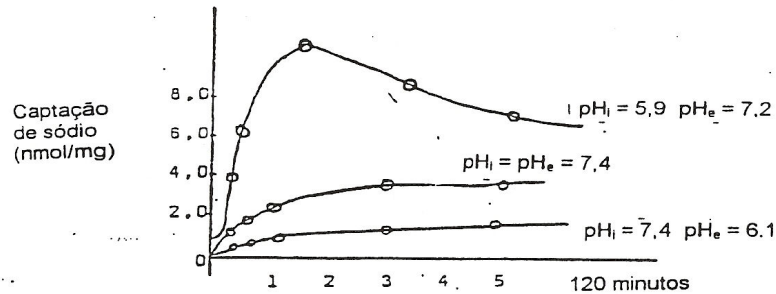
	Plasma	Fluído Tubular
Sódio mEq/l	144,0	144,0
Inulina mg/ml	1,2	3,0

O fluxo de fluído tubular permaneceu constante durante todo o experimento em 10 nl/min. Pergunta-se:

- 6.1. Qual a taxa de filtração glomerular por nefro? Extrapole para o rim todo (40.000 nefros).
 - 6.2. Qual a percentagem de Na (reabsorção fracional) e de volume reabsorvidos ao longo do túbulo?
 - 6.3. Por que a concentração de Na é a mesma no início e fim do proximal?
7. Membranas apicais de células tubulares proximais foram isoladas e utilizadas na formação de vesículas. A face luminal de membrana celular fica voltada para o exterior da vesícula e a face intracelular para o interior da vesícula, conforme o esquema abaixo:



Nestas vesículas mediu-se a captação de ^{22}Na (sódio radioativo) em várias condições de pH interno e externo, obtendo-se os resultados mostrados no gráfico:



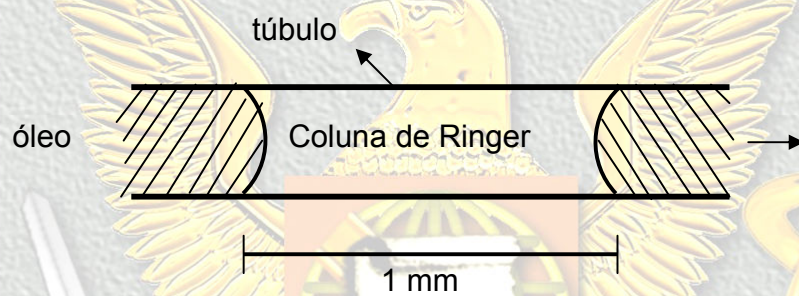
- 7.1. Que conclusões podem ser tiradas desses resultados, quanto aos mecanismos de transporte de Na e H em células proximais?
- 7.2. Por que a curva (a) mostra um ponto máximo?
8. A DP trans em alça de Henle ascendente espessa é da ordem de +3 a +11 mV, sendo a luz tubular positiva em relação ao peritubular. De início pensou-se que este segmento transportasse ativamente o Cl, sendo que Na era transportado passivamente segundo o gradiente elétrico. No entanto, experimentos com ouabaina (um inibidor de ATPase Na-K da membrana basolateral) mostraram que além de inibir o transporte de sódio, também o de cloreto era inibido por esta droga. Mais ainda, a retirada de potássio da luz (ou a inibição do transporte de potássio com bário) também levava a queda na taxa de transporte de cloreto. Com base nestes dados discuta um possível modelo para o transporte desses íons ao nível da alça ascendente espessa. Qual a possível origem da DP trans, positiva na luz, encontrada neste segmento do nefro?
9. As resistências elétricas das membranas celulares e da via paracelular, em túbulos proximais de rato, são as seguintes:

membrana apical	255,0 Ωcm^2
membrana basolateral	92,0 Ωcm^2
via paracelular	5,0 Ωcm^2

Com base nestes dados:

- 9.1. Faça um circuito elétrico equivalente do túbulo proximal e tente explicar a baixa DP trans observada neste segmento.
- 9.2. No túbulo distal a DP trans é da ordem de -10 mV, podendo chegar até -45 mV em dutos coletores (luz negativa). Que parâmetros eletrofisiológicos devem ser responsáveis por essa diferença entre esses segmentos tubulares?

10. A baixa resistência da via paracelular de túbulos proximais os caracteriza como um epitélio "leak". Devido a este fato, parte das substâncias transportadas podem mover-se por esta via. Quais as forças responsáveis pelo movimento dessas substâncias pela via paracelular? Qual a vantagem em se transportar grandes volumes de fluido por esta via?
11. Um pesquisador desejando medir a taxa de reabsorção de Na em túbulos proximais de rato, decidiu-se por um método onde era observada a redução de uma coluna de solução de Ringer colocada dentro do túbulo. O volume inicial da coluna era conhecido, bem como a concentração de Na = 144 mEq/l. Em esquema teríamos:



Seus resultados indicam que a velocidade com a qual a coluna foi sendo reabsorvida foi igual a 2,8 nl/min/mm. Pergunta-se:

- 11.1. Qual a quantidade de sódio reabsorvida por minuto em 1 mm de túbulo?
- 11.2. Em que propriedade de transporte do túbulo proximal você está se baseando para dar sua resposta?
12. Coelhos foram mantidos, durante certo tempo, com uma dieta pobre em sódio e rica em potássio. Após esse período foram sacrificados e os dutos coletores corticais isolados para estudo. Verificou-se então, que a DP trans neste segmento era maior, com a luz negativa, do que aquela medida em dutos de animais controles, isto é, mantidos em dieta normal. Em estudos paralelos observou-se, também, que dutos coletores corticais de coelhos mantidos em dieta normal, porém tratados com mineralocorticóides, apresentaram um maior influxo de sódio e uma maior DP trans em relação ao controle. Analise:
- 12.1. O mecanismo de transporte de sódio e potássio em coletores e distais.
- 12.2. Por que coelhos mantidos com dieta alta em K e pobre em Na têm DP trans de coletores corticais aumentada?
13. Um animal omnívoro é alimentado com uma dieta vegetal por alguns dias, após o que se analisa o seu plasma e sua urina, encontrando-se:
- | | |
|---|-----------------|
| Concentração plasmática de creatinina = | 0,9 mg/100 ml |
| concentração urinária de creatinina = | 100,0 mg/100 ml |
| concentração plasmática de K = | 5,0 mEq/l |
| concentração urinária de K = | 900,0 mEq/l |

Fluxo urinário = 1,0 ml/min

- 13.1. Calcule a excreção fracional de K (carga excretada/ carga filtrada).
 - 13.2. Explique a origem do K urinário. Houve, no caso, reabsorção no túbulo proximal?
 - 13.3. Um diurético que inibisse o transporte de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle, aumentaria a excreção de K? Como?
14. Em estudos sobre a excreção renal de uréia, no cão, foram obtidos os seguintes resultados:

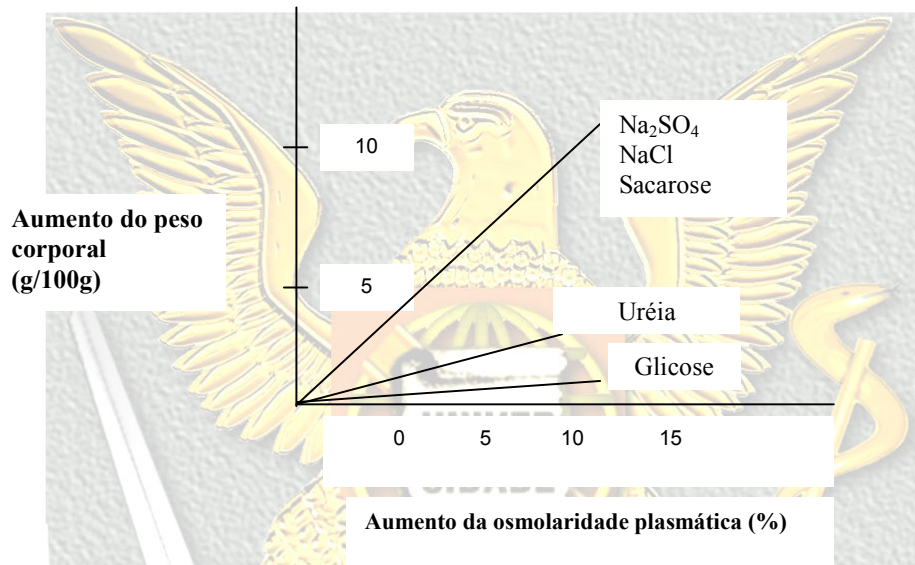
Fluxo urinário (ml/min)	U/P creat.	U/P uréia	CCr	CUr	CUr/CCr
0,2	300	100			
0,5	120	60			
1,0	60	40			
2,0	30	22			
5,0	12	10			
10,0	6	5,5			

Calcule os "clearances" de creatinina e uréia e discuta sua relação com o fluxo urinário. Qual a causa das variações observadas nas razões de "clearances" e o que estes parâmetros sugerem em termos do mecanismo de excreção de uréia?

TEMA III - REGULAÇÃO DA TONICIDADE

1. Em ratos nefrectomizados realizou-se o seguinte experimento:

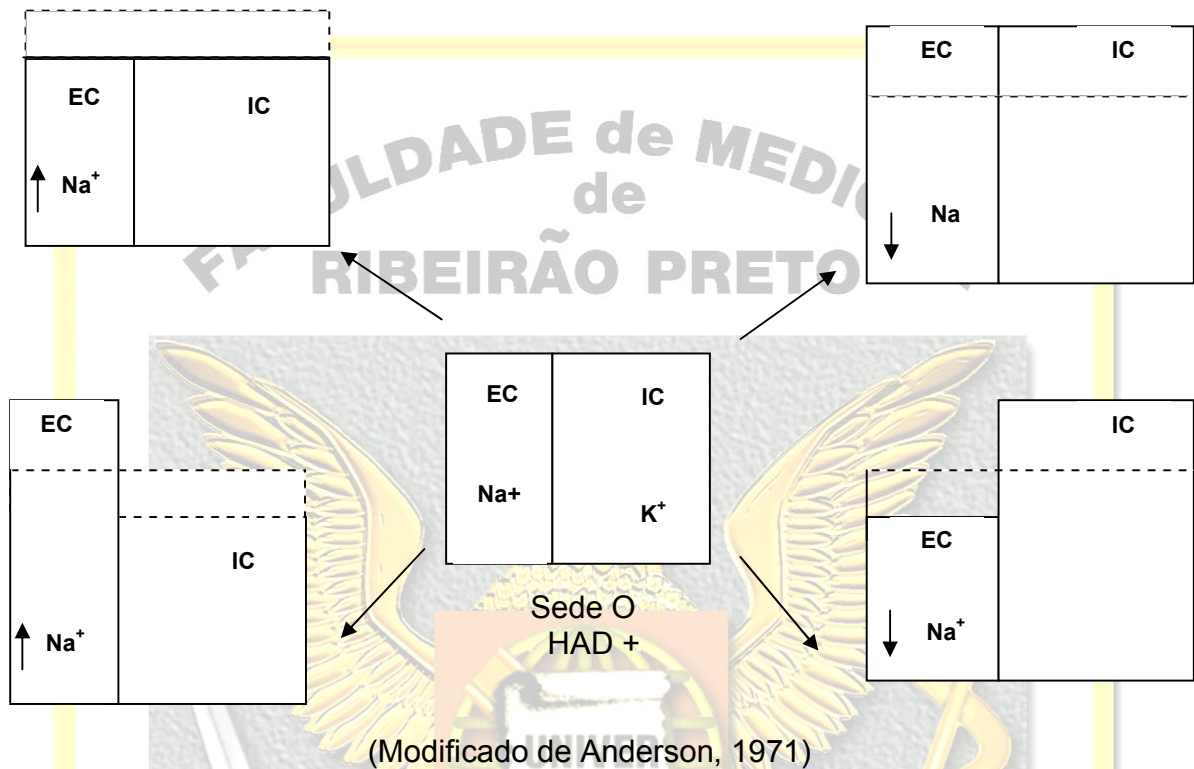
Com livre acesso à água, diferentes grupos de animais sofreram infusão endovenosa de soluções hipertônicas, de diferentes solutos, o que provocava elevação da osmolaridade do plasma, comparável nos diferentes grupos. A ingestão de água (motivada obviamente pela sede) foi avaliada pelo aumento de peso. Os resultados são resumidos na figura (Modificada de FITZSIMONS, 1971).



Os resultados para o NaCl, Na₂SO₄ e sacarose, estatisticamente iguais, foram resumidos em única reta (lembre-se que, dos solutos, a uréia e a glicose penetram rapidamente o compartimento intracelular).

Discuta o experimento, concluindo a respeito do mecanismo da sede. Por que o autor escolheu trabalhar em ratos nefrectomizados? Compare os grupos quanto à liberação e níveis plasmáticos de HAD. Critique o experimento.

2. Na figura estão representados esquematicamente os volumes dos compartimentos intracelular (IC) e extracelular (EC) em cinco situações, uma de balanço normal, como referencial, e quatro situações de desvios. Identifique cada um dos desvios e suas possíveis causas. Em cada situação deverão ocorrer respostas do organismo para a correção dos desvios: modificação na ingestão de água, na liberação de HAD, angiotensina e aldosterona. Descreva em termos relativos estas modificações, discutindo-as.



3. Analise em detalhes e com esquemas os processo que, ocorrendo nos nefros, tornam a medula renal hipertônica. Recomenda-se:
 - a) Considere inicialmente o sistema de contracorrente envolvendo apenas o ramo ascendente espesso e o ramo descendente da alça de Henle.
 - b) Analise, então, a participação da uréia na gênese da hipertonicidade medular. Neste ponto é importante considerar as diferentes propriedades do túbulo coletor na altura da medula externa e na medula interna quanto ao transporte deste soluto.
 - c) Analise, finalmente, o sistema de contra-corrente na medula mais interna, envolvendo o ramo descendente e o ascendente fino.

4. Descreva a circulação nos vasos retos, ressaltando a importância dos fluxos em contra-corrente. Explique como se dá a remoção, por estes vasos, dos solutos e água, continuamente transportados pelos túbulos à medula, sem a dissipação da hipertonicidade desta.

5. Em experimentos de micropunção de rins de rato, em antidiurese, realizando-se coletas de fluido em diversos segmentos de nefros corticais, mediram-se as razões de concentração no fluido tubular e no plasma (FT/P) para a inulina e uréia, relacionadas na tabela:

	FT/P			
	PF (S2)	DI	DF	U
Inulina	3,0	6,9	14,9	690,
Uréia	1,5	7,7	10,5	90,

PF = túbulo proximal final, última alça na superfície; DI = túbulo distal inicial; DF = túbulo distal final; U = urina final.

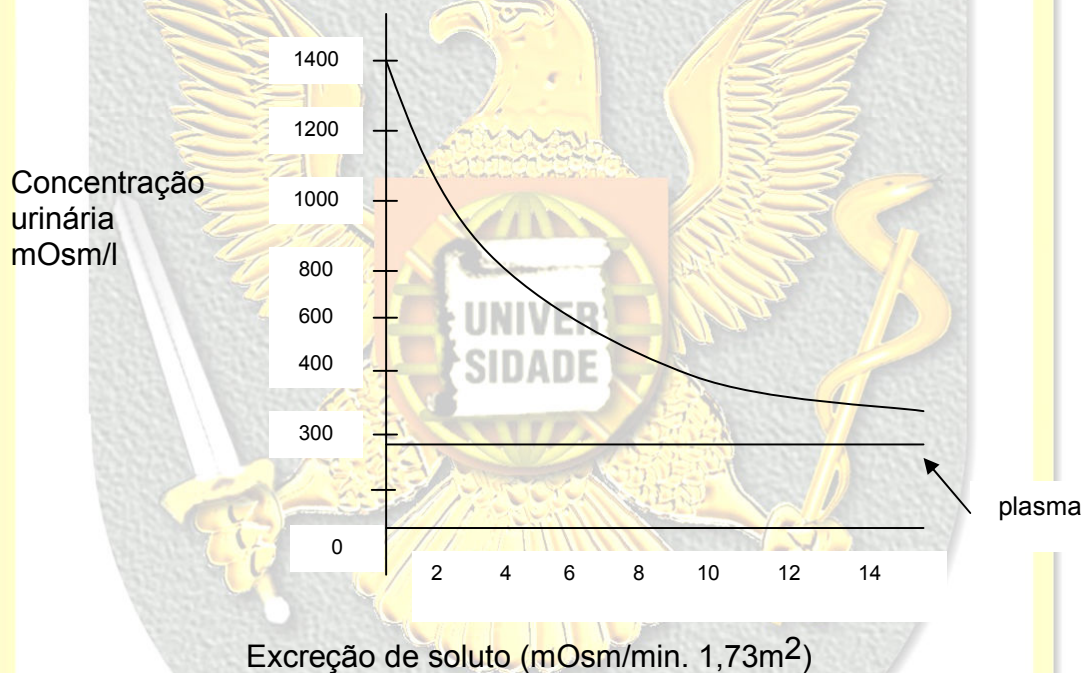
Calcule a porcentagem de carga filtrada de uréia reabsorvida em cada segmento tubular. Comparando-se as cargas remanescentes no proximal final e no distal inicial, calcule a reabsorção de uréia na alça de Henle. A reabsorção no túbulo coletor pode ser estimada comparando-se as cargas remanescentes na urina final e no distal final. Discuta a reabsorção nos vários segmentos.

Aumentando-se o fluxo urinário que alterações se esperariam no transporte de uréia nos vários segmentos?

6. Resuma em uma figura os perfis de concentração de uréia, NaCl e de osmolaridade nos vários níveis de medula renal.
7. Descreva o modelo atualmente aceito e as evidências experimentais para o mecanismo de ação do hormônio anti-diurético no nefro distal.
8. Um mamífero em restrição à ingestão de água, tem osmolaridade plasmática de 296 mOsm/l, Osmolaridade urinária de 1200 mOsm/l e fluxo urinário de 0,6 ml/min. Após a comprovação da situação de antidiurese, o animal é forçado à ingestão de um determinado volume de água, com o que a osmolaridade do seu plasma cai para 285 mOsm/l, a osmolaridade urinária para 200 mOsm/l e o fluxo se eleva para 3,5 ml/min.
 - a) Calcule a depuração de água livre ou o T_{CH_2O} para as duas situações do animal. Que segmentos do nefro definem, nas duas situações, a osmolaridade urinária do animal?
 - b) Se se desse ao animal um diurético, inibidor do transporte de NaCl no ramo ascendente espesso da alça de Henle, que alterações ocorreriam nas duas situações? Explique.
 - c) Reduzindo-se os níveis plasmáticos de uréia, qual situação seria a mais afetada, a de diurese ou a de anti-diurese? Explique.
9. Uma pessoa com uma ingestão normal de Na^+ e proteína terá de excretar, diariamente, uma carga de soluto da ordem de 600 mOsm. Conforme a ingestão de água, a osmolaridade de sua urina deverá variar entre os extremos de 1200 mOsm/l

e 60 mOsm/l. Considerando que a osmolaridade plasmática é de 290 mOsm/l, calcule naqueles casos limites de osmolaridade urinária, o T_{CH_2O} e o CH_2O por dia (o cálculo deverá ser comentado). Considerando estes valores, você concluiria que o rim humano é mais eficiente em lutar contra a concentração ou a diluição do meio interno. No caso de diluição extrema da urina, que volume de água deverá ter sido ingerido para que a osmolaridade do meio interno permaneça constante? Explique.

10. A figura mostra a relação experimentalmente observada entre a osmolaridade urinária e carga de solutos excretada, em níveis máximos de hormônio antidiurético no plasma (modificada de Wardener e Del Greco, 1955).

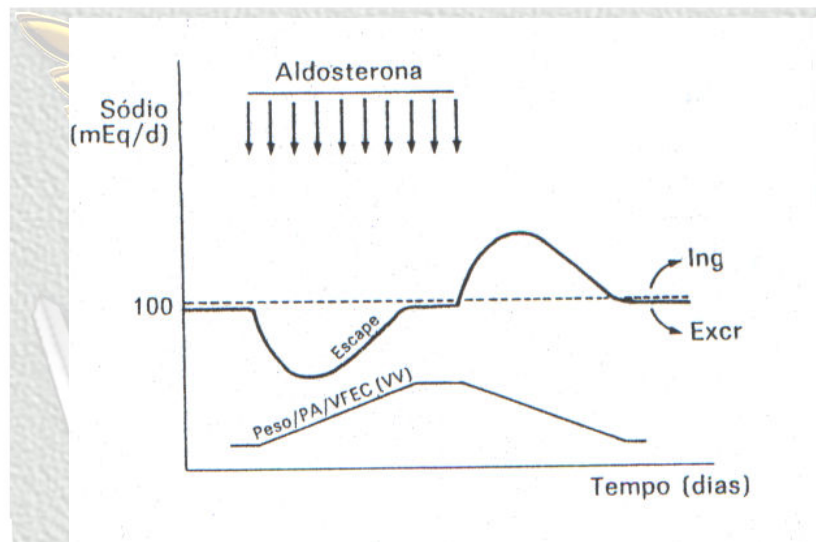


Explique por que a osmolaridade urinária cai com o aumento da carga excretada de solutos. Que alterações estão ocorrendo no T_{CH_2O} ? Fenômeno semelhante deve ser esperado na diurese osmótica?

11. O CH_2O pode ser utilizado como um índice para se avaliar a integridade funcional do nefro distal? Explique.
12. Enumere os principais defeitos do mecanismo de concentração urinária que são encontrados na clínica. Que tipos de drogas interferem na capacidade dos rins de concentrar a urina?

TEMA IV - REGULAÇÃO DO VOLUME EXTRACELULAR

1. O experimento descrito abaixo, embora simples, demonstra com clareza que os sistemas que mantêm o volume extracelular o fazem pelo balanço de Na^+ . Voluntários hígidos foram submetidos a ingestão controlada de eletrólitos e ingestão calórica que não lhes permitia aumento de tecido adiposo. Após um período controle, passaram a receber injeções de mineralocorticóides. Os resultados são mostrados na figura (redesenhada de August, 1958).



Por que mecanismos a excreção urinária de Na^+ se reduz com a administração de aldosterona. Por que, uma semana após o início do tratamento com aldosterona, a excreção urinária de Na^+ se eleva até o balanço? (observe que o peso corporal permanece elevado). Por que mecanismos a excreção de Na^+ se eleva transitoriamente, em um balanço negativo, após a supressão da administração do mineralocorticóide? Como se deverá alterar o metabolismo do K^+ no curso do experimento?

2. Faça um esquema incluindo os grandes territórios do sistema vascular (venoso sistêmico e pulmonar, arterial sistêmico e pulmonar, capilares), separando para melhor discussão o território renal. Localize os receptores do sistema de regulação de volume (os demonstrados e os supostos). Inclua a relação do compartimento vascular com o fluido intersticial. Discuta os fatores que determinam o volume de cada território. Discuta os ajustes de cada um destes nas situações de alteração do volume de plasma (hemorragia, depleção de NaCl , ingestão excessiva de NaCl e água).
3. Analise o papel dos componentes do aparelho justaglomerular na correção de alterações do volume extracelular e da pressão arterial.
4. Discuta a modulação da taxa de filtração glomerular: mecanismos e importância na correção dos desvios do volume extracelular. Concilie as alterações da taxa de

filtração glomerular, convenientes para a regulação do volume extracelular (nos desvios deste) com a autorregulação do fluxo sanguíneo renal.

5. Revise a reabsorção de Na^+ nos diversos segmentos do nefro: a) fração da carga filtrada que é reabsorvida em cada segmento em condições normais e b) mecanismos que podem modular a reabsorção em cada segmento (físico, hormonais e neurais).
6. Analise o controle da liberação de aldosterona e os seus mecanismos de ação. Por que a aldosterona desempenha um papel de menor importância nas alterações agudas do volume extracelular? Em que situações seu papel é importante?
7. A depleção severa do volume extracelular pode causar a liberação hipofisária do hormônio anti-diurético. Investigue comparativamente, a eficiência de alterações da osmolaridade e do volume sanguíneo na indução da liberação do HAD. Qual poderia ser a "utilidade" de altos níveis plasmáticos de HAD nas reduções severas do volume extracelular?
8. Organize um esquema geral que inclua todos os mecanismos que participam da regulação do volume extracelular, analise como ele opera nas retrações e expansões do volume extracelular.
9. Há consideráveis evidências indicando que a inervação simpática do rim, por regulação do fluxo sanguíneo e da reabsorção de sal em túbulos proximais, participa do conjunto dos fatores que determinam a excreção renal de Na^+ e H_2O . Discuta em pormenor a via reflexa pelo qual o simpático modula a excreção renal destas espécies nos desvios do volume extracelular. O fato de o rim desnervado responder com correções adequadas aos desvios do VEC evidencia que a inervação simpática do rim não é importante na homeostase do fluido extracelular?
10. Discuta a afirmação: "Enquanto os mecanismos de osmoregulação operam através do controle da excreção de água, os mecanismos de regulação de volume operam pelo controle da excreção renal de Na^+ ".



TEMA V - EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

1. Analise o tamponamento do íon H no plasma. Quais as características do tampão CO_2/HCO_3 que o tornam tão importante, apesar do seu pK de 6,1? A propósito, qual o significado deste pK?
2. Os resultados abaixo foram retirados de um trabalho de Pitts, Ayer e Schiess, publicado no Journal of Clinical Investigation, em 1949. O trabalho avalia de forma sistemática a participação renal na manutenção do equilíbrio ácido-base. Voluntários saudáveis submeteram-se a várias condições experimentais. Agudamente foram levados a acidose metabólica. Em seguida, por infusão contínua de NaHCO_3 , recuperaram transitoriamente o equilíbrio ácido-base e entraram em alcalose metabólica. Durante todo o experimento a filtração glomerular nestes indivíduos manteve-se em 100 ml/min.

t (min)	$(\text{HCO}_3)_p$ (mEq/l)	Excreção urinária mEq/min			
		pH _U	HCO_3	Acidez titulável	Amônia
40	18	5,20	0	0,161	0,061
84	22	5,40	0	0,126	0,050
114	24,4	5,60	0,005	0,084	0,037
144	26,8	6,25	0,016	0,032	0,026
159	28	6,90	0,092	0,011	0,016
175	29,4	7,20	0,253	0,003	0,011

- 2.1. Delimite os períodos nos quais os indivíduos estiveram em acidose metabólica, em equilíbrio ácido-base e em alcalose metabólica. Analise comparativamente os pHs plasmáticos e a pCO_2 em cada um destes períodos.
- 2.2. Discuta o mecanismo pela qual o NH_4Cl e o NaHCO_3 induzem, respectivamente, acidose e alcalose metabólicas.
- 2.3. Calcule, para cada período, a taxa de excreção renal de ácido e a quantidade de bicarbonato que os rins acrescentam ao plasma. Calcule para cada período a massa de íons H secretada pelos rins, por minuto.
- 2.4. Quais as principais espécies químicas responsáveis pela acidez titulável? Discuta. Quais os segmentos do nefro mais importantes na produção desta? Discuta.
- 2.5. Com base nos dados apresentados estime o limiar renal para a excreção urinária de bicarbonato.
- 2.6. Por que na alcalose metabólica a excreção de acidez titulável decai? Discuta.
- 2.7. Por que a excreção renal de amônia é consideravelmente menor que a de acidez titulável nas condições do experimento? Discuta.

- 2.8. Como se mede a acidez titulável? Por que a excreção renal de ácido ligado à amônia é considerada em separado da excreção renal de acidez titulável?
- 2.9. Como é avaliada a concentração renal e a plasmática de bicarbonato?
- 2.10. Se se administrasse ao voluntário um inibidor da anidrase carbônica o que ocorreria nos diferentes tempos de experimento? Por quê?
3. Em seres humanos alimentados com dieta normal a excreção diária de ácidos pelos rins varia de 40 a 80 mEq - 10 a 30 mEq como acidez titulável e 30 a 50 mEq de ácido combinado com amônia. Já na cetose diabética a excreção diária de ácido aumenta muito de 375 a 750 mEq e 75 a 250 mEq são excretados como acidez titulável e 300 a 500 mEq combinados com amônia.
- 3.1. Discuta como se dá, nesta acidose metabólica, o aumento na excreção de acidez titulável e de ácido combinado com a amônia.
- 3.2. Discuta porque a excreção do tampão $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$, com um pK de 9.3, é conveniente para o equilíbrio ácido-base e para a economia hidroeletrólítica do organismo.
4. Os resultados abaixo, retirados de um trabalho publicado no Journal of Clinical Investigation, 1949, por Sartorius, Roemmelt e Pitts, ilustram a relação entre o equilíbrio ácido-base e o balanço dos principais eletrólitos no organismo. A excreção renal de Na^+ , K^+ e Cl^- , amônia e de acidez titulável é medida em um período controle, após a indução de acidose por ingestão de NH_4Cl (15 g/dia - 290 mEq/dia) e no período de recuperação do equilíbrio ácido-base.

Períodos	Excreção) urinária (mEq/dia)				
	Cl^-	Na^+	K^+	Acidez titulável	Amônia
Controle	130	125	78	40	40
Acidose					
1 ^o dia	406	306	107	60	80
2 ^o dia	426	260	160	80	113
3 ^o dia	433	173	173	80	160
4 ^o dia	453	140	153	80	220
Recuperação					
1 ^o dia	273	80	53	80	220
2 ^o dia	160	53	20	40	146
3 ^o dia	166	133	27	40	93

- 4.1. Desenhe curvas para a excreção urinária dos vários eletrólitos em função do tempo.
- 4.2. Explique a elevação na excreção urinária de Cl^- durante o período de acidose.
- 4.3. Analise as variações na excreção urinária do Na^+ , K^+ e amônia durante o período de acidose. Interprete-as. Como devem estar os níveis plasmáticos de K^+ durante este período?
- 4.4. Analise, interpretando-as, as variações na excreção urinária de Cl^- , Na^+ , K^+ e amônia no período de recuperação.

5. Organize esquemas ilustrando os desvios do equilíbrio ácido-base e a compensação ou correção renal e pulmonar de cada um deles.

