

Insuficiência Renal Aguda: “O Estado da arte”

Acute Renal Insufficiency: Current Knowledge

Alexandre Baptista*, Ana Silva**, Pedro Neves***

Resumo

A insuficiência renal aguda (IRA) é um problema comum para a maioria dos médicos, quer no ambulatório quer a nível hospitalar. Apesar do melhor conhecimento da fisiopatologia e dos novos fármacos disponíveis para a profilaxia e tratamento, a IRA mantém uma mortalidade elevada. Nesta revisão é abordado o estado da arte da IRA, bem como o futuro promissor das terapêuticas actualmente em investigação.

Palavras chave: Insuficiência Renal Aguda, Necrose Tubular Aguda, Nefrotoxinas, Marcadores Função Renal, Inibidores Endotelina-1, Adenosina, N-Acetilcisteína.

Abstract

Acute Renal Failure (ARF) is a common problem for most doctors, whether dealing with out-patients or in-patients. Although there is a better knowledge of physiopathology and there are new drugs available for prophylaxis and treatment, the mortality rate for ARF continues to be high. This review summarizes our present knowledge of ARF and deals with the latest advances in this area.

Key words: Acute Renal Failure, Acute Tubular Necrosis, Nephrotoxins, Renal Function Markers, Endothelin-1 Inhibitors, Adenosine, N-Acetylcysteine.

Definição

A IRA é uma patologia relevante nos nossos hospitais, quer pela sua incidência quer pela elevada mortalidade. Apesar de bem conhecida, não existe nenhuma definição que seja capaz de reunir o consenso da população médica. Aliás, e de acordo com Rinaldo Bellomo,¹ uma definição nunca está “certa” ou “errada”, existindo apenas para servir determinado propósito. Encontram-se definições que expressam IRA como diminuição rápida e significativa (>50%) da taxa de filtração glomerular (TFG) num período de horas a dias, acompanhada por subida dos produtos nitrogenados, ou definições mais minuciosas que a descrevem como o aumento recente na creatinina plasmática (Pcr) de >0,5 mg/dl se Pcr basal <3 mg/dl ou de >1 mg/dl se Pcr basal >3 mg/dl. Na prática clínica, os profissionais consideram IRA na presença de retenção azotada, expressa laboratorialmente pelo aumento da ureia e da creatinina.

Epidemiologia

A IRA pode surgir na comunidade ou em meio hospitalar. As IRA comunitárias são, na maioria das vezes, observadas num serviço de urgência, frequentemente num contexto de desidratação em doentes idosos, e estão associadas a uma baixa mortalidade. As retenções azotadas que se desenvolvem em meio hospitalar, ocorrem em 15% e 5%, dos doentes internados na UCI e na enfermaria,² respectivamente. Sendo um problema clínico frequente, particularmente nas UCI, onde está associada a uma mortalidade entre 50-80%,³ é também nesta última que se encontra a maior percentagem de uso de técnicas de suporte renal.

Quando se considera a prevalência das etiologias de IRA, a mais frequente é a necrose tubular aguda (NTA) com 45%, seguida da insuficiência renal (IR) pré-renal (21%), IRC agudizada (13%), obstrução tracto urinário (10%), glomerulonefrite ou vasculite (4%), nefrite intersticial alérgica (NIA) (2%) e finalmente causas ateroembólicas (1%).⁴

Etiologia

As etiologias da doença renal aguda ou crónica são tradicionalmente classificadas de acordo com a porção anatómica renal mais afectada.

A IRA pré-renal é, sem margem de dúvida, a principal causa de IRA, e possui um amplo leque de manifestações. A azotemia pré-renal é uma resposta fisiológica apropriada à hipoperfusão renal. No entan-

*Interno Complementar de Nefrologia

**Assistente Hospitalar de Nefrologia

***Chefe de Serviço de Nefrologia

Hospital Distrital de Faro

Recebido para publicação a 31.08.05

Aceite para publicação a 16.10.07

to, se grave e não corrigida, evolui rapidamente para a NTA isquémica. Assim, quer a azotemia pré-renal quer a NTA isquémica são parte de um contínuo da hipoperfusão renal.

A IRA de causa hemodinâmica pode ser desencadeada por diversos estímulos, os quais podem ser resumidos em 4 grandes classes: 1) depleção verdadeira de volume 2) hipotensão 3) estados edematosos e 4) isquemia renal selectiva. A depleção de volume pode ser verdadeira (ex: perdas gastrintestinais, renais, cutâneas ou sequestro no 3º espaço), ou estar associada a uma diminuição do aporte sanguíneo renal (ex: insuficiência cardíaca, cirrose ou síndrome nefrótica, com consequente edema).

A hipotensão que resulta em IRA ocorre, de forma mais frequente, num contexto de sépsis.

Quando se considera a isquemia renal selectiva, o exercício de a subdividir em causas estruturais e funcionais é, frequentemente, útil. As causas que produzem alterações anatómicas avaliáveis histopatologicamente, como é o caso da estenose bilateral da artéria renal, são consideradas estruturais.

Quer a síndrome hepato-renal (vasoconstrição intra-renal), o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou de bloqueadores dos canais de cálcio (incapacidade de vasodilatação renal) são exemplos de causas funcionais, pois as alterações renais não são repercutíveis do ponto de vista histológico.

A IRA desencadeada pelos AINEs pode surgir quer através das causas funcionais acima descritas, quer por alterações imunológicas desencadeadas pela sua ingestão, originando um quadro de NIA.⁵ Torna-se importante salientar que os AINEs nem sempre originam falência renal. Aliás, só uma população muito restrita de doentes está em risco para tal patologia. Se em indivíduos sãos as prostaglandinas (PG) são apenas um dos diversos mecanismos de manutenção da TFG, em doentes com funções renais *borderline* ela é muitas vezes mantida à custa das PG. Nesta situação encontram-se patologias como a depleção de volume, a insuficiência cardíaca, a cirrose, a síndrome nefrótica, as glomerulonefrites ou a nefrite lúpica. Nestes contextos não será de estranhar que a administração de AINEs não selectivos (ex: aspirina), possa desencadear uma IRA clínica.

A questão mantém-se perante os novos inibidores da COX-2. Não obstante ser um enzima estimulado por quadros inflamatórios, ela também se expressa em indivíduos sãos, seja no cérebro, no fígado ou

no rim. Apesar da sua especificidade, a frequência relativa com que os inibidores da COX-2 causam IRA comparativamente aos AINEs não selectivos é ainda desconhecida.⁶

No caso do Paracetamol, também é reconhecida a sua associação à nefropatia analgésica quando administrado de forma crónica,⁶ ou na presença de uma insuficiência hepática (considerando que o paracetamol é metabolizado a nível hepático pelo citocromo P450).⁷

Como já foi referido, a NTA surge como consequência de uma isquemia mantida e prolongada, sendo a forma mais paradigmática de IRA e responsável por 45% das suas apresentações.⁸ A NTA isquémica decorre da hipersensibilidade à isquemia de determinadas regiões tubulares, nomeadamente da porção espessa ascendente da ansa de Henle ou S₃.^{7,9,10} Tal região, em indivíduos sãos, encontra-se numa penumbra entre o aporte de O₂ e as necessidades energéticas. Compreende-se, portanto, que mínimos desequilíbrios (menor aporte de O₂; maior necessidade energética), causem alterações isquémicas nas células tubulares em questão. De salientar que, geralmente, a presença de um único factor agressivo não é suficiente para desencadear uma alteração isquémica tubular. No entanto, em meio hospitalar, existe um factor hipercatabólico, frequentemente esquecido, que pode fazer a diferença entre a penumbra e a NTA... a febre!

Para além de corresponder ao dano final da diminuição da perfusão renal sustida, a NTA pode também ser causada por diversas nefrotoxinas, das quais se destacam os antibióticos aminoglicosídeos, os meios de radiocontraste e os pigmentos heme.

A NTA é uma complicação frequente (10-20%)^{7,11} da administração prolongada de aminoglicosídeos. O risco de nefrotoxicidade é maior se a administração do fármaco for dividida em várias doses (acção que aumenta a deposição no córtex renal), sendo, portanto, recomendada uma administração única diária. Se não existirem factores agravantes (doença hepática pré-existente, doença renal pré-existente, uso concomitante de outras nefrotoxinas),⁷ a nefrotoxicidade clínica surge em 7-10 dias.^{8,11} Obviamente que na presença de, por exemplo, uma isquemia concomitante (onde ocorre um mecanismo sinérgico com a toxicidade do aminoglicosídeo)¹¹ constata-se o aparecimento da IRA num menor espaço de tempo.

A IRA é também uma complicação frequente

associada a TC com contrastes, angiografias e pielografias endovenosas, apesar de se desconhecer o mecanismo exacto. Reconhecem-se como principais factores de risco a presença de insuficiência renal prévia, a diabetes mellitus (DM) e a elevada dose de contraste administrada.¹² Estudos realizados demonstram incidências completamente opostas de IRA após administração de contraste, quando se comparam doentes com e sem factores de risco.¹² A IR inicia-se, tipicamente, logo após o estudo contrastado, sendo, na maioria dos casos, não oligúrica, transitória e de importância clínica questionável, com recuperação em 3-5 dias.

A *rabdomiólise* é uma síndrome caracterizada pela necrose muscular com libertação de constituintes intracelulares para a circulação.¹³ Independentemente da causa, caracteriza-se pela elevação de CK, hipercalemia e hiperfosfatemia, bem como pela eventual instalação de IRA. A última decorre da obstrução tubular por cilindros pigmentares, lesão tubular proximal directa na presença de ferro livre, e é agravada pela depleção de volume concorrente.^{12,14,15}

Por último, considera-se a IRA pós-renal, a qual é desencadeada por uma obstrução ao fluxo de urina, quer seja ela tubular (intra-renal), ureteral ou uretral. Dentro das causas de obstrução tubular, consideram-se fármacos como o aciclovir, metotrexato, triantereno ou sulfonamidas, entre outros. Quando a obstrução se evidencia no uréter, as principais causas incluem tumores ou fibroses retroperitoneais, ou mesmo urolitíase. Já a hipertrofia benigna da próstata, o carcinoma ou cirurgia ginecológica ou mesmo a bexiga neurogénica são causas evidentes de obstrução uretral.

Abordagem diagnóstica

Muitas funções do rim são partilhadas com outros órgãos, como ocorre com o controlo ácido-base ou controlo da pressão arterial, respectivamente entre o rim e o pulmão ou entre o rim e o fígado, pulmão e supra-renal. Existem mesmo funções renais que nem sequer são clinicamente avaliadas, como acontece com a excreção de pequenos peptídeos, metabolismo tubular ou a produção hormonal. Contudo existem duas funções que são exclusivas do rim, nomeadamente a produção de urina e a excreção de produtos do metabolismo solúveis em água.¹ Os clínicos têm-se baseado nestes dois aspectos da função renal para os ajudarem a definir a presença de IRA.

Os doentes com doença renal podem ter uma mi-

riade de apresentações clínicas. Alguns têm sintomas directamente referenciáveis ao rim (hematúria macroscópica, dor no flanco), enquanto outros possuem sintomas extra-renais (edema, hipertensão, sinais de uremia).

O débito urinário (DU) é, a priori, um dos primeiros sinais que se pode pesquisar sobre a função renal. O DU é um parâmetro frequentemente medido na UCI e é mais sensível a alterações renais hemodinâmicas que os marcadores bioquímicos da depuração renal.¹ O DU não deve, contudo, ser considerado como marcador da função renal já que se podem encontrar graves IRA com débitos mantidos (ex: NTA) ou mesmo IRA leves a moderadas com marcada oligo-anúria.^{1,16} Com efeito, devido ao avanço da medicina, hoje é amplamente reconhecido que a grande maioria das IRA são classificadas como sendo não-oligúricas.

No entanto, há muito que se identificam a ureia e a creatinina como os “marcadores renais” de eleição, e se sabe que apresentam comportamentos diferentes perante uma diminuição da TFG. A primeira, sendo reabsorvida a nível tubular, indicar-nos-á uma função renal mais grave do que a verdadeira. Pelo contrário, a creatinina, ao ser excretada, sobrestimará a função renal.

Mas também a avaliação da creatinina não pode ser efectuada sem reflexão. Isso porque sendo uma substância que depende da idade, sexo e massa muscular,¹ não reflecte a mesma função renal num homem, novo e musculado que numa mulher, idosa e acamada.

Pode-se ainda recorrer à razão existente entre ambas (ureia/creatinina) para retirar ilações sobre a etiologia da função renal. Em situações normais essa razão varia entre 10:1 a 15:1. Contudo, quando ocorre uma diminuição da TFG (pré-renal), essa razão eleva-se para valores superiores a 20:1 ou mesmo 30:1,⁵ sendo tal facto justificado pelas alterações dinâmicas, acima enunciadas, da ureia e creatinina perante uma diminuição da TFG. De salientar que nenhuma conclusão se pode retirar se essa razão se mantiver nos valores ditos “normais”.

A doença pré-renal e a NTA pós-ischémica podem ser diferenciadas através da avaliação da urina e da medição seriada da ureia e creatinina. Contudo, o «gold standard» nesta situação é a resposta à repleção de volume. A recuperação da função renal aos valores prévios dentro de 24 a 72h é considerada como representativa de doença pré-renal, enquanto a persistência da IRA é denominada de NTA.⁵

O uso da bioquímica urinária permite-nos, também, colher mais alguns dados sobre a provável etiologia da IRA. Perante uma situação pré-renal, o rim responderá com reabsorção de água e sódio, originando uma urina concentrada (densidade > 1.018 e osmolaridade da urina > 500 mOsm/kg), com baixo teor de sódio (Fracção excrecional de Sódio(FeNa) < 1%) e com uma razão ureia/creatinina plasmática superior a 20.^{5,7} O contrário se verifica quando a etiologia da IRA é intra-renal, onde se constata uma osmolalidade urinária, gravidade específica e razão ureia/creatinina plasmática baixa, e uma FeNa>1%. Contudo, tal diferenciação é apenas possível quando a capacidade de reabsorção de Na⁺ está intacta. Na presença de IRA sobreposta a IRC prévia (IC, cirrose, queimaduras graves), mioglobínúria ou hemoglobínúria, NTA por meios de contraste ou num quadro de sepsis,^{3,13,14,17} a diferenciação não pode ser efectuada apenas com base nos valores analíticos.

Do ponto de vista imagiológico, a ecografia renal deve ser efectuada em todos os doentes com doença renal aguda ou crónica de etiologia desconhecida. A ecografia permite (com poucas excepções) diferenciar entre uma insuficiência renal aguda e crónica; a identificação de um conteúdo pós-miccional inferior a 50ml com ausência de dilatação pielocaliceal é um método relativamente sensível para a exclusão de azotemia pós-renal.¹⁰

Tratamento

IRA pré-renal O tratamento da IRA de origem pré-renal baseia-se, essencialmente, na restauração da TFG. Tal acção pode passar, por exemplo, pela restauração da função cardíaca, pela correcção da hipoalbuminemia ou pela reposição de fluidos. No entanto, o aporte de fluidos não deve ser realizado indiscriminadamente. O clínico deve identificar a causa dessa perda e corrigir com fluidos de constituição semelhante, sabendo que as perdas gastrintestinais ou geniturinárias têm, preferencialmente, uma constituição hipotónica (implica uma correcção com SF a 0,45%) e as perdas para o 3º espaço (ex: queimaduras, pancreatites) são principalmente isotónicas (corrigidas com SF a 0,9%).

Apesar de ocorrerem situações em que existe um défice de perfusão renal, vários estudos confirmaram o potencial benefício do uso da furosemida na IRA pré-renal [10]. Aliás, o uso de diuréticos tem vários argumentos teóricos que suportam o seu uso,

nomeadamente a redução da sobrecarga hídrica que muitas vezes se associa à IRA (ex: ICC), a eliminação de restos celulares e cilindros que causem obstrução tubular e pela redução da necessidade metabólica das células tubulares (pois os diuréticos de ansa inibem o transporte activo de sódio).

O uso de baixas doses de Dopamina foi, em tempos, considerado como opção terapêutica. Contudo, não só pelos seus efeitos adversos (cardiovasculares e metabólicos), mas pela falta de evidências que suportem o seu uso, a dopamina não é considerada, actualmente, como uma opção.¹⁸

Entre as opções farmacológicas disponíveis para a prevenção ou tratamento da NTA, e de acordo com outros autores, existe uma expressiva falta de evidência que apoie um tratamento específico, qualquer que seja o contexto da IRA pré-renal.²

IRA intra-renal Mais uma vez o tratamento da IRA de causa intra-renal, baseia-se no tratamento da patologia subjacente.

Quando se considera como nefrotoxina os antibióticos aminoglicosídeos, o tratamento da IRA pode mesmo iniciar-se pela sua prevenção. Apesar de ser amplamente conhecido que 1/3 das IRA se desenvolvem com valores séricos terapêuticos de aminoglicosídeos,¹⁷ muito pode ser prevenido através da hidratação do doente. Tal acção inibe, per se, a acumulação dos aminoglicosídeos no córtex renal, e portanto, a nefrotoxicidade. Para além do mais, a hidratação também elimina o principal factor potencializador da nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos... a isquemia!^{11,17} A isquemia tubular induz alterações nos fosfolípidos que propiciam a acumulação dos antibióticos aminoglicosídeos nas células tubulares, com consequente lesão.⁹

Uma vez estabelecida a IRA, a suspensão dos antibióticos é a principal medida terapêutica.

Também na IRA causada por meios de contraste, a hidratação assume um papel primordial na prevenção, havendo autores que defendem uma hidratação vigorosa quer antes quer depois da administração do contraste.^{11,17} Encontra-se ainda por explicar o aparente efeito deletério da furosemida quando adicionado à terapêutica.¹²

Outra das principais causas de IRA intra-renal que pode ser encontrada no Serviço de Urgência é a Rabdomiólise. Para além do tratamento da causa subjacente da lesão muscular, torna-se importante a prevenção da nefropatia por mioglobina, nomeada-

mente através da diurese forçada e da alcalinização da urina.^{13,14,18} Esta última deve ser objectivada para um pH>6,5 usando o bicarbonato de sódio isotónico, pois permite a solubilização dos cilindros de mioglobina e minimiza a conversão de Hb em Metemoglobina (mais nefrotóxica).¹³

IRA pós-renal O tratamento da IRA pós-renal baseia-se num passo único... a desobstrução! De imediato ela permite a diminuição da pressão intra-renal, a qual é o factor fisiopatológico responsável pela instalação da IRA. O nível da colocação da sonda depende da localização da obstrução, podendo ser transuretral, suprapúbica ou nefrostomia (se a obstrução for ureteral). Após esta intervenção a maioria dos doentes recuperam a diurese em poucos dias. Contudo, alguns doentes ainda desenvolvem uma síndrome perdedora de sal,¹⁹ causada pela restauração mais precoce da TFG relativamente à função tubular. Nestes doentes deve-se ter o cuidado de manter uma hidratação adequada para suprir as perdas urinárias.

Terapêutica de substituição renal (TSR)

Existem indicações amplamente aceites para a utilização de uma técnica de substituição renal. São exemplos a sobrecarga hídrica resistente à terapêutica médica, hipercaliemia (sintomática ou superior a 8), distúrbio ácido-base, uremia sintomática e as intoxicações dializáveis.^{20,21} No entanto, quando se pretende declarar a altura indicada para iniciar a TSR, a discórdia instala-se e a dúvida permanece. Estudos iniciais sugeriam que a TSR precoce melhorava o prognóstico (sendo actual tal consenso num contexto de sépsis).²² Contudo, uma TSR precoce e desnecessária pode mesmo atrasar a recuperação da função renal, pois a hipotensão e a activação do complemento são factores deletérios identificados no decorrer dessa técnica.^{17,21}

Não se pode considerar que a TSR, quando correctamente usada, acelera a recuperação da IRA. No entanto, quando usada a hemofiltração venovenosa (técnica contínua usada em contexto de UCI), ocorre uma melhoria do prognóstico, provavelmente devido a uma hemodinâmica mais estável.²³ A instituição da diálise tem como único intuito a manutenção do doente vivo enquanto se aguarda a recuperação espontânea da função renal. O impacto potencial da TSR no prognóstico da IRA mantém-se controverso e em investigação.²⁴

O futuro

Porque o desenvolvimento médico nunca pára, múltiplos fármacos encontram-se actualmente em estudo nos vários ensaios clínicos. Todos eles têm uma base teórica que justifica o seu uso aguardando-se a confirmação da sua eficácia, através de resultados positivos nos respectivos ensaios clínicos.

Dentro desta classe podemos encontrar os inibidores da endotelina 1 (IE-1), o péptido natriurético auricular (PNA), antagonistas da adenosina e acetilcisteína.

A Endotelina-1 (ET-1) é o vasoconstritor mais potente encontrado em humanos, causando vasoconstrição intra-renal persistente. Ela é estimulada pela isquemia, radiocontrastes, ciclosporina, bem como pela rejeição de enxertos. A evidência experimental sugere que ela tem um papel importante na patogénese e manutenção da IRA desencadeada por estes factores.² A ET-1 causa contracção das células musculares lisas e mesangiais, levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e TFG.²⁵ Os inibidores da endotelina (IE) bloqueiam esta resposta vasoconstritora e, portanto, diminuem a potencial lesão renal. Apesar de os IE-1 terem tido resultados promissores em alguns ensaios controlados em animais,²⁶ o único ensaio realizado em humanos usando IE não selectivos revelou agravamento da nefrotoxicidade por radiocontraste.² Assim, bloqueadores selectivos dos receptores da ET têm que ser desenvolvidos e testados em humanos, antes de se poderem usar para prevenir e tratar NTA resultante de insultos isquémicos ou nefrotóxicos.

O PNA tem papel natriurético, diurético e relaxante do músculo liso, tendo sido também demonstrado que diminui a reabsorção tubular de sódio no túbulo colector medular. Um dos principais locais de acção é no glomérulo, onde estes péptidos induzem vasodilatação pré-glomerular e vasoconstrição pós-glomerular, causando, assim, um aumento da TFG. Em estudos animais, o PNA demonstrou diminuir o dano renal produzido por cisplatina, ciclosporina A, gentamicina e meios de contraste radiológicos.² Dos diversos estudos realizados,²⁷⁻³⁰ não se demonstrou redução da mortalidade final, da necessidade de diálise ou da incidência de nefropatia por radiocontraste. Não existem, portanto, dados convincentes de que os PNAs ou seus análogos, sejam benéficos como agentes profiláticos ou terapêuticos no tratamento da IRA de qualquer lesão específica.

A adenosina, em contraste com o seu efeito sistémi-

co global vasodilatador, é um vasoconstritor renal. A adenosina actua de forma sinérgica com a angiotensina II para constrição das arteríolas aferentes.³¹ A adenosina, através do seu receptor A1, tem sido considerada como uma possível mediadora das alterações hemodinâmicas intra-renais que levam à NTA após administração de contraste. Contudo, os dados clínicos de diversos estudos não são claros² e o uso rotineiro da teofilina não é aconselhado num contexto de NTA, independentemente da natureza do insulto. O uso de antagonistas selectivos para o receptor A1 pode ter, potencialmente, um papel importante na IRA. Contudo, esta classe de agentes necessita de posterior investigação.

Os agentes de radiocontraste induzem lesão renal através da alteração da hemodinâmica renal e pelo efeito tóxico directo no epitélio tubular.

A N-acetilcisteína tem revelado diminuir a IRA isquémica em animais³² e tem sido usada nos humanos para prevenir a redução da função renal em doentes com insuficiência hepática induzida por acetaminofeno.¹⁰ Para além do mais, os estudos demonstram a eficácia da N-acetilcisteína na salvaguarda da função renal após administração de meios de radiocontraste.³³ Os mecanismos pelos quais a acetilcisteína resguarda a função renal após administração de radiocontrastes não são ainda inteiramente entendidos.

Conclusão

A insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela perda de capacidade dos rins em eliminar água, concentrar urina, conservar electrólitos e manter o equilíbrio hidroelectrolítico, sendo um problema clínico frequente, particularmente nas UCI, onde está associada a uma mortalidade entre 50-80%.

A sua principal causa centra-se na necrose tubular aguda (NTA) nomeadamente de etiologia pós-isquémica.

Apesar do que se conhece sobre a IRA, a mortalidade é surpreendentemente alta e não sofreu qualquer alteração desde há 30 anos, quando a diálise foi instituída.

Ainda hoje não existem formas perfeitas de medir a função renal. Mesmo os procedimentos mais precisos de medição da TFG não serão capazes de distinguir entre uma IRA ligeira a moderada, e uma função normal.

A disponibilidade de tecnologia de ponta permitiu um conhecimento mais aprofundado da biologia

molecular da IRA. Esta, por sua vez, despoletou o aparecimento de um conjunto de novas e promissoras terapêuticas para o tratamento da IRA. No entanto, e apesar de os resultados em animais serem animadores, não existem, ainda, dados provenientes dos ensaios em humanos que apoiem o uso generalizado, seguro e confiante destes fármacos. Contudo, o uso rotineiro da acetilcisteína conjuntamente com hidratação pode ser benéfica na diminuição da lesão renal induzida por meios de radiocontraste.

De todas as medidas profiláticas que têm sido propostas, a expansão de volume mantém-se a intervenção mais eficaz e baseada na evidência.

Apesar de conhecidos os critérios que justificam o uso da TSR na IRA, o seu papel no prognóstico final é ainda incerto. ■

Bibliografia

1. Rinaldo Bellomo, John A. Kellum, Claudio Ronco. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004; 30: 33-37.
2. Ramesh Venkataraman, John A Kellum. Novel approaches to the treatment of acute renal failure. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003; 12(8): 1353-1366.
3. Robert W. Schrier, Wei Wang, Brian Poole and Amit Mitra. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J. Clin. Invest* 2004; 114: 5-14.
4. Burton D Rose. Diagnosis of acute tubular necrosis and prerenal disease. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
5. Burton D Rose. NSAIDs: Acute renal failure and nephrotic syndrome. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
6. Burton D Rose. Acetaminophen (paracetamol)-induced acute renal failure. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
7. Brent Kelly, Mahendra Agraharkar. Acute Tubular Necrosis. www.emedicine.com. June 26, 2004.
8. Burton D Rose. Postischemic and postoperative acute tubular necrosis. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
9. Hugh Redmond Brady, Michael R. Clarkson, and Wilfred Lieberthal. *Acute Renal Failure*, Chapter 27. Barry M. Brenner, *The Kidney*, Philadelphia, Saunders, 2004: 1215-1291.
10. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346: 1533-1540.
11. Burton D Rose, Dori F Zaleznik. Manifestations of and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
12. Michael R Rudnick. Radiocontrast media-induced acute renal failure. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
13. Marc L Miller. Rhabdomyolysis. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
14. Burton D Rose. Clinical features and treatment of heme pigment-induced acute tubular necrosis. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
15. José Galvão, Luís Gusmão, Marília Possante. Insuficiência Renal e Rhabdomiólise induzidas por exercício físico. *Rev Port Nefrol Hipert* 2003; 17(4): 189-197.
16. Theodore W Post, Burton D Rose. Diagnostic approach to the patient with acute or chronic renal disease or renal failure. In: *UpToDate*, Rose, BD(ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
17. Niamh Kieran, Hugh R Brady. Clinical Evaluation, Management, and

- Outcome of Acute Renal Failure. Chapter 4. Richard Johnson, John Feehally. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby 2003: 183-224.
18. Nibert H, Lameire, An S, De Vriese and Raymond Vanhoder. Prevention and nondialytic treatment of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 481-490.
19. Kevin P G Harris. Urinary Tract Obstruction. Chapter 58. Richard Johnson, John Feehally. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby 2003: 745-757.
20. Ken Farrington, Roger Greenwood and Suhail Ahmad. Hemodialysis: Mechanisms, Outcome, and Adequacy. Chapter 78. Richard Johnson, John Feehally. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby 2003: 975-990.
21. Thomas A Golper . Dialysis in acute renal failure: Indications and dialysis prescription. In: UpToDate, Rose, BD(ed), UpToDate, Wellesley, MA, 2004.
22. Robert W. Schrier, Wei Wang. Acute Renal Failure and Sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-169.
23. Barton IK et al . Acute Renal Failure treated by haemofiltration: factores affecting outcome; *Q J Med* 1993; 86(2): 81-90.
24. Teehan GS, Liangos O, Jaber BL. Update on Dialytic Management of Acute Renal Failure. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 130-138.
25. Knoll T, Schaub M, Birck R et al. The renoprotective potential of endothelin receptor antagonists. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2000; 9(5):1041-1052.
26. Gellai M, Jugus M, Fletcher T et al. Reversal of postischemic acute renal failure with a selective endotheline A receptor antagonist in rat. *J Clin Invest* 1994; 93(2): 900-906.
27. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int* 1994; 45(6): 1731-1738.
28. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(12): 828-834.
29. Lewis J., Salem MM, Chertow GM et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(4): 767-774.
30. Kurnik BRC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropaty. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 674-680.
31. Weihprecht H, Lorenz JN, Briggs JP, Schnermann J. Synergistic effects of angiotensin and adenosine in the renal microvasculature. *Am J Physiol* 1994; 222(2): 227-239.
32. Dimari J, Megyesi J, Price P et al. N-acetylcysteine ameliorate ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272(3): 292-298.
33. Tepel M, Van Der Giet M, Zidec W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetilcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 180-184.