



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA SOUSA CORDEIRO**

***ENVELHECIMENTO RENAL***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DR. RUI BAPTISTA ALVES**

**MARÇO/2011**

# Envelhecimento Renal

Joana Sousa Cordeiro

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua Larga, Coimbra 3004-504

[j87sousa@hotmail.com](mailto:j87sousa@hotmail.com)

## **Resumo**

Com o envelhecimento renal, ocorrem alterações morfológicas e funcionais que predisõem o rim a patologia, ou acentuam patologia previamente existente. Os mecanismos de senescência celular, subjacentes a algumas das alterações anatómicas e funcionais associadas ao envelhecimento do rim, têm-se tornado mais claros, permitindo uma melhor compreensão deste processo e o desenvolvimento de novas terapias, que permitam minimizar o dano renal e promover a longevidade. Com este artigo pretendo rever os aspectos anatómicos, funcionais e os mecanismos de senescência celular associados ao envelhecimento renal.

**Palavras-chave:** envelhecimento renal; rim; envelhecimento; alterações anatómicas; alterações funcionais; bases moleculares; genética; fisiologia.

## **Abstract**

With aging, renal morphologic and functional changes that occur predispose to kidney pathology, or exacerbate pre-existing pathology. The mechanisms of cellular senescence, some of the underlying anatomical and functional changes associated with aging of the kidney, have become clearer, allowing a better understanding of this process and the development of new therapies that minimize renal damage and promote longevity. With this article I intend to review the anatomical and functional features and mechanisms of cellular senescence associated with aging kidney.

**Keywords:** aging kidney; kidney; aging; anatomic changes; functional changes; molecular bases; genetics; physiology.

## **Índice Geral**

I – Introdução	<b>1</b>
II - Alterações anatómicas	<b>3</b>
a) Glomérulos	<b>3</b>
b) Túbulos e interstício	<b>7</b>
c) Vasos	<b>9</b>
III - Alterações funcionais	<b>15</b>
a) Hemodinâmica renal	<b>15</b>
b) Função glomerular	<b>17</b>
c) Função tubular	<b>19</b>
c.1) Fluidos e electrólitos	<b>19</b>
c.2) Capacidade de concentração e diluição urinária	<b>23</b>
d) Homeostasia ácido-base	<b>27</b>
e) Função endócrina	<b>28</b>
IV - Eventos genéticos/moleculares	<b>32</b>
a) Gene <i>Klotho</i>	<b>34</b>
b) Telómeros	<b>36</b>
c) Stresse Oxidativo	<b>37</b>
d) Restrição calórica e SIRT 1	<b>39</b>
V - Conclusão	<b>42</b>
VI – Bibliografia	<b>43</b>

## **Índice de Figuras**

Figura 1. Biópsia renal mostrando glomerulosclerose, atrofia tubular e alterações vasculares.	<b>7</b>
Figura 2. Biópsia renal, de um indivíduo idoso, onde se verifica a presença de arteriosclerose hialina.	<b>11</b>
Figura 3. Artéria interlobular mostrando espessamento da íntima.	<b>14</b>

## **Índice de Tabelas**

Tabela I. Alterações anatómicas e funcionais do processo natural de envelhecimento renal.	<b>31</b>
---	-----------

## **I – Introdução**

O envelhecimento, processo universal e inexorável, e os seus efeitos sobre o rim têm suscitado grande atenção por parte dos investigadores, o que é reflectido na quantidade de artigos publicados sobre as alterações anatomo-fisiológicas decorrentes do envelhecimento renal.

O envelhecimento é um processo biológico programado, regulado por genes ou por sinais provenientes do sistema nervoso, sistemas endócrino e imunológico, responsáveis pela manutenção da homeostasia e pela activação das respostas de defesa do hospedeiro (Yang e Fogo, 2010).

As características histológicas típicas do envelhecimento renal são a diminuição da massa cortical com o aumento correspondente de glomerulosclerose, fibrose intersticial, atrofia tubular e arteriosclerose.

O rim tem como principais funções a eliminação de resíduos, a intervenção no equilíbrio hidro-electrolítico e ácido-base, desempenhando ainda função endócrina e metabólica. Estas funções sofrem modificações ao longo do processo de envelhecimento, constatando-se a diminuição da capacidade de concentração e de diluição da urina, bem como redução da acidificação urinária e o comprometimento da homeostasia dos fluidos e electrólitos corporais. Verifica-se, ainda, a diminuição do fluxo plasmático renal, aumento da resistência vascular renal e declínio na taxa de filtração glomerular.

O fundo genético e as bases moleculares são um elemento chave no processo de envelhecimento, uma vez que estão intimamente ligadas às alterações anatómicas e fisiológicas associadas à idade.

O aumento da esperança média de vida e o desenvolvimento demográfico das últimas décadas, redução da natalidade e aumento da longevidade, apontam para uma população cada

vez mais envelhecida, impelindo ao desenvolvimento de novas estratégias que visem uma abordagem mais eficaz do ser humano, nesta condição.

Em todo o mundo, estima-se que, durante 2000-2030, a população com 65 anos ou mais sofrerá um aumento de cerca de 550-973 milhões, correspondendo a uma percentagem de 6,9% para 12,0%. (Zhou et al, 2008).

O aumento do número de idosos eleva drasticamente os custos em cuidados de saúde. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, e noutros países desenvolvidos, os custos em cuidados de saúde per capita por pessoa, com mais de 65 anos, são três a cinco vezes maiores do que os custos por pessoa com menos de 65 anos de idade (Zhou et al, 2008).

O aumento da incidência da doença renal crónica com o avançar da idade, a manipulação terapêutica no idoso e a condição de doadores idosos suscitam importância acrescida por constituírem problemas prementes que, em muito, contribuem para a diminuição da qualidade de vida, bem como para o aumento das despesas em cuidados de saúde.

Os rins são dos órgãos mais afectados pelo processo natural do envelhecimento, que leva a alterações anatómicas e funcionais progressivas e que envolve os vasos renais e o sistema urinário. Estas alterações conduzem ao declínio da taxa de filtração glomerular, diminuição da capacidade de concentração e de diluição urinária, bem como ao comprometimento hidro-electrolítico e redução da acidificação urinária. A lesão renal resultante e a sua consequência, a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), são consideradas processos fisiológicos.

## **II - Alterações anatómicas**

Numerosos estudos anatómicos têm detalhado as alterações da anatomia renal, que acompanham o envelhecimento renal.

Macroscopicamente, os rins apresentam-se simetricamente contraídos, com uma fina aparência granular e ponteadada, na sua superfície externa (Zhou et al, 2008).

Muitos dos estudos publicados suportam a ideia de que o rim reduz progressivamente o seu tamanho durante o envelhecimento, sendo que na maioria dos indivíduos, entre as idades de 30 e 85 anos de idade, há uma perda de 20% a 25% da massa renal, a maioria da qual ocorre no córtex (Luckey e Parsa, 2003; Zhou et al, 2008). Esta redução está associada à diminuição do número de nefrónios funcionantes. O peso máximo médio do rim é de cerca de 250 a 270 g, na idade de 40-50 anos, mas depois diminui progressivamente, 20 a 30%, até 180-200 g, entre os 70-90 anos de vida (Zhou et al, 2008).

### **a) Glomérulo**

Várias alterações estruturais foram observadas e descritas a nível glomerular, nomeadamente a diminuição do número de glomérulos, o aumento global da glomerulosclerose e um aumento progressivo do tamanho, dos mesmos (Lerma, 2009) (figura 1).



O número de glomérulos é muito variável entre os indivíduos, variando entre os 333,000-1,100,000 glomérulos em cada rim (Zhou et al, 2008). Essa quantidade varia inversamente com a idade (o número de glomérulos diminui de aproximadamente um milhão para 600.000 na oitava década), o sexo (15% menor em mulheres) e a raça (Long et al, 2005).

Segundo Lerma (2009), a alteração glomerular mais característica é o desenvolvimento de glomerulosclerose focal e segmentar ou, mais raramente, de glomerulosclerose global (figura 1).

Em geral, até 10% dos glomérulos podem ser escleróticos, em indivíduos com idade inferior a 40 anos, acima dos 40 anos a estimativa da percentagem de glomerulosclerose “normal” é difícil (Zhou et al, 2008), uma vez que por volta desta idade, provavelmente, já se instalaram efeitos de comorbilidades, que confundem a interpretação do que é, realmente, resultante do processo de envelhecimento. No entanto, há autores que referem que a incidência de glomerulosclerose aumenta para 10-30% da população glomerular total, pela oitava década (Epstain, 1996; Ferder et al, 2003; Lerma, 2009), e estudos em autópsias relataram que a glomerulosclerose estava presente em mais de 70% das pessoas com idade superior a 40 anos (Wiggins et al, 2009). Os glomérulos corticais subcapsulares são os mais susceptíveis à esclerose, em comparação aos glomérulos justamedulares (Martin e Sheaff, 2007).

A glomerulosclerose constitui, em cerca de 90% das vezes, uma das principais causas de doença renal em estágio terminal e, para além do envelhecimento, pode estar associada a outras situações como diabetes, hipertensão e a uma variedade de doenças glomerulares (Wiggins et al, 2009; Obialo et al, 2002).

Contrariamente aos glomérulos escleróticos, os glomérulos remanescentes apresentam-se hipertróficos (Narcis, 2002). Com efeito, verificou-se, em ratos envelhecidos, que mostravam alterações renais semelhantes às referidas acima, uma forte relação entre a glomerulosclerose

e a hipertrofia glomerular (Ferder et al, 2003). Tal parece consistente com a hipótese de que a hipertrofia glomerular pode predispor ao desenvolvimento de glomerulosclerose. Alguns autores (Ferder et al, 2003; Lerma, 2009) enfatizam que a perda de nefrónios activa a hipertrofia dos nefrónios remanescentes e induz esclerose, independentemente da hemodinâmica renal, enquanto outros sugerem que a causa da glomerulosclerose pode ser multifactorial. Embora o mecanismo subjacente a estas alterações não seja totalmente conhecido, está evidente a correlação entre a hipertrofia glomerular e a esclerose. Uma célula chave que tem sido envolvida na glomerulosclerose é o podócito (Wiggins et al, 2009). Foi demonstrado que há uma depleção relativa de podócitos, no envelhecimento, e que os podócitos sofrem mais hipertrofia do que hiperplasia, em associação ao alargamento glomerular. Outros autores forneceram, também, dados que suportam a ideia de que a glomerulosclerose, no envelhecimento, é uma “doença dos podócitos”, apesar do mecanismo, pelo qual as alterações ocorrem, ainda não estar elucidado. Foi constatado, ainda, a perda de marcadores que caracterizam o fenótipo dos podócitos e um aumento da expressão de ceruplasmina, ferroxidase que funciona como anti-oxidante, localizada no epitélio parietal das células que revestem o interior da cápsula de Bowman’s do glomérulo (Wiggins et al, 2009). Especula-se que a ceruplasmina proteja os podócitos dos efeitos tóxicos das moléculas filtradas e atrase, desta forma, o processo de envelhecimento no glomérulo.

No córtex, as alterações na morfologia glomerular, com o envelhecimento, resultam na atrofia das arteríolas aferente e eferente, com eventual esclerose global. Por outro lado, na medula, a esclerose do tufo glomerular é mais comum ser acompanhada da formação de um canal directo entre as arteríolas eferente e aferente, formando as chamadas “arteríolas aglomerulares”, o que provavelmente contribui para a manutenção do fluxo sanguíneo medular (Epstein, 1996; Zhou et al, 2008). Os mecanismos envolvidos nessas alterações não

são conhecidos. Há autores que referem que a presença de uma desregulação a nível das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo pode levar a um aumento do fluxo plasmático glomerular, aumento da pressão intracapilar glomerular e subsequentemente a uma hiperperusão glomerular patológica, com acumulação de matriz mesangial (Zhou et al, 2008). Segundo um estudo morfométrico (Hill et al, 2003), verificou-se que, em todos os modelos experimentais em que havia perda de auto-regulação glomerular, havia dilatação das arteríolas aferentes, do lúmen capilar glomerular e hipertrofia glomerular, com eventual glomerulosclerose do tipo segmentar focal, o que, também, é a favor da presença de desregulação entre as arteríolas aferente e eferente.

A adaptação vascular à perda de nefrónios, através da hiperperusão e hiperfiltração dos nefrónios funcionais remanescentes, contribui para preservar a TFG. Essa hipertensão e hipertrofia glomerular devem levar à expansão da matriz mesangial mediada por citocinas e eventualmente à glomerulosclerose. Tem sido sugerido que as alterações vasculares/isquémia, encontradas no envelhecimento renal, causam primeiro glomerulosclerose cortical, com consequente hipertrofia glomerular justamedular e, só posteriormente, causam glomerulosclerose justamedular (Zhou et al, 2008).

A fibrose periglomerular, com expansão da matriz mesangial e espessamento da membrana basal glomerular, é de igual forma frequente (Wiggins et al, 2009). Segundo Percy et al (2009), a leptina é responsável pela indução da síntese de colagénio tipo IV e do factor de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ 1) no endotélio glomerular. Para além disso, a leptina, dentro das células mesangiais, induz o aumento da síntese de colagénio tipo I e aumento da regulação do receptor TGF-  $\beta$ 1.

Podem, ainda, haver os designados glomérulos atubulares, em que a continuidade da cápsula de Bowman para o lúmen tubular proximal é interrompida por fibrose.

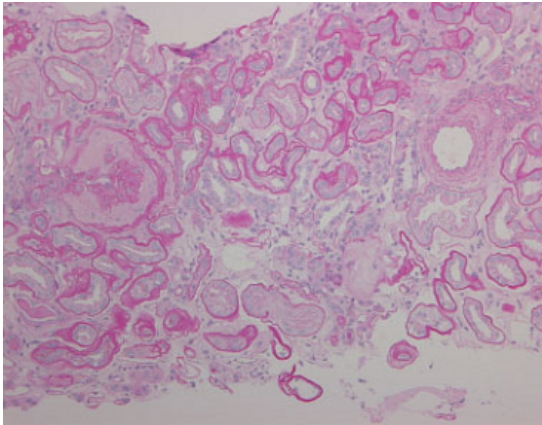


Figura 1. Adaptado de Martin e Sheaff (2007). Biópsia renal mostrando glomerulosclerose, atrofia tubular e alterações vasculares. (hematoxilina e eosina, x250)

### **b) Túbulos e interstício**

A nível túbulo-intersticial tem sido documentado: diminuição do número e do volume tubular; diminuição do comprimento tubular; aumento do número de divertículos tubulares, especialmente a nível do túbulo contornado distal e ducto colector; atrofia tubular, muitas vezes com simplificação do epitélio tubular e com espessamento da membrana basal tubular; aumento do espaço intersticial, com fibrose intersticial e, às vezes, pode haver mesmo a presença de infiltrado de células mononucleares (Silva, 2005). A lesão túbulo-intersticial envolve principalmente a medula externa e os raios medulares.

A diminuição, com o envelhecimento, do comprimento do túbulo contornado proximal tem sido relatada por ocorrer paralelamente à diminuição do tamanho dos glomérulos, sendo por isso que a proporção da superfície glomerular para o comprimento do túbulo contornado proximal permanece constante. Esta relação poderia explicar o declínio paralelo da função glomerular e tubular, que é observado no envelhecimento (Epstein, 1996).

O termo “atrofia tubular” (figura 1), que é muitas vezes mencionado na literatura renal, actualmente inclui diferentes tipos de atrofia tubular, incluindo: a forma clássica, com

espessamento da membrana basal tubular e simplificação do epitélio tubular; a forma endócrina, que evidencia um epitélio tubular simplificado com fina membrana basal e a forma tiroidizante, que mostra alguma dilatação regular dos túbulos, com aglomerados regulares de hialina (Silva, 2005; Martin e Sheaff, 2007; Macías-Núñez et al, 2008).

Os divertículos nos túbulos contornado distal e colector podem ser precursores de quistos simples, que estão cada mais presentes em rins envelhecidos (Zhou et al, 2008). Aproximadamente metade de todos os indivíduos, com 40 anos ou mais, têm um ou mais quistos adquiridos, no rim.

Experiências com rins envelhecidos relataram que muitos túbulos expressam: osteopontina, que é um marcador de lesão tubular e uma proteína quimiotática; aumento da expressão de genes relacionados com a fibrose, incluindo a fibronectina, assim como o aumento da expressão do TGF-  $\beta$ 1 (Martin e Sheaff, 2007; Lerma, 2009).

As células intersticiais infiltrantes consistem em macrófagos e miofibroblastos e a fibrose é, em parte, devida à deposição de colagénio tipos I e III, o que parece ser mediado pela expressão local do TGF-  $\beta$ 1 (Percy et al, 2008; Lerma, 2009). Há evidências de que a angiotensina II (Ang II) estará envolvida nestas alterações, pois é sabido que ela torna os fibroblastos renais em miofibroblastos, estimula a produção da citocina pró-fibrótica TGF-  $\beta$ 1, estimula quimiocinas e osteopontina, o que pode causar inflamação local, e estimula a proliferação e hipertrofia das células mesangiais (Long et al, 2005). Outros autores sugerem que a infiltração de mononucleares provavelmente será uma consequência da fibrose e atrofia tubular (Melk et al, 2005). A redução das metaloproteinases túbulo-intersticiais, também, tem sido documentada (Martin e Sheaff, 2007).

Os produtos finais da glicação avançada (AGEs) são referidos por estarem envolvidos na estimulação da síntese da matriz extracelular e levarem a moderada disfunção renal. Os

AGEs, através da sua ligação aos receptores das células mesangiais, promovem stresse oxidativo e a expressão de genes inflamatórios. As células mesangiais expressam receptores AGE 1, 2 e 3 (AGE- R1, 2, 3), sendo o AGE-R1 protector contra a lesão mediada pelos AGEs, mas este encontra-se com regulação diminuída, no envelhecimento. Numa experiência com ratos, ao expor as células mesangiais perante AGEs verificou-se um aumento da produção de fibronectina e de colagénio, acompanhado pelo aumento da expressão do mRNA do TGF- $\beta$ 1 e do factor de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF), apesar do TGF- $\beta$ 1 não parecer ser uma molécula chave no dano intersticial associado aos AGEs (Martin e Sheaff, 2007).

Tem, também, sido postulada uma relação causal entre a hipóxia e a fibrose intersticial. Um estudo (Kang et al, 2001), que investigou a relação entre as alterações na microvasculatura renal e as alterações anatómicas e funcionais que acompanham o envelhecimento renal, suporta a informação de que o comprometimento da angiogénese, em ratos envelhecidos, correlaciona-se fortemente com o grau de fibrose túbulo-intersticial, de glomerulosclerose, e com o grau de proteinúria.

### **c) Vasos**

Dado que o rim é um órgão altamente vascularizado, com um endotélio especializado, as alterações estruturais e funcionais renais, associadas à idade, estão certamente ligadas a alterações na integridade vascular renal. A nível vascular têm sido, portanto, documentadas uma série de alterações, embora nenhuma se revele específica do envelhecimento.

Verifiquei, no entanto, que na literatura a nomenclatura usada para descrever as alterações da árvore vascular é muitas vezes imprecisa e geralmente não quantificada. As transformações vasculares intra-renais incluem arteriosclerose, com hipertrofia da íntima e da média

arterial, aparecendo todas estas de forma mais marcada quando estão presentes diabetes e hipertensão.

Sabe-se que as arteríolas desenvolvem “esclerose arterial”, sobretudo acima dos 65 anos de idade, e que normalmente este termo refere-se ao espessamento da parede arterial e estreitamento do lúmen vascular, o que pode ser produzido pelo espessamento das células da membrana basal da camada muscular média, fibrose da média e/ou espessamento da íntima (Zhou et al, 2008; Lerma, 2009).

A fibroplasia intimal é um aspecto comum nas biopsias renais e pode estar associada ao adelgaçamento da média, sendo encontrada de forma uniforme em rins envelhecidos, independentemente da existência de doenças subjacentes. Ela é especialmente evidente, ou ocorre primeiro, nas artérias com um diâmetro de 80 a 300  $\mu\text{m}$ , como é o caso das artérias interlobulares (figura 3). A fibroplasia intimal, nas artérias interlobulares, pode permitir a transmissão de uma onda de pulso anormal para os ramos pequenos distais, levando a alterações hialinas arteriais, as quais podem, por si mesmas, acelerar a fibrose intimal proximal. A fibroplasia intimal é heterogênea na sua distribuição, o que pode ser responsável pela heterogeneidade regional da isquémia nos nefrônios (Zhou et al, 2008). A etiologia da fibroplasia intimal, associada ao envelhecimento, ainda não está inteiramente clara, mas parece estar mais associada à glomerulosclerose do que às alterações hialinas das arteríolas (Tracy e Ishii, 2000; Martin e Sheaff, 2007).

As artérias arqueadas tornam-se mais anguladas e irregulares e há um aumento da tortuosidade e da espiralização dos vasos interlobares. Também, se verifica um aumento da irregularidade e tortuosidade dos vasos pré-glomerulares e afunilamento das arteríolas aferentes (Lerma, 2009).

Constata-se, numa grande percentagem, que algumas arteríolas aferentes, principalmente dos glomérulos justamedulares, desenvolvem “shunts” vasculares para as arteríolas eferentes, devido à perda do glomérulo, o que resulta, como já foi mencionado anteriormente, em “arteríolas aglomerulares” (Lerma, 2009).

O termo “arteriosclerose hialina” é outra característica frequente, no envelhecimento renal. Esta refere-se à “insudação plasmática”, isto é, à deslocação das proteínas plasmáticas para dentro da parede arteriolar aferente (vasos de 10 a 30  $\mu\text{m}$  de diâmetro), devido a lesão endotelial e aumento da pressão (Silva, 2005) (figura 2).

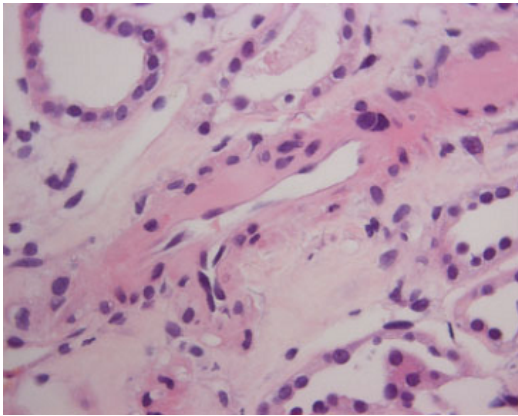


Figura 2. Adaptado de Martin e Sheaff (2007). Biópsia renal, de um indivíduo idoso, onde se verifica a presença de arteriosclerose hialina. (hematoxilina e eosina, x250)

“Nefrosclerose” é, também, um termo muitas vezes utilizado, na literatura, e remete para o quadro histológico renal referente à passagem do córtex renal normal, através de alterações vasculares, para uma superfície granular. Essas alterações macroscópicas do córtex renal são secundárias a doença vascular subjacente, a qual leva a que pequenas regiões do córtex renal externo se submetam a glomerulosclerose global, atrofia tubular e fibrose intersticial, levando, desta forma, a uma contracção e ponteado da superfície cortical. Contudo, essas alterações



corticais podem ser vistas com qualquer causa de estreitamento vascular crónico (Silva, 2005).

Com o avançar da idade, verifica-se que o rim apresenta primeiramente uma maior perfusão dos nefrónios corticais externos do que dos nefrónios justamedulares (Silva, 2005).

Parece haver uma maior vasoconstricção renal em repouso e aumento da resistência vascular, no envelhecimento. Existem evidências de que há uma tendência para a resposta aos vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), prostaciclina e factor hiperpolarizante derivado do endotélio, estar atenuada, enquanto a resposta aos vasoconstritores, como a Ang- II, está reforçada. Isto pode causar lesão renal e, em última instância, diminuir a TFG. A actividade total da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) está diminuída no envelhecimento renal e, portanto, a produção de NO, também (Wiggins et al, 2009). Somando a isto, foi observado um aumento dos níveis sistémicos do inibidor competitivo endógeno da NOS, o N<sup>G</sup>-dimetil-arginina assimétrica (ADMA). Quaisquer que sejam as causas do aumento dos níveis sanguíneos do ADMA no idoso, sabe-se que contribui para a disfunção endotelial e arteriosclerose, que leva, por fim, ao aumento da resistência renovascular e hipertensão. Esta hipótese é suportada pelo achado de que o aumento significativo nos níveis plasmáticos de ADMA, mesmo em idosos normotensos e não fumadores, ocorre em paralelo à redução significativa da perfusão renal (Kielstein et al, 2003). A Ang- II mostra-se, de igual forma, implicada neste processo de alterações vasculares, na medida em que estimula a proliferação e hipertrofia das células vasculares.

Existem, ainda, evidências de que a angiogénese está diminuída no envelhecimento, apesar de ser mais pronunciada em condições em que a angiogénese é normalmente estimulada, como na hipóxia (Kang et al, 2001). De acordo com Kang et al (2001), num estudo em ratos, verificou-se que havia uma redução significativa da densidade de capilares peritubulares e

glomerulares e diminuição da resposta proliferativa endotelial, no envelhecimento, tendo sido, também, correlacionado o comprometimento da angiogénese com a perda de factores de crescimento pró-angiogénicos, como o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), e com o aumento da expressão de factores anti-angiogénicos, nomeadamente da trombospondina-1 (TSP-1). Os autores verificaram que essas alterações aconteciam paralelamente à presença de glomerulosclerose e de fibrose intersticial. O VEGF inicia o desenvolvimento de vasos sanguíneos e é considerado o principal mitogénico endotelial, constitutivamente expresso nos rins. No rim adulto, o VEGF é expresso nos podócitos e em várias populações de células tubulares, que se restringem principalmente à medula externa e aos raios medulares, encontrando-se as restantes regiões normalmente sob hipóxia moderada. No entanto, essa forma de distribuição do VEGF está alterada no rim envelhecido. Num estudo (Epstein, 1996), verificou-se que o VEGF estava aumentado em áreas focais do córtex, em rins de ratos velhos, comparativamente aos rins de ratos jovens, o que poderá ser uma resposta compensatória à diminuição preferencial do sangue cortical, que tem sido considerado um achado geral no envelhecimento renal. Reciprocamente, a expressão do VEGF, normalmente presente na medula externa e nos raios medulares, estava anormalmente diminuída, no rim envelhecido. Para além do referido, Kang et al (2001) encontraram um aumento da expressão de TSP-1, tanto no glomérulo como no interstício de rins envelhecidos. Sugere-se que a direcção padrão da lesão vascular renal é o seguinte: alterações vasculares/isquemia, afectando principalmente a região cortical e, levando à hipertrofia compensatória glomerular justamedular, e depois a glomerulosclerose justamedular (Silva, 2005).

É estimado que o aumento de 1  $\mu\text{m}$  na espessura arterial causa um aumento na pressão sanguínea média de 1.6 mmHg (Martin e Sheaff, 2007). Contudo, verifica-se, na literatura, um dilema quanto à origem das alterações vasculares: a hipertensão é uma causa ou um efeito? Tracy et al (1995) sugerem que as artérias interlobulares, com o envelhecimento renal, desenvolvem esclerose arterial progressiva, a qual pode preceder a hipertensão sistêmica, ao invés de ocorrer depois desta. Outros (Martyn e Greenwald, 1997; Burkhardt et al, 2003; Martin e Sheaff, 2007), referem que a prevalência da hipertensão aumenta com a idade e que há uma redução do número de nefrônios na hipertensão, assim como nos idosos que ao nascimento apresentavam baixo peso. Relativamente a este último dado, é especulada uma forte ligação entre o baixo peso à nascença e o desenvolvimento posterior de hipertensão, sendo formulada a hipótese de que o baixo peso à nascença pode ser o principal factor ligado à redução da massa de nefrônios e que a hipertensão pode não ser necessariamente uma causa directa ou resultante da produção reduzida do número de nefrônios.

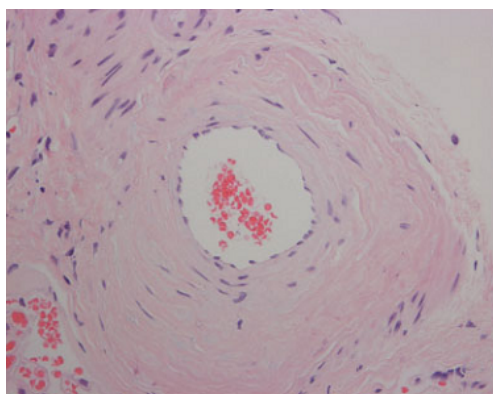


Figura 3. Adaptado de Martin e Sheaff (2007). Artéria interlobular mostrando espessamento da íntima. (hematoxilina e eosina, x250)

Por outro lado, constata-se que alguns pacientes com hipertensão apresentam biopsias renais ou necrópsias com alterações morfológicas mínimas, a nível dos vasos renais. Deste modo, a

hipertensão e as alterações morfológicas estão estreitamente interligadas, não sendo possível separá-las.

Por fim, dados experimentais sugerem que a medição do grau de endurecimento das grandes artérias está intimamente associada aos efeitos das alterações microvasculares no rim, incluindo albuminúria (O'Rourke, 2007). Assim, e neste contexto, o desenvolvimento de uma terapia, que reduza os efeitos do endurecimento arterial e promova protecção endotelial, poderá reverter ou atrasar a progressão da lesão renal.

### **III - Alterações funcionais**

As alterações fisiológicas que normalmente ocorrem com o avançar da idade estão ligadas às alterações anatómicas, que igualmente acompanham o processo de envelhecimento. Elas originam significativas alterações na composição corporal com o decorrer dos anos e, provavelmente, as condições a nível renal mais relevantes a ter em consideração, para a sobrevivência do idoso e para a sua qualidade de vida, sejam a diminuição da reserva renal fisiológica e a consequente dificuldade na reposição do equilíbrio homeostático, quando este é alterado.

#### **a) Hemodinâmica renal**

Vários estudos têm demonstrado que o fluxo plasmático renal diminui com o avançar da idade, de uma média de 650 ml/min, na quarta década, para 290 ml/min pela nona década, estando associado ao aumento da resistência vascular renal (Lerma, 2009). Contudo, um factor importante que se deve ter em consideração, quando se avalia o fluxo plasmático renal, é o declínio do débito cardíaco, associado à idade (Sesso et al, 1998). Num estudo feito, o fluxo renal sanguíneo total estava mantido até aproximadamente a quarta década, a partir daí

verificou-se que um declínio progressivo de aproximadamente 10%, por década (Epstein, 1996; Luckey e Parsa, 2003; Zhou et al, 2008).

A diminuição do fluxo plasmático renal tende a ser maior nos homens do que nas mulheres e é também maior nos idosos com hipertensão (Baylis, 2005).

Foi especulada a hipótese da existência de uma relação entre a diminuição da massa renal e o fluxo sanguíneo renal com o envelhecimento, tendo sido sugerido que a diminuição do fluxo sanguíneo não se limita a reflectir a diminuição da massa do rim, uma vez que foi demonstrado que existe uma significativa redução efectiva do fluxo sanguíneo, relativamente à massa estimada. Também se verificou que a diminuição da perfusão, associada à idade, é mais profunda no córtex, com relativa poupança do fluxo para a medula (Zhou et al, 2008). Além disso, numerosos estudos em humanos têm descrito um aumento significativo, no envelhecimento, da fracção de filtração. Como o fluxo plasmático renal diminui relativamente mais do que a TFG, a fracção de filtração, que é dada por TFG/fluxo plasmático renal, aumenta com a idade.

O mecanismo preciso subjacente à redução do fluxo plasmático renal ainda não é conhecido. Sabe-se que o envelhecimento acompanha-se de alterações a nível do tónus vascular, o qual é mantido pelo equilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores. Verifica-se, como já foi referido, que com o avançar da idade há tendência para a resposta aos vasodilatadores estar atenuada, enquanto a capacidade de resposta aos vasoconstritores encontra-se reforçada. Num estudo recente (Kielstein et al, 2003), demonstrou-se que a redução no fluxo plasmático renal pela administração intravenosa de inibidor da óxido nítrico sintetase, nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), aumentava marcadamente no homem idoso, mas não na mulher, o que é indicativo de que os vasos renais do homem tornam-se mais dependentes do óxido nítrico, com a idade, do que os da mulher. Similarmente, o aumento dos níveis plasmáticos do

inibidor endógeno da óxido nítrico sintetase, ADMA, e a deficiência de óxido nítrico parecem contribuir para o declínio do fluxo plasmático renal, no envelhecimento.

A função renal tem uma capacidade adicional, a qual não é evidente em condições normais, a designada “reserva renal”. A função renal permanece aparentemente normal em idosos, mas na verdade há uma perda da função de reserva. As lesões histológicas, nomeadamente glomerulosclerose focal e segmentar progressiva, fibrose túbulo-intersticial e hialinose arteriolar, que surgem durante o envelhecimento, confirmam esse facto (Ferder et al, 2003).

A redução do fluxo plasmático e da função de reserva podem comprometer a adaptação renal a uma isquémia aguda e isso eleva a probabilidade de insuficiência renal aguda, no idoso (Zhou et al, 2008).

### **b) Função glomerular**

Há, de facto, uma redução da função renal com a idade. Pensa-se que a partir dos 30 anos de idade a taxa de filtração glomerular (TFG) começa a sofrer declínio a uma taxa média de 1 ml/ano, resultando numa depuração de inulina de 65 ml/min aos 90 anos (Morrissey e Yango, 2006).

Clinicamente, a creatinina sérica é o marcador da função renal mais frequentemente utilizado. Entretanto, no idoso, esta é objecto de várias influências. A diminuição da massa e da actividade muscular e o menor consumo de proteínas fazem com que o idoso tenha uma creatinina sérica “aparentemente normal” associada a graus variados de função renal. Assim, a relação creatinínemia/depuração de creatinina altera-se com a idade. A creatinínemia permanece constante enquanto a depuração tende a diminuir; a creatinina sérica de 1,0 mg/dl pode representar uma depuração de 120 ml/min num indivíduo de 20 anos, mas de 60 ml/min num idoso de 80 anos (Sesso et al, 1998).

Em geral, os homens excretam cerca de 20-25 mg/kg de peso corporal de creatinina na urina diariamente, enquanto as mulheres excretam 15-20 mg/kg de peso corporal de creatinina. Contudo, a partir dos 60 anos, há uma diminuição urinária progressiva da excreção de creatinina, resultando em taxas de excreção inferiores aos intervalos mencionados (Epstein, 1996).

De acordo com Lerma (2009), numa experiência realizada, a depuração média da creatinina baixou de 140 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, aos 25 anos, para 34-97 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, aos 75-84 anos. Apesar disso, a creatinina sérica permaneceu dentro dos valores normais, devido à perda de massa muscular que ocorre no envelhecimento.

A diminuição da função renal tem sido, igualmente, corroborada por estudos de depuração de inulina, que mostram uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular, após os 40 anos, com um declínio maior no homem (Lerma, 2009).

Apesar do referido acima, nem todos os indivíduos mostram diminuição da TFG com o envelhecimento, pois de acordo com alguns autores (Luckey e Parsa, 2003; Kielstein et al, 2003; Zhou et al, 2008) cerca de um terço dos idosos não mostram alterações na TFG. É sugerido que essa variabilidade indica que outros factores, para além da idade, possam ser responsáveis pela aparente redução da função renal.

As fórmulas para avaliar a função renal como a equação da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) e a fórmula de Cockcroft-Gault têm a tendência a subestimar a verdadeira TFG no envelhecimento (mais de 65 anos), quando comparadas com técnicas como o dietileno-triamina-pentacetato marcado com tecnécio 99 (99mTc-DTPA). Contudo, a MDRD parece ser mais precisa que a fórmula Crockcroft-Gault (Harmoinen et al, 2003).

Um estudo (Keller et al, 2007) indica a cistatina C como uma medida da função renal que aparenta ser, pelo menos, tão eficaz quanto a depuração urinária das 24 horas da creatinina,

para estimar a TFG e mais sensível do que a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) para determinar mudanças na TFG. A cistatina C pode ser particularmente útil para medir a função renal em pessoas com  $TFGe > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , pois parece dar uma melhor aproximação da TFG real do que as fórmulas baseadas na creatinina (Preisser et al, 2004; Keller et al, 2005). Verificou-se, por outro lado, que o declínio na filtração renal está associado ao aumento dos níveis de determinados biomarcadores inflamatórios e que a cistatina C por ser, similarmente aos primeiros, livremente filtrada no glomérulo, tem provavelmente uma forte associação com os biomarcadores inflamatórios, que são eliminados por via renal. Estes achados sugerem, assim, que a cistatina C sérica é um marcador mais sensível que a TFGe para detectar a associação entre a presença de inflamação e doença renal, especialmente em pessoas sem doença renal crónica e, desta forma, pode constituir um índice promissor de insuficiência renal no idoso.

### **c) Função tubular**

Alterações na função renal são muitas vezes acompanhadas por alterações funcionais tubulares, nomeadamente a nível dos mecanismos homeostáticos que mantêm o equilíbrio electrolítico e dos fluídos.

#### **c.1) Fluídos e electrólitos**

Normalmente, o envelhecimento não tem efeito nas concentrações basais plasmáticas dos electrólitos ou na capacidade para manter normal o volume do fluido extracelular. Contudo, os mecanismos adaptativos responsáveis pela manutenção da homeostasia do volume e composição do fluido extracelular estão comprometidos no envelhecimento.



As alterações associadas à idade no controlo da homeostasia do sódio e da água predis põem o idoso a hiponatremia e a hipernatremia (Luckey e Parsa, 2003).

O sódio é o principal electrólito do fluido extracelular. No idoso, a capacidade para conservar o sódio em resposta à sua privação está diminuída (Zhou et al, 2008). O mecanismo exacto não é conhecido, mas a redução no número de nefrónios funcionais, com o aumento da carga de sódio por cada nefrónio remanescente, assim como a redução de secreção de aldosterona em resposta à depleção de sódio, são plausíveis. Adicionalmente ao comprometimento da conservação do sódio, verifica-se também uma propensão para a expansão do volume, quando o idoso está sujeito a uma carga sódica elevada, pois há uma diminuição da capacidade da excreção renal no idoso. Parece, também, haver uma maior excreção durante a noite do que durante o dia, sugerindo um comprometimento do ritmo circadiano. A diminuição da pressão de natriurese e a resposta alterada à ang-II são mecanismos, também, possivelmente envolvidos (Preisser et al, 2004; Zhou et al, 2008).

A reabsorção proximal do sódio, reflectida pela depuração de lítio, encontra-se significativamente elevada no envelhecimento, enquanto a reabsorção distal de sódio pode estar reduzida (Lerma, 2009).

As manifestações mais comuns do desequilíbrio de sódio são neurológicas e vão desde leve confusão a coma. Essas alterações devem-se a mudanças no volume celular, com hiponatremia ou hipernatremia, resultando em turgescência e citólise, respectivamente.

A hiponatremia é uma desordem electrolítica comum no idoso e mais comum que a hipernatremia nos idosos hospitalizados (Luckey e Parsa, 2003).

Estudos indicam que a diminuição dos níveis plasmáticos de sódio, associada à idade, é de cerca de 1mEq/L, por década, a partir de um valor de desvio padrão médio de 141 +/- 4

mEq/L em jovens. É estimado que 7% dos idosos em ambulatório e 11.3% dos pacientes internados são hiponatrêmicos (Luckey e Parsa, 2003). Ainda, segundo Luckey e Parsa (2003), ensaios inferiram que a hiponatrêmia associa-se a um risco duas vezes maior de mortalidade nos sujeitos mais velhos.

Relativamente à hipernatrêmia, numa análise retrospectiva a pacientes idosos hospitalizados foi reportado 1% de incidência de hipernatrêmia (Snyder et al, 1987). Contudo, é de salientar que 57% desses pacientes não apresentavam essa anormalidade electrolítica na admissão.

A pressão arterial aumenta com a idade, sendo que após os 60 anos a maioria da população tem hipertensão. O defeito na excreção de sódio e o aumento total de sódio corporal, devido à tendência nos países desenvolvidos para o consumo excessivo de sódio na dieta, pode ser um factor predisponente para o surgimento de hipertensão. A maioria (mais de 85%) da hipertensão na população idosa é sódio-sensível, em que a restrição de sódio resulta numa queda significativa de cerca de 10 mmHg, da pressão arterial média (Lerma, 2009). Um dado interessante é o de que as populações que ingerem dietas com baixo teor de sódio, como os índios yanomami do sul da Venezuela, não mostram aumento da pressão arterial com o envelhecimento.

Outros mecanismos podem, de igual forma, estar envolvidos na hipertensão associada ao envelhecimento, como a perda da compliance vascular e a disfunção endotelial, que se tem demonstrado crescente na população idosa, como já foi anteriormente dito.

Têm sido reportados vários casos de ocorrência de síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (ADH) em idosos sem uma causa identificável (Hirshberg e Ben-Yehuda, 1997; Anpalahan, 2001). Isto provavelmente é indicativo de que a síndrome de secreção inapropriada de ADH pode ser secundária às alterações fisiológicas, associadas à idade, da homeostasia do sódio e da água.

A homeostasia do potássio é negativamente afectada pelo envelhecimento, o que explica a predisposição da população idosa para desenvolver hipercaliémia induzida por drogas. Algumas das drogas que podem causar hipercaliémia incluem suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, anti-inflamatórios não esteróides, substitutos do sal,  $\beta$ -bloqueadores, entre outros. Outras causas de hipercaliémia nos idosos incluem a diminuição da TFG e a diminuição dos níveis basais de aldosterona.

O potássio urinário deriva do transporte activo transtubular no túbulo contornado distal e nos ductos colectores, o qual está ligado à reabsorção do sódio, através dos transportadores  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ATPase modulados pela aldosterona. Desta forma, o comprometimento da secreção de potássio e correspondente comprometimento da reabsorção de sódio devem-se provavelmente à atrofia tubular ou a cicatrizes túbulo-intersticiais prévias ou resultantes de glomerulosclerose em curso, ou seja, devido à diminuição da massa tubular (Zhou et al, 2008).

A hipercalcémia ocorre em 2 a 3% dos pacientes idosos institucionalizados, tendo uma variedade de causas possíveis, que vão desde tumores ao uso de diuréticos tiazídicos. Já a hipocalcémia é menos comum (Lerma, 2009).

A calciúria, fosfatúria e poliúria, são frequentemente relatadas no decurso do envelhecimento e são dependentes do transporte transepitelial e da sua regulação pela proteína G da membrana acoplada a receptores ou receptores intracelulares de esteróides.

O transportador de fosfato de sódio, Na-Pi, presente na membrana luminal do túbulo proximal, por exemplo, é reprimido com a idade e pode ser responsável pela perda urinária de fosfato. O co-transportador sulfato de sódio, NaSi-1, é uma outra proteína da membrana cujo mRNA está reduzido no envelhecimento renal (Preisser et al, 2004).

A água corporal total diminui com a idade e a capacidade para eliminar uma determinada carga de água encontra-se, também, diminuída nos indivíduos idosos, levando a uma maior predisposição para hiponatrémia. Por outro lado, há uma reduzida resposta de sede à hiperosmolaridade, o que resulta na diminuição da ingestão de líquidos e consequentemente a desidratação. O defeito no mecanismo de sede tem sido atribuído, em parte, a um defeito no centro de sede mediado por opióide, no sistema nervoso central (Luckey e Parsa, 2003).

### **c.2) Capacidade de concentração urinária e de diluição urinária**

A capacidade de concentração e de diluição urinária máxima do rim está diminuída no envelhecimento, o que explica a alta taxa de noctúria e a predisposição para a desidratação e hipernatrémia/hiponatrémia (Zhou et al, 2008).

A medula é a região dos rins que é responsável pela concentração ou diluição da urina. Para produzir uma urina concentrada, os ductos colectores devem ser permeáveis à água e deve ser gerado um interstício medular hipertónico pelas ansas de Henle (Kielstein et al, 2003; Sands, 2009). Para gerar um interstício medular hipertónico, um pequeno gradiente osmótico é formado em cada nível da medula e, em seguida, é ampliado pela sua extensão, através da multiplicação em contracorrente. Na parte grossa ascendente da ansa de Henle (na medula externa), o co-transportador NKCC2/BSC1 reabsorve activamente  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , através da membrana apical, o  $\text{K}^+$ , que é reabsorvido, é secretado de volta ao lúmen, através do canal ROMK, secretor de  $\text{k}^+$ , resultando na reabsorção de NaCl.

Contrariamente à medula externa, o NaCl é reabsorvido passivamente na medula interna, em todo o ramo ascendente fino da ansa de Henle. O fluido presente no ramo fino ascendente tem uma maior concentração de NaCl e uma menor concentração de ureia, que o fluido intersticial

medular interno, estabelecendo gradientes químicos que favorecem a reabsorção de NaCl e a secreção de ureia, desde que a concentração de ureia no interstício seja suficientemente elevada. A reabsorção de NaCl excede a secreção de ureia na parte fina ascendente, já que tem uma maior permeabilidade ao NaCl do que à ureia, resultando assim na diluição do fluido que está na porção fina do ramo ascendente e que sobe em direção à medula externa. A reabsorção de NaCl, em ambas as porções do ramo ascendente da ansa de Henle, resulta num interstício medular hipertônico e na entrega de um fluido diluído (em relação ao plasma) para o túbulo distal, uma vez que ambos os segmentos do ramo ascendente são impermeáveis à água. O ducto colector é impermeável à água na ausência de ADH, o que leva à excreção deste fluido diluído como urina diluída. No entanto, o ducto colector torna-se altamente permeável à água, na presença da ADH, e, se uma medula hipertônica está presente, a água é reabsorvida e há excreção de uma urina concentrada (Sands e Layton, 2009).

A diminuição da capacidade de concentração máxima urinária foi demonstrada pelo Baltimore Longitudinal Study of Aging (Zhou et al, 2008). Neste estudo, constatou-se que os indivíduos com idades entre 60-79 tinham cerca de 20% de redução na osmolalidade urinária máxima, um decréscimo de 50% na capacidade de preservar o soluto, e um aumento de 100% na taxa mínima de fluxo urinário, quando comparados a dois grupos etários mais jovens. Essas alterações não podem ser explicadas, nem pela diminuição da taxa de filtração glomerular, nem pela anormalidade na secreção da ADH, porque, apesar da secreção da ADH estar inalterada em animais senescentes, a osmolalidade urinária estava reduzida, o que sugere resistência do receptor da vasopressina V2 (Tian et al, 2004). Portanto, um possível mecanismo para a diminuição da capacidade da concentração da urina, relacionada com o envelhecimento, será a existência de resistência dos receptores V2. Há dados contraditórios sobre o efeito do envelhecimento sobre a quantidade do mRNA dos receptores V2, uns

apontam para a diminuição da expressão do mRNA dos receptores V2, enquanto outros relatam o aumento da sua expressão.

A reabsorção de água ao longo de todo o ducto colector é regulada pela ligação da vasopressina aos receptores V2 (Tanaka et al, 2006; Percy et al, 2008; Sands, 2009). Quando a osmolalidade do plasma sanguíneo se elevada, por qualquer motivo, os osmorreceptores hipotalâmicos estimulam a secreção de vasopressina no hipotálamo posterior. A vasopressina liga-se aos receptores V2 na membrana plasmática basolateral das células principais do ducto colector e células do ducto colector da medula interna.

O mecanismo primário pelo qual a vasopressina regula de forma rápida a reabsorção de água no ducto colector é através da regulação dos canais de água ou aquaporinas (AQPs), nomeadamente da AQP2, na membrana apical plasmática. Contudo, constata-se uma redução de 80% da expressão do teor da AQP2 e de 50% da aquaporina 3 (AQP3), no rim envelhecido, mas não se verificando nenhuma diferença nos seus mRNAs (Preisser et al, 2000). Isto contribui para a redução da capacidade de concentração urinária, pela diminuição da reabsorção de água, nos ductos colectores. Essas alterações parecem ser específicas para as AQP2 e AQP3, uma vez que nem a quantidade de proteína da AQP4 nem a de AQP1 diferem com a idade.

A administração de desmopressina (DDAVP), um agonista selectivo do receptor V2, causou aumentos semelhantes na osmolalidade da urina e diminuiu a taxa de fluxo urinário, em ratos de 30 e 10 meses de idade, embora os valores dos ratos idosos tenham sido inferiores à dos ratos jovens. A administração de DDAVP também aumentou a quantidade das proteínas AQP2 e AQP3, sugerindo que a redução na osmolalidade urinária máxima, nos ratos idosos, está relacionada, pelo menos em parte, ao reduzido nível destas proteínas AQP (Combet et al, 2003). Estudos anteriores sugerem mesmo que um dos mecanismos que contribui para a

redução da capacidade de concentração da urina, no envelhecimento, é a incapacidade para aumentar a quantidade de proteína AQP2 no ducto colector, em resposta à ADH.

Há, também, diminuição da quantidade de transportadores de ureia (UT-A1), no ducto colector da medula interna (Zhou et al, 2008). Isto poderá reduzir a reabsorção de ureia ao longo do ducto colector da medula interna, diminuindo, desta forma, a osmolalidade da medula interna, a qual, por sua vez, reduz a capacidade de concentração urinária do rim, no idoso.

A reabsorção de NaCl, através do co-transportador NKCC2/BSC1 de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ , é fundamental para o estabelecimento de um interstício medular hipertónico, necessário para a concentração da urina, mas a sua quantidade estava reduzida na medula externa, de ratos mais velhos (Sands, 2009; Sands e Layton, 2009). A diminuição da proteína NKCC2/BSC1 reduz a reabsorção activa de NaCl ao longo da parte espessa do ramo ascendente da ansa de Henle, reduzindo assim a geração de uma medula hipertónica e a capacidade de concentração da urina. A quantidade das proteínas das subunidades do canal epitelial de sódio ENaC também estava reduzida (Sands, 2009). Assim, a redução da osmolalidade máxima urinária também pode estar relacionada, pelo menos parcialmente, com o reduzido nível destas proteínas transportadoras de sódio. Apesar dessas alterações, a capacidade do rim para conservar água apenas está levemente diminuída na população idosa, não tendo significado clínico em condições normais. Só em determinadas situações, em que a disponibilidade de água ao organismo é limitada, é que os idosos podem desenvolver uma hipernatremia severa.

Em relação à capacidade de diluição urinária, há muito menos dados disponíveis. Existem estudos que sugerem que há apenas um leve comprometimento da capacidade diluição urinária renal, no idoso. Esta alteração na capacidade de diluição da urina parece resultar da

diminuição da TFG. Não há evidências de que haja comprometimento da função do segmento responsável pela diluição urinária ou alteração da susceptibilidade à ADH, na patogénese desta desordem. A redução da capacidade de diluição urinária torna os idosos mais vulneráveis ao desenvolvimento de hiponatremia dilucional, em situações de excesso de carga de água e de stresse (Zhou et al, 2008).

#### **d) Homeostasia ácido-base**

Os rins desempenham um papel fundamental na homeostasia ácido-base, através da conservação do bicarbonato e secreção de ácido, no lúmen tubular, sob a forma de amónia e ácido titulável.

Apesar do equilíbrio ácido-base no idoso ser um tema pouco estudado, acredita-se que os rins do idoso geralmente mantêm o valor do pH e os níveis sanguíneos de bicarbonato dentro dos valores normais, com excreção basal de ácido similar aos jovens saudáveis. Contudo, os rins senescentes, perante uma carga aguda de ácido, são menos eficazes no aumento da excreção do mesmo (Musso et al, 2008). Um estudo (Nakhoul et al, 1995) sugere a presença de um defeito na bomba de protões no ducto colector cortical, o que será parcialmente responsável pela susceptibilidade dos rins senescentes à acidose metabólica, durante condições de stresse.

Dados referem que a amoniogénese é qualitativamente similar entre jovens e idosos, mas, na verdade, a capacidade máxima para gerar amónia encontra-se reduzida, no individuo idoso (Zhou et al, 2008). As alterações na capacidade do rim sintetizar amónia pode ser o resultado das mudanças fisiológicas, associadas ao envelhecimento.

Apesar do pH sanguíneo e dos níveis séricos do bicarbonato da população geriátrica, sem doença renal, não diferir muito dos indivíduos jovens, a acidose-metabólica leve dependente da dieta desenvolve-se aparentemente devido, em parte, ao declínio da função renal.



### **e) Função Endócrina**

Os idosos, em condições normais, têm os níveis plasmáticos de renina activa 40-60% inferiores aos dos da população jovem (Zhou et al, 2008). Essa diferença acentua-se em condições que requerem a libertação de uma maior quantidade de renina, uma vez que a resposta renal está diminuída, no idoso. A diminuição dos níveis plasmáticos de renina pode ser para baixar os níveis intra-renais de Ang-II, actuando como um mecanismo de adaptação para modular o tónus vascular intra-renal e a função tubular, no envelhecimento renal.

Os níveis baixos de renina resultam na redução de 30-50% dos níveis plasmáticos de aldosterona (Zhou et al, 2008).

Através da acção nos túbulos distais, a aldosterona aumenta a reabsorção do sódio e facilita a excreção de potássio. Desta forma, a aldosterona actua como um mecanismo protector na prevenção da hipercaliémia após uma carga de potássio. Como a secreção de aldosterona e de renina diminui com a idade, os níveis de potássio podem elevar-se significativamente após um evento em que haja sobrecarga de potássio (Zhou et al, 2008). A tendência à hipercaliémia é reforçada pela redução da TFG, acidose metabólica ou pela administração de medicamentos que inibam a excreção de potássio tubular renal.

Apesar da diminuição da concentração plasmática e intra-renal de renina, no envelhecimento, isto ocorre sem que haja alteração do seu mRNA (Preisser et al, 2004).

Um estudo (Ferder et al, 2003) demonstrou que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas da Ang- II podem atenuar a glomerulosclerose e baixar a pressão intraglomerular, pela alteração da resistência da arteríola eferente. Outro estudo, segundo Ferder et al (2003), também já tinha relatado que a administração de IECAs em ratos, durante 24 meses, reduziu significativamente a expansão mesangial, glomerulosclerose e a perda de glomérulos, normalmente associados ao envelhecimento. É sugerido ainda que a

inibição da Ang- II produz alterações no mecanismo de stresse oxidativo, especialmente a nível da mitocôndria, prevenindo o dano mitocondrial e diminuindo o número de mitocôndrias.

É de salientar que a maioria das acções conhecidas da Ang- II, como a vasoconstrição, promoção do processo inflamatória e a deposição de matriz extracelular, são mediadas pelo receptor AT<sub>1</sub>.

As células tubulares apresentam a expressão de várias citocinas, quimiocinas e outros mediadores da resposta inflamatória, incluindo a Ang- II. A Ang- II local parece participar, através de indução ou ampliação da resposta inflamatória, na maioria das doenças glomerulares e túbulo-intersticiais, independentemente da sua etiologia. Além disso, a proteína monócito quimiotática 1 (MCP-1), que está intimamente envolvida no processo inflamatório, é estimulada pela Ang- II. Desta forma, ao ser inibida a Ang- II é possível atrasar o processo normal do envelhecimento renal.

Outros estudos suportam a ideia de que o sistema renina-angiotensina desempenha um papel importante no desenvolvimento de fibrose túbulo-intersticial. Neste sentido, a estimulação do receptor AT<sub>1</sub> pode provocar o mecanismo pró-fibrótico.

A prevalência de anemia aumenta com a idade. O aumento da prevalência de anemia com a diminuição concomitante da função renal (Ble et al, 2005) pode estar relacionado à diminuição da produção de eritropoietina pelo rim. Embora, haja aumento dos níveis séricos de eritropoietina com a idade em sujeitos saudáveis, talvez como uma resposta compensatória à perda de sangue subclínica, associada à idade, ao aumento do turnover eritrocitário ou ao aumento da resistência à eritropoietina, os níveis estão inesperadamente baixos nos idosos

anémicos, comparativamente aos jovens anémicos (Zhou et al, 2008). Tal sugere um bloqueio na resposta à baixa de hemoglobina.

Apesar de haver muitas causas de anemia no idoso, a anemia normocítica normocrómica pode estar associada à redução da produção de eritropoietina pelo rim, o que é sustentado pelo facto de sujeitos com uma depuração de creatinina de 30 ml/min ou inferior apresentarem uma maior prevalência de anemia em comparação àqueles que apresentam uma depuração de creatinina superior a 90 ml/min (Zhou et al, 2008).

A depuração de creatinina abaixo de 65 ml/min é vista como um factor de risco para quedas e consequentemente de fracturas, no idoso com osteoporose (Zhou et al, 2008). Num estudo recentemente realizado (Gallagher et al, 2007), mulheres idosas com osteoporose e baixa depuração de creatinina (< 60 ml/min) tinham menor absorção de cálcio, menor nível sérico de 1, 25-hidroxihidroxivitamina D e nível sérico normal de 25- hidroxivitamina D, o que aponta para a diminuição da conversão da 25-hidroxivitamina D para 1,25- dihidroxivitamina D, no rim envelhecido. Constata-se a diminuição da actividade da enzima renal 1-alfa-hidroxilase, responsável pela segunda hidroxilação da vitamina D<sub>3</sub>, que determina a formação de 1,25- dihidroxicolecalciferol, fundamental para a absorção intestinal de cálcio (Tibo, 2007). Associado a isto, os indivíduos idosos demonstram aumento de perdas renais de cálcio, devido à diminuição da reabsorção de cálcio a nível dos túbulos contornado distal e colector (Zhou et al, 2008).

A reabsorção distal de cálcio é facilitada pelo canal iónico TRPV5 na membrana apical tubular. A expressão genética do TRPV5 está sob controlo da 1,25- dihidroxivitamina D e da hormona paratiroideia (Zhou et al, 2008). Mais recentemente, a hormona anti-envelhecimento, *Klotho*, tem também sido implicada na regulação da reabsorção distal do

cálcio (Negri, 2005). A deficiência de *Klotho* está associada a um fenótipo de envelhecimento e, portanto, é muito provável que o comprometimento da actividade da *Klotho* no idoso seja responsável pela redução da reabsorção de cálcio, através do TRPV5. Deste modo, a descoberta de que a *Klotho* regula a actividade do TRPV5 aumentou muito o entendimento da função da *Klotho*, para além de ser, também, um passo importante na compreensão da relação entre a reabsorção de cálcio e o envelhecimento (Zhou et al, 2008).

De forma sumária, é apresentado o conteúdo até agora exposto, no que concerne às alterações anatómicas e funcionais que ocorrem no envelhecimento renal (Tabela I).

Tabela I. Adaptado de Ferder et al (2003). Alterações anatómicas e funcionais do processo natural de envelhecimento renal.

---

1) Alterações anatómicas

Diminuição do tamanho renal, 10% por década depois dos 20 anos de idade

Aumento do número de glomérulos escleróticos e redução do número total de glomérulos por área

Processo fibrótico progressivo glomerular

Diminuição da massa tubular

Aumento da fibrose intersticial

Esclerose das arteríolas pré e pós-glomerulares

Aumento do número de células mesangiais

Aumento do espessamento da membrana basal

2) Alterações fisiológicas

TFG: Diminuição de 30-40% da depuração de creatinina pela oitava década de vida

Inexistência de um aumento similar na concentração sérica de creatinina, devido à diminuição da massa muscular

Fluxo sanguíneo renal: diminuição de 10% por década, depois dos 20 anos de idade

Função tubular renal: pode não haver um defeito específico no transporte, mas a capacidade total está diminuída como o número de nefrónios diminui com a idade

Homeostasia do sódio: baixa resposta à privação de sódio

Homeostasia do potássio: diminuição da massa tubular restringe a taxa de excreção de potássio

Parâmetro ácido-base: diminuição na taxa de resposta a uma carga de ácido

Homeostasia da água: a água total corporal diminui com o envelhecimento; há tendência para a desidratação nos idosos

Redução na osmolaridade máxima urinária e resposta de sede à hiperosmolaridade; excreção renal mais lenta a uma carga de água

---

### **Eventos genéticos/moleculares no envelhecimento renal**

As bases genéticas e moleculares do fenómeno do envelhecimento renal estão sob activa investigação, pelo facto de se ter tornado crescente o reconhecimento de que desempenham um papel central na progressão da lesão renal e na compreensão das características estruturais e funcionais, associadas à idade. Como a maioria dos estudos feitos nesta área são efectuados em modelos animais, é necessária cautela, aquando a interpretação de dados e extrapolação para os humanos.

O termo senescência celular foi inicialmente utilizado para descrever o fenótipo permanente e irreversível da paragem de crescimento de fibroblastos humanos, em estudos “in vitro” (Famulski e Halloran, 2005; Yang e Fogo, 2010). Actualmente, apesar do significativo

progresso, a senescência celular continua a ser melhor entendida “in vitro” do que “in vivo”. São distinguidos dois grandes tipos de senescência: intrínseca ou replicativa e extrínseca (Famulski e Halloran, 2005). A senescência intrínseca refere-se ao processo de senescência replicativa, em que se verifica limitação da replicação dos telômeros, resultante da diminuição da actividade da telomerase, com alterações na morfologia celular, nomeadamente expressão de  $\beta$ -galactosidase, acumulação de grânulos de lipofuscina e diminuição da resposta a estímulos mitogénicos. Mas, por outro lado, a senescência celular pode também ser induzida em resposta a vários stresses fisiológicos, independentemente do número de divisões celulares, a designada senescência extrínseca.

O controlo do número de nefrónios e de outros parâmetros da função renal, associados à idade, têm sido correlacionados com génotipos específicos. Um dos modelos experimentais mais utilizados, para o estudo do génotipo, são os modelos *knockout* (Percy et al, 2008), nomeadamente os que possuem o gene *SMP30*, que codifica o marcador de senescência proteína 30 (*SMP30*), uma proteína vista nas células tubulares proximais e cuja expressão diminui com a idade (Martin e Sheaff, 2007). O modelo *Knockout SMP30* é um modelo experimental útil, uma vez que reproduz algumas das características do envelhecimento, a nível celular, incluindo a senescência dos túbulos proximais, com: acúmulo de lipofuscina e de  $\beta$ -galactosidase; alargamento dos lisossomos; acúmulo de material electron-denso; aumento das mutações do DNA mitocondrial nuclear; encurtamento dos telômeros; aumento de AGEs e aumento do stresse oxidativo e da apoptose. As células renais que são mais sensíveis à apoptose, induzida pelo stresse oxidativo e mutações, são as células do túbulo proximal, sendo estas as células que contêm o maior número de mitocôndrias e, portanto, mais sujeitas a stresse oxidativo (Percy et al, 2008).

Os autores de um estudo (Rodwell et al, 2004) descobriram 985 genes que têm a sua expressão alterada no córtex e na medula, no envelhecimento renal. Alguns dos genes, cuja transcrição aumentava quantitativamente com a idade, eram especificamente expressos nas células imunes, sugerindo que a vigilância imune ou a inflamação aumenta no envelhecimento. Neste estudo, verificou-se que os genes reguladores do envelhecimento levavam a um perfil de envelhecimento semelhante no córtex e na medula, o que aponta para um mecanismo subjacente de envelhecimento comum aos dois compartimentos.

Em geral, as teorias da senescência celular incluem instabilidade genómica, encurtamento dos telómeros, stresse oxidativo e morte celular. Aqui vou rever apenas os mecanismos-chave da senescência celular.

### **Gene *Klotho***

Recentemente, a descoberta do gene anti-envelhecimento *Klotho* veio contribuir para um entendimento mais aprofundado das bases genéticas da senescência. Este gene foi identificado inicialmente como um gene mutante numa espécie de ratos, em que os ratos homocigotos para essa mutação apresentavam uma deficiente expressão do gene *Klotho* e exibiam uma síndrome semelhante ao envelhecimento prematuro em humanos. Pelo contrário, a super-expressão deste gene prolongava o tempo de vida dos ratos (Percy et al, 2008). Isto levantou a hipótese de que o gene *Klotho* seria um gene supressor do envelhecimento.

O gene *Klotho* é expresso num número muito limitado de tecidos, entre os quais o rim, nomeadamente no túbulo contornado distal. O efeito anti-envelhecimento deste gene é mediado pela sua acção hormonal, através da sua ligação a receptores da superfície celular, reprimindo os sinais intracelulares da insulina e do factor de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1). Esta inibição da via insulina/IGF-1 parece estar associada ao aumento da resistência ao stresse oxidativo (Zhou et al, 2008; Yang e Fogo, 2010). Ainda como

potenciador de efeito protector contra o stresse oxidativo, o gene *Klotho* tem sido implicado no aumento da expressão da enzima superóxido dismutase manganase, que é uma enzima antioxidante, concedendo também, desta forma, protecção celular contra o stresse oxidativo (Zhou et al, 2008).

A expressão do gene *Klotho* dentro do rim é inibida através de mecanismos mediados pela Ang-II, sugerindo-se que isto pode levar ao aceleramento da lesão renal relacionada com a Ang- II (Percy et al, 2008).

O *Klotho* pode regular parcialmente o processo de envelhecimento, através do controlo do factor de crescimento de fibroblastos (FGF). Recentemente, descobriu-se que o FGF desempenha um papel importante, não apenas na mitose e desenvolvimento, mas também em vários processos metabólicos, incluindo a regulação da sensibilidade à insulina, do metabolismo da glicose, lípidos e energia, bem como do stresse oxidativo, que são factores que afectam o processo de envelhecimento (Zhou et al, 2008).

A proteína *Klotho*, codificada pelo gene *Klotho*, desempenha também, como já foi referido atrás, um papel fundamental na homeostasia do cálcio e do fósforo, regulando negativamente a síntese de vitamina D activa (Percy et al, 2008). Ela regula a actividade dos canais iónicos nas células tubulares renais, por exemplo através da activação do canal TRPV5, que é um canal epitelial de cálcio, expresso na membrana apical das células dos túbulos contornado distal e colector. A função do TRPV5 é permitir a reabsorção de cálcio nessas células e participar, desta forma, na manutenção da homeostasia do cálcio.

Estudos sugerem, ainda, que o gene *klotho* pode influenciar a produção endotelial de NO e assim modular a reactividade vascular (Zhou et al, 2008; Yang e Fogo, 2010).



## Telómeros

As divisões celulares sucessivas levam ao encurtamento progressivo dos telómeros, com consequente limitação da proliferação celular e, portanto, atrasando o restabelecimento renal de agressões, como por exemplo de uma isquemia aguda. Este estado celular caracterizado pela ausência de replicação foi observado inicialmente em estudos “in vitro”, em que culturas de fibroblastos só podiam sofrer um número limitado de replicações, o denominado limite de Hayflick (Zhou et al, 2008). Foi demonstrado que o progressivo encurtamento dos telómeros, com o envelhecimento renal, é um fenómeno mais importante no córtex do que na medula (Melk et al, 2000).

A enzima telomerase é necessária para a manutenção do comprimento e estabilidade dos telómeros e a sua actividade encontra-se diminuída no envelhecimento.

Achados recentes sugerem que o efeito anti-proliferativo do envelhecimento é gerido por duas vias de sinalização. Uma delas envolve o gene supressor tumoral p53, cuja actividade está aumentada no envelhecimento, e o qual induz a super-expressão do p21 com consequente hipofosforilação da proteína retinoblastoma (Rb) e paragem de crescimento celular. A outra via estimula a expressão do inibidor do ciclo celular, p16. Estudos “in vitro” demonstram que as células senescentes expressam mais p16 e p21, os quais inibem a proliferação celular, pela inibição de quinases dependentes de ciclina (Zhou et al, 2008). Estudos “in vivo” têm demonstrado um aumento na expressão do p16<sup>INK4a</sup>, no envelhecimento, especialmente no córtex renal, apesar de esta expressão variar de indivíduo para indivíduo. Além disso, foi encontrada uma forte correlação entre as alterações histológicas associadas à idade, nomeadamente glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial, e a expressão do p16<sup>INK4a</sup> e do p53 (Zhou et al, 2008). Contudo, está documentado que o aumento da expressão

do p16<sup>INK4a</sup> está presente mesmo quando não existem alterações morfológicas (Yang e Fogo, 2010).

### **Stresse oxidativo**

Uma das teorias mais estáveis do envelhecimento e mais relevante, para o desenvolvimento de doença renal crónica, implica o stresse oxidativo como mediador do declínio celular, associado à idade.

O stresse oxidativo e a geração de radicais livres aumentam com o avançar da idade, levando a uma lesão cada vez maior das estruturas citosólicas celulares, com consequente deposição de lipofuscina e comprometimento funcional e estrutural das mitocôndrias. A lipofuscina não é degradada, nem pelos lisossomas, nem pelo sistema proteossomal, pois é insolúvel, pelo que pode haver ruptura lisossomal, com lesão e disfunção celular.

As mitocôndrias por serem das principais estruturas produtoras de radicais livres estão altamente susceptíveis à lesão induzida por eles, dada a sua proximidade aos mesmos e à incapacidade do DNA mitocondrial para reparação. Uma vez lesadas, as mitocôndrias tornam-se menos eficientes na produção de energia e passam a produzir uma quantidade maior de radicais livres. Em células jovens as mitocôndrias lesadas podem ser removidas das células, através de autofagia, que é um processo em que as células, por “auto-ingestão” se adaptam aos níveis alterados de nutrientes ou de trabalho, reduzindo o seu tamanho. Existem vários tipos de autofagia, nomeadamente macro-, micro- e chaperona-mediada (Percy et al, 2008).

Durante o envelhecimento, ocorrem mutações a nível do DNA mitocondrial que levam ao desenvolvimento de mitocôndrias grandes e defeituosas, capazes de resistir à autofagia. A inibição da autofagia, no envelhecimento, pode criar um ambiente permissivo para acumulação de mitocôndrias inactivas e gigantes, em vários órgãos. Esse ambiente

intracelular permissivo é dependente do alvo da rapamicina (TOR), que executa um papel importante no processo de envelhecimento, através da inibição da autofagia mitocondrial. Além disso, o aumento do stresse oxidativo (evidenciado pelo aumento sérico das lipoperoxidasas) e a redução da actividade anti-oxidante (redução da superoxidase dismutase e da glutathiona peroxidase) foram observados em idosos, num estudo realizado (Zhou et al, 2008). O aumento do stresse oxidativo e da peroxidação lipídica correlaciona-se com o aumento dos AGEs e seus receptores. Somando a isso, há diminuição do receptor protector AGE-R1 contra a lesão mediada pelos AGEs (Zhou et al, 2008). Juntamente com as espécies reactivas de oxigénio, os AGEs podem degradar o factor induzido pela hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) e limitar, desta forma, a capacidade das células senescentes de formarem os complexos factor induzido pela hipoxia-1-DNA elemento responsivo a hipóxia (Zhou et al, 2008). A consequente diminuição da capacidade de resposta, das células renais à hipóxia pode explicar o anteriormente mencionado, relativamente à secreção diminuída de eritropoietina, que levaria a anemia, e a diminuição da produção do VEGF, induzido por hipóxia, que leva, por sua vez, à redução da angiogénese.

Segundo Tanaka et al (2006), com o envelhecimento renal, os rins são expostos a diferentes graus de hipóxia, aos quais as células túbulo-intersticiais renais respondem com o aumento da regulação de genes reguladores do HIF. Os autores verificaram que os rins envelhecidos expressavam níveis mais altos de HIF do que os rins jovens. Contudo, este achado não quer dizer necessariamente que os rins envelhecidos têm um potencial maior para promover o aumento da regulação do HIF, quando exposto a estímulo adicional de hipóxia. Esta descoberta aponta para o envolvimento da hipóxia e principalmente para a relevância patológica do HIF, no envelhecimento renal.

Num modelo de rato, o envelhecimento renal foi associado a uma redução da TFG de 60%, um aumento três vezes superior de F2-isoprostanos (marcadores de stresse oxidativo) e a um aumento da hemeoxigenase sensível a oxidantes, AGEs e seus receptores. Alude-se que uma dieta rica em vitamina E consegue reverter os factos atrás mencionados (Tanaka et al, 2006).

Em culturas de células epiteliais tubulares proximais, de coelhos, os AGEs inibiam directamente a actividade da NOS. Já estudos em rins de ratos velhos mostraram redução da NOS endotelial nos capilares peritubulares, ao mesmo tempo que se verificava imunorreactividade à NOS endotelial nas células epiteliais tubulares renais e infiltrados de células mononucleares constituindo focos de lesão túbulo-intersticial e, sugerindo que a fibrose túbulo-intersticial, relacionada com a idade, pode ser secundária a isquémia associada com lesão capilar peritubular e comprometimento da expressão da NOS endotelial (Zhou et al, 2008).

O sistema renina-angiotensina, através dos seus efeitos nos receptores 1 da angiotensina (AT1), pode induzir a síntese de espécies reactivas de oxigénio e do TGF- $\beta$ 1, que produz fibrose. De facto, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina, como já foi dito, melhoram o dano renal, relacionado com a idade, nomeadamente a nível do metabolismo mitocondrial e da produção de espécies reactivas de oxigénio, bem como através do aumento da biodisponibilidade de NO e diminuição do stresse oxidativo, respectivamente (Ferder et al, 2003).

### **Restrição calórica e SIRT 1**

A restrição calórica tem sido relatada por modificar a dinâmica mitocondrial, designadamente por ajudar a reduzir o stresse oxidativo celular, por meio de várias vias.

Ao longo dos vários estudos feitos até à data, verificou-se que a redução de 40% na ingestão calórica conferia 40% de extensão no tempo de vida e reduzia a incidência de todas as patologias associadas à idade (Heilbronn e Ravussin, 2003). Também, um estudo revelou que as células de animais velhos, submetidos a restrição calórica, assemelhavam-se a células jovens, na capacidade de se submeterem a autofagia (Percy et al, 2008). Além disso, noutro estudo, a restrição calórica foi capaz de induzir a biogénese das mitocôndrias eficientes que, mantendo a produção de ATP, usavam menos oxigénio e produziam menos oxidantes (Percy et al, 2008).

As vias moleculares, pelas quais a restrição calórica actua, continuam a ser elucidadas. Investigações dedicadas à sirtuina 1 (SIRT1), vêm revelar que a restrição calórica induz a expressão da SIRT1, que é uma histona desacetilase classe III considerada um regulador chave da resposta celular ao stresse, em virtude da desacetilação do p53 e transcrição do factor de transcrição FOXO3 (Percy et al, 2008), podendo proteger, assim, a integridade da membrana mitocondrial, através da inibição da proteína pró-apoptótica Bax. Também, a restrição calórica atenua a diminuição dos níveis da proteína calpaína 10, que se verifica no envelhecimento do rim. A calpaína 10 é uma proteína essencial para a viabilidade celular e função mitocondrial e, portanto a sua diminuição está associada a disfunção mitocondrial, apoptose, entre outras situações (Covington et al, 2009).

O stresse oxidativo, SIRT1, p66Shc, *Klotho* e a proteína quinase AMP-activada (AMPK) são conhecidos por influenciarem a transcrição dos factores de transcrição FOXOs. Dentro do rim, o AMPK é visto como um regulador da concentração iónica e mediador da geração da enzima NOS. Os rins de ratos velhos mostraram redução do ATP intracelular e metabolismo ineficiente de ATP, o qual pode aumentar a expressão do AMPK, cuja activação pode induzir autofagia (Percy et al, 2008).

Até agora, o p16<sup>INK4</sup> continua a ser um dos melhores marcadores da idade cronológica do rim e é um indicador de senescência celular prematura, devida a stresse ou a doença. Os efeitos benéficos da restrição calórica no rim envelhecido e o papel da histona desacetilase nos estados patológicos são de considerável interesse e devem, por isso, ser alvo de mais investigação.

## **Conclusão**

O envelhecimento renal constitui um processo complexo ao qual estão ainda associados muitos enigmas, todavia, nos últimos anos têm-se efectuado grandes avanços no entendimento dos mecanismos com ele relacionados. Neste sentido, comprova-se que o envelhecimento renal está associado a uma multiplicidade de alterações moleculares, anatómicas e fisiológicas, intimamente relacionadas entre si.

O rim é particularmente afectado pela idade, mesmo na ausência de doenças, e tem sido sugerido como um indicador preciso da longevidade. Com o envelhecimento, o rim sofre aumento de glomerulosclerose, atrofia tubular, fibrose intersticial e, em geral, há uma perda da massa renal funcional de cerca de 25%. Como resultado destas alterações ocorre a redução da taxa de filtração glomerular, da excreção de fármacos e da quantidade de renina, o que contribui para o desenvolvimento da doença renal crónica.

Não obstante, há a salientar que muitos dos estudos efectuados, por serem realizados em animais, requerem a noção de que o envelhecimento renal varia de espécie para espécie e que, mesmo nos estudos feitos em humanos, há que ter a consciência de que cada idoso é um organismo individual e, como tal, com características particulares, diferentes de qualquer outro.

Com efeito, a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes a todas as alterações descritas são de extrema importância, para que se possa preservar a função renal, melhorar a morbidade e mortalidade associada à idade, e consequentemente reduzir os custos dos cuidados de saúde, à população idosa. Neste contexto, torna-se necessário que, reconhecendo as contingências funcionais do paciente, o médico admita as suas próprias limitações e busque pelo incessante aprimoramento profissional de forma a acrescentar valor à sua prática e, essencialmente, contribuir para melhorar a qualidade de vida destas pessoas.

## Bibliografia

1. Anpalahan M (2001) Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *Journal of American Geriatric Society* 49: 788-792.
2. Baylis C (2005) Changes in renal Hemodynamics and structure in the aging Kidney; sexual dimorphism and the nitric oxide system. *Experimental Gerontology* 40(4): 271-8.
3. Ble A, Fink JC, Woodman RC et al (2005) Renal Function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Archives of Internal Medicine* 165: 2222-2227.
4. Burkhardt H, Hahn T, Gladisch R (2003) Is kidney size a useful predictor of renal function in the elderly? *Clinical Nephrology* 59: 415-22.
5. Combet S, Geffroy N, Berthonaud V, Dick B, Teillet L, Verbavatz J-M, Corman B, Trinh-Trang-Tan M-M (2003) Correction of age related polyuria by dDAVP: molecular analysis of aquaporins and urea transporters. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 284: F199-F208.
6. Covington MD, Arrington D, Schnellmann RG (2009) Calpain 10 is required for cell viability and is decreased in the aging kidney. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 296: 478-486.
7. Epstein M (1996) Aging and the kidney. *Journal of American Society Nephrology* 7:1106-1122.
8. Famulski KS, Halloran PF (2005) Molecular events in kidney ageing. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 14:243-248.



9. Ferder LF, Inserra F, Basso N (2003) Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney. *Experimental gerontology* 38: 237-244.
10. Gallagher JC, Rapuri P, Smith L (2007) Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the Kidney. *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology* 103:610-613.
11. Glasscock RJ, Winearls C (2009) Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 120:419-428.
12. Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, et al (2003) Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin c, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) formulas. *Clinical Chemistry* 49: 1223-5.
13. Heilbronn LK, Ravussin E (2003) Calorie restriction and aging: Review of the literature and implications for studies in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 78:361-9.
14. Hill GS, Heudes D, Bariéty J (2003) Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation. *Kidney International* 63:1027-1036.
15. Hirshberg B, Ben-Yehuda A (1997) The Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *American Journal Medicine* 103:270-273.
16. Hoang K, Tan JC, Derby G, Blouch KL, Masek M, Ma I, Lemley KV, Myers BD (2003) Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney International* 64: 1417–1424.
17. Instituto Nacional de Estatística (2006) Indicadores sociais 2005.

18. Kang DH, Aderson S, Kim YG, Mazalli M, Suga S, Jefferson JA, Gordon KL, Oyama TT, Hughes J, Hugo C, Kerjaschki D, Schreiner GF, Johnson RJ (2001) Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 37:601-611.
19. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG (2007) Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney International* 71:239-244.
20. Kielstein JT, Bode-Böger SM, Haller H, Fliser D (2003) Functional changes in the ageing kidney: is there a role for asymmetric dimethylarginine? *Nephrology Dialysis Transplantation* 18: 1245-1248.
21. Kugler JP, Hustead T (2000) Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *American Family Physician* 61:3623-30.
22. Lemos JRD, Chica JEL, Sousa GLC, Reis MA, Teixeira VPA (2008) O envelhecimento como factor determinante nas modificações da estrutura renal. *Publicação UEPG Ciências Biológicas e da Saúde* 14:41-51.
23. Lerma EV (2009) Anatomic and physiologic changes of the aging kidney. *Clinics in Geriatric Medicine* 25:325-329.
24. Long DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ (2005) Blood Vessels and the Aging Kidney. *Nephron Experimental Nephrology* 101:95–99.
25. Luckey AE, Parsa CJ (2003) Fluid and Electrolytes in the Aged. *Archives of Surgery* 138:1055-60.
26. Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG (2008) The aging kidney in health and disease. New York: Springer.

27. Martin JE, Sheaff MT (2007) Renal ageing. *The Journal of Pathology* 211:198-205.
28. Martyn CN, Greenwald SE (1997) Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *350 (9082): 953-955.*
29. Melk A, Mansfield ES, Hsieh SC, Hernandez-Boussard T, Grimm P, Rayner DC, Halloran PF, Sarwal MM (2005) Transcriptional analysis of the molecular basis of human kidney aging using cDNA microarray profiling. *Kidney International* 68:2667-2679.
30. Melk A, Ramassar V, Helms LM et al (2000) Telomere shortening in kidney with age. *Journal of American Society of Nephrology* 11:444-453.
31. Morrissey PE, Yango AF (2006) Renal transplantation: older recipients and donors. *Clinical Geriatric Medicine* 22: 687-707.
32. Mühlberg W, Platt D (1999) Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 45:243–253.
33. Musso CG, Gregori JAA, Macías-Núñez JF (2008) Renal handling of uric acid, magnesium, phosphorus, calcium and acid base in the elderly. In: Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG (eds) *The aging Kidney in health and disease*. Springer, pp 155-171.
34. Nakhoul F , Zinger C , Levin M , Gree J, Winaver J, Better OS (1995) Urinary acidification capacity in the elderly prevalence of incomplete distal renal tubular acidosis in the healthy elderly. *Geriatric Nephrology and Urology* 5:149-155.
35. Negri AL (2005) The Klotho gene: a gene predominantly expressed in the kidney is a fundamental regulator of aging and calcium/phosphorus metabolism. *Journal of Nephrology* 18 (6):654-658.

36. O'Rourke MF (2007) Arterial aging: pathophysiological principles. *Vascular Medicine* 12: 329-341.
37. Obialo CI, Oltey SA, Maryland L, Maryland B (2002) kidney disease in elderly minorities. *Journal of the National Medical Association* 94: 76-82.
38. Percy CJ, Power D, Gobe GC (2008) Renal ageing: changes in the cellular mechanism of energy metabolism and oxidant handling. *Nephrology* 13:147-152.
39. Pesce C (1998) Glomerular number and size: facts and artefacts. *The Anatomical Record* 251:66–71.
40. Preisser L, Houot L, Teillet L, Kortulewski T, Morel A, Tronik-Le Roux D, Corman B (2004) Gene expression in aging kidney and pituitary. *Biogerontology* 5:39-47.
41. Preisser L, Teillet L, Aliotti S, Gobin R, Berthouaud V, Chevalier J, Corman B, Verbavatz JM (2000) Downregulation of aquaporin-2 and -3 in aging Kidney is independent of V2 vasopressin receptor. *American Journal Physiology Renal Physiology* 279: F144-F152.
42. Riella MC (2003) *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
43. Rodwell GE, Sonu R, Zahn JM, Lund J, Wilhelmy J, Wang L, Xiao W, Mindrinos M, Crane E, Segal E, Myers BD, Brooks JD, Davis RW, Higgins J, Owen AB, Kim SK (2004) A transcriptional profile of aging in the human kidney. *PLoS Biology* 2:427.
44. Sands JM, Layton HE (2009) The physiology of urinary concentration: an update. *Seminars in Nephrology* 29:178-195.
45. Sands JM, M.D (2009) Urinary Concentration and Dilution in the Aging Kidney. *Seminars in Nephrology* 29: 579-586.

46. Sesso RCC, Abreu PF, Ramos LR (1998) Aspectos renais no idoso. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 20: 158-165.
47. Silva FG (2005) The Aging Kidney: A Review – Part I. *International Urology and Nephrology* 37: 185-205.
48. Silva FG (2005) The Aging Kidney: A Review – Part II. *International Urology and Nephrology* 37: 419-432.
49. SM (2002) Rinon del anciano, envejecimiento renal o masa renal límite. *Archivos Españoles de Urología* 55:1-4.
50. Snyder NA, Feigal DW, Arieff AI (1987) Hypernatremia in elderly patients: a heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Internal Medicine* 107:309-319.
51. Tanaka T, Kato H, Kojima I, Ohse T, Son D, Tawakami T, Yatagawa T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M (2006) Hypoxia and expression of hypoxia-inducible factor in the aging kidney. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 61:795-805.
52. Tian Y, Serino R, Verbalis JG (2004) Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age associated defects in urine concentration. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 287:F797-F805.
53. Tibo MGM (2007) Alterações anatómicas e fisiológicas do idoso. *Ana Costa* 12.
54. Tracy RE, Ishii T (2000) What is “nephrosclerosis”? Lessons from the US, Japan and Mexico. *Nephrology Dialysis Transplant* 15 (9): 1357-1366.
55. Tracy RE, Newman WP 3rd, Wattigney WA et al (1995) Histologic features of atherosclerosis hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 116 (2): 163-179.
56. Wiggins J (2009) Podocytes and Glomerular Function with Aging. *Seminars of Nephrology* 29: 587-593.

57. Yang H, Fogo AB (2010) Cell senescence in the aging kidney. *Journal of American Society Nephrology* 21:1436-1439.
58. Zhou XJ, LasziK ZG, Silva FG (2008) Anatomical changes in the aging Kidney. In: Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG (eds) *The aging Kidney in helth and disease*. Springer, pp39-54.
59. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG (2008) The aging kidney. *Kidney International* 74:710-720.
60. Zhou XJ, Saxena R, Liu Z, Vaziri ND, Silva FG (2008) Renal senescence in 2008: progress and challenges. *International Urology and Nephrology* 40:823-839.