

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO RENAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA RENAL CRÔNICA

PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF KIDNEY AGING AND ITS RELATIONSHIP WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Michelly Sayuri Andrade¹

Maria Julia Cardoso Marques¹

Luara Couto Barboza¹

Pablo Henrique Santos Barbosa¹

Christina Souto Cavalcante Costa²

Resumo: O envelhecimento é um processo não patológico que cursa com mudanças fisiológicas do organismo, incluindo alterações renais, como redução do volume renal, redução do número de néfrons funcionantes (NNF) e, com isso, ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Estima-se que cerca de 6 mil néfrons são perdidos anualmente, após os 30 anos de idade. Assim, o processo de envelhecimento provoca alterações no funcionamento renal, o que não necessariamente implica em disfunção renal. Nesse sentido, compreender as diferenças entre o envelhecimento renal fisiológico e patológico, é fundamental na condução dos pacientes com alteração de função renal. Esse artigo tem, portanto, o objetivo de entender as alterações fisiológicas renais decorrentes do processo do envelhecimento e sua influência no desenvolvimento da doença renal crônica (DRC). Para esse estudo foi realizado uma revisão de literatura na qual foi utilizado como base de dados os livros Princípios de Anatomia e Fisiologia e Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólitos, Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (Pub Med MEDLINE) nos últimos 9 anos. Conclui-se que, o processo de envelhecimento renal compreende uma série de eventos de alta complexidade em que o rim, mesmo isento de doenças, é comprometido com a idade, assim algumas alterações, como a perda de néfrons, a redução do tamanho dos rins e a diminuição da TFG são responsáveis, de maneira cumulativa e associada, por uma maior probabilidade de insuficiência renal.

¹ Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros. Michelly.s.a@academico.unifimes.edu.br

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Mineiros

Palavras-chave: Rim. Fisiologia. Envelhecimento. Taxa de filtração glomerular. Doença Renal Crônica.

Abstract: Aging is a non-pathological process that involves physiological changes in the body, including renal changes, such as reduction in renal volume, reduction in the number of functioning nephrons and, as a result, a decrease in the glomerular filtration rate (GFR). It is estimated that around 6,000 nephrons are lost annually after the age of 30. Thereby, the aging process causes changes in kidney function, which does not necessarily imply kidney dysfunction. In this sense, understanding the differences between physiological and pathological renal aging is fundamental in the management of patients with changes in renal function. This article therefore aims to understand the renal physiological changes resulting from the aging process and their influence on the development of chronic kidney disease (CKD). For this study, a literature review was carried out in which the books Principles of Anatomy and Physiology and Principles of Nephrology and Hydroelectrolytic Disorders, Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL) and National Library of Medicine (Pub Med MEDLINE) were used as a database, with articles for the last 9 years. It is concluded that the renal aging process comprises a series of highly complex events in which the kidney, even free of diseases, is compromised with age, as well as some changes, such as the loss of nephrons, reduction in the size of the kidneys and the decrease in GFR are responsible, in a cumulative and associated way, for a greater probability of renal failure

Keywords: Kidney. Physiology. Aging. Glomerular filtration rate. Chronic kidney disease.

INTRODUÇÃO

O processo do envelhecimento humano gera alterações morfológicas e fisiológicas em vários órgãos, como a perda da elasticidade da pele, redução da massa muscular e densidade óssea, rigidez da parede dos vasos sanguíneos, redução da imunidade e a diminuição do funcionamento renal. Dessa forma, os idosos apresentam maior tendência em desenvolver doenças degenerativas (RIELLA, 2023).

Quando focalizamos nas alterações renais, o envelhecimento provoca o declínio 25% da TFG a partir dos 40 anos, e o seu declínio acelerado pode indicar a presença de um genótipo desfavorável. Além da relação com o genótipo, o volume dos rins e a quantidade de

néfrons funcionantes encontram-se progressivamente em queda ao decorrer da idade, ademais apresentam menor capacidade de adaptar-se ao estresse. Em associação, ocorre a redução da creatina, devido a perda de massa muscular resultante do envelhecimento (DENIC et al., 2016; AMARAL et al., 2019).

As alterações fisiológicas decorrentes da idade e ou patologias crônicas geram o aumento da possibilidade do aparecimento de distúrbios hidroeletrolíticos, como a redução da capacidade de concentração urinária, diminuição dos mecanismos de sede e da aldosterona, limites mais estreitos para excreção de água, sódio, potássio e ácidos (MARTINS et al., 2021).

Assim, a hiponatremia é o distúrbio com maior prevalência associada a redução da secreção de renina no idoso, provocando a redução da resposta da angiotensina II e da aldosterona, gerando a perda de sódio. Além disso, o ramo ascendente da alça de Henle apresenta-se comprometido, em comparação ao túbulo proximal quando submetidos a capacidade de lidar com o sódio, provocando o aumento da oferta de sódio nos segmentos distais e reduzindo a capacidade de concentração no interstício medular, ocasionando o comprometimento da concentração urinária. Contudo, não se deve associar as modificações estruturais e fisiológicas renais ligadas a senescência como causadora de doença renal, porém enquadram-se como fator de risco para alterações patológicas (BARROSO et al., 2020; LEVEY et al., 2020).

A doença renal crônica (DRC) é um dilema de saúde pública, prevalente em idosos e determinado por redução progressiva da função dos néfrons com decorrente perda da capacidade de filtração glomerular e redução da preservação da homeostase, analisados através da creatina e da microalbuminúria. Refere-se a uma doença de curso prolongado, que pode se apresentar de caráter benigno, mas que muitas vezes se torna grave e apresentando maior parte do tempo caráter assintomática, fazendo com que o diagnóstico seja feito tardiamente, necessitando rapidamente de hemodiálise (MAGALHÃES et al., 2015).

O prognóstico da DRC apresenta relação com outras patologias, tal qual Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus e hábitos de vida, como tabagismo e obesidade. Além desses fatores, a idade apresenta grande influência no seu desenvolvimento e agravamento, devido às alterações fisiológicas e estruturais presentes na senescência (AMARAL et al., 2019).

METODOLOGIA

Este estudo foi embasado em uma revisão de literatura, sendo a estratégia de busca da revisão bibliográfica, identificar e selecionar fontes relevantes de informação referente ao assunto em pauta.

Para esse objetivo, recorreremos a periódicos científicos, livros acadêmicos, como Princípios de Anatomia e Fisiologia e Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. Além disso, foram pesquisados em bases de dados acadêmicas, como Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (Pub Med MEDLINE). Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves: "envelhecimento", "rim", "senescência", "filtração glomerular", "função renal", "alterações fisiológicas".

Os parâmetros de inclusão dos materiais na revisão de literatura foram determinados com a finalidade de seletar os estudos e trabalhos que fossem pertinentes para responder os questionamentos de pesquisa e objetivos do estudo em evidência. Como critérios de exclusão, descartou-se artigos duplicados, materiais que não abordassem o idoso e permitindo apenas obras no idioma inglês e português.

Essas especificações abrangeram características como: ano de publicação, idioma, tipo de estudo (por exemplo, revisões sistemáticas, estudos de caso, ensaios controlados randomizados), entre outros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presença do genótipo SNP (*Single nucleotide polymorphism*) desfavorável pode ser detectado em jovens, sendo indicativo do início do declínio da função renal mais precocemente. Através de avanços na área de genes associados a mecanismo do envelhecimento renal, foi descoberto o gene *Klotho*, que atua suprimindo fenótipos responsáveis pelo envelhecimento e apresenta predomínio no rim, apresentando a função de homeostasia do cálcio e do fósforo (RIELLA, 2023).

O sistema renal assegura o equilíbrio homeostático, isto é, na proporção de eletrólitos, ácido-básico e dos fluidos corporais. Na senescência renal há transformações fisiológicas e estruturais que influenciam na homeostasia, ocasionando redução da TFG, do fluxo plasmático renal efetivo (FPRE) e na função renal (SOARES, 2022).

As alterações fisiológicas do organismo podem levar a distúrbios hidroeletrólíticos, como aumento do hormônio antidiurético (ADH), redução do peptídeo atrial natriurético (PAN), da aldosterona e do mecanismo de sede. No desbalanço de água, é observado que a

quantidade de água total por peso em um idoso de 80 anos, é reduzida à metade do que é em um jovem, principalmente pela perda de massa muscular. Outro distúrbio é no balanço do sódio, que devido à menor secreção de renina, que resulta em uma resposta diminuída da angiotensina II e da aldosterona, com subsequente perda de sódio, que abaixo de 135 mEq/l, configura-se hiponatremia, com isso é evidente que a resposta renal fique mais devagar, havendo um retardo na eficácia do rim senil de amenizar a eliminação de sódio para quantidades mínimas (TORTORA, 2023; BARROSO et al., 2020).

A ingestão de líquidos é regularizada pelo mecanismo da sede, apresentando dentre seus mecanismos vários estímulos para a sua ocorrência, como meio de evitar a desidratação no indivíduo. Porém, o envelhecimento pode resultar em alterações que atuam de forma direta ou até mesmo indireta no sistema renal, como a redução do mecanismo de controle da sede (GENARO et al., 2015).

Esse controle concentra-se na região da parede antero ventral do terceiro ventrículo, responsável por realizar a liberação de ADH e estimular a sede. Além dessa área, a região anterolateral do núcleo pré-óptico, que ao sofrer estímulos é responsável por induzir a ingestão de líquido. Dessa forma, o conjunto dessas áreas são denominadas centro da sede (BLANCH et al., 2020).

Os neurônios apresentam resposta a soluções hipertônicas, e são ativadas através de osmorreceptores, que ao detectarem o aumento na osmolaridade do líquido extracelular, sofrem retração para deflagar seus impulsos nervos para as células presentes nas áreas, estimulando, assim a sede. Infelizmente, a senescência gera alterações em sistemas de controle fisiológico, devido a sua redução na sensibilidade dos osmorreceptores, que ocasiona diminuição na sensação de sede, gerando o aumento do limiar de ativação osmolar. Nesse contexto, o idoso apresenta propensão a casos de desidratação, que impactam no sistema renal, gerando a redução da TFG, reduzindo o seu funcionamento e podendo ocasionar Injúria Renal pré-renal (VOLKERT et al., 2022)

Durante o processo de envelhecimento, há algumas mudanças estruturais, como os rins reduzirem de 300g para menos de 200g aos 80 anos de idade, além de haver uma perda de cerca de 10% dos néfrons funcionantes a cada 10 anos. Com isso, os glomérulos sofrem modificações em sua estrutura, envolvendo mutação na expressão de genes que levam ao acréscimo das células mesangiais e a um exacerbado espessamento da membrana basal por mecanismos inflamatórios. Assim, ocorre decréscimo da área de filtração e da penetrabilidade glomerular, o que propicia a atenuação da TFG em 5 a 10% por década após os 35 anos, mesmo que não haja doença renal primária (TORTORA, 2023; SOARES, 2022).

A senescência impacta vários sistemas, dentre eles o musculoesquelético, em que ocasiona a perda de massa óssea e muscular, responsáveis pela força e resistência, proporcionando déficits funcionais. Além dessas funções, a massa muscular é responsável por variar os níveis de creatina, que é sintetizada de forma endógena através de aminoácidos glicina, arginina e metionina e/ou através da alimentação de origem animal, sendo armazenadas principalmente nas fibras musculares, sendo um produto resultante da renovação muscular e indicativo de função renal (DUSSE et al., 2015; FERREIRA et al., 2022).

A alteração de um sistema gera desequilíbrios dos demais. Nesse ponto de vista, é comum o declínio dos níveis de creatina no idoso, resultando de vários fatores, como a perda da massa muscular, pela redução da prática de musculação e até mesmo da alimentação, resultantes de desafios durante o envelhecimento (FERREIRA et al., 2022).

De acordo com o estudo do Baltimore Longitudinal Study, porém, a taxa pode até permanecer dentro ou abaixo da faixa de normalidade em um número razoável de idosos saudáveis, dessa forma, é válido ressaltar também a influência da presença de morbidades, como a hipertensão, a insuficiência cardíaca e a aterosclerose, no processo de envelhecimento, pois essas condições aceleram o declínio da TGF com o passar dos anos (TORTORA, 2023; RIELLA, 2023).

A doença renal crônica (DRC) consiste em um declínio gradativo e irreversível da função renal durante 3 meses ou mais, envolvendo glomérulo, túbulos e sua ação endócrina, sendo clinicamente identificada por meio de uma redução da taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min/1,73 m² e/ou aumento da excreção urinária de albumina. A diabetes mellitus, hipertensão arterial, histórico familiar de doença renal, anormalidade na estrutura do trato urinário e a idade são alguns fatores de risco associados ao desenvolvimento da patologia (RIELLA, 2023).

A prevalência da DRC varia com a idade, alcançando valores maiores entre os idosos, devido às alterações fisiológicas da senescência e/ou comorbidades e fatores de riscos presentes, que permitem maior exposição com o tempo. Os idosos são mais propensos para ocorrência de eventos adversos resultantes da DRC, devido alterações no aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular, possibilitando uma maior excreção de proteínas, como a albumina, influenciando na ocorrência de injúria renal (AMARAL et al., 2019).

Visto isso, pesquisadores questionavam os critérios da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012, os quais classificam indivíduos no estágio 3a como doentes, e defendiam que a definição de DRC para os idosos fosse alterada para que apenas valores de

TGF $< 45\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ e presença de albuminúria fossem considerados patológicos, o que reduziria a prevalência de lesão renal do estudo (AMARAL et al., JESUS et al., 2019).

Portanto, a redução da TFG em idosos por si só não necessariamente indica declínio acentuado da função renal, visto que em dois terços dos idosos que apresentam a taxa reduzida não têm complicações relacionadas à saúde. A presença, entretanto, de comorbidades como diabetes e hipertensão arterial devem ser analisadas pois levam à queda da função renal e estão intimamente relacionadas à DRC (AMARAL et al., 2019; SOUZA et al., 2017).

Os idosos também possuem risco elevado de DRC terminal quando sofrem uma injúria renal aguda, que podem ser pré-renais, intrínsecas ou pós renais. As injúrias renais pré-renais são causadas por redução da perfusão e volume circulantes e podem ocorrer em situações de desidratação, sangramentos, uso de diuréticos, insuficiência cardíaca, por agentes nefrotóxicos como antibióticos aminoglicosídicos, contrastes radiológicos, quimioterápicos. A IRA renal, por sua vez, deriva de fatores intrínsecos ao rim e a etiologia mais comum é lesão tubular isquêmica ou tóxica. A IRA pós renal, por último, é causada pela obstrução das vias extrarenais e como exemplo podemos citar a hiperplasia prostática benigna, comum em idosos (RIELLA, 2023)

A obesidade, definida pelo IMC, associou-se também com a DRC em idosos. O excesso de gordura corporal aumenta as chances de doenças que são fatores de risco para o desenvolvimento de DRC, como diabetes e HAS, influencia a progressão dos estágios da DRC devido hiperfiltração, a qual o peso corporal elevada demanda, e aumento da pressão intraglomerular, ambos causam danos estruturais. Portanto, é de suma importância que haja investigação da DRC nos estágios iniciais entre idosos e prevenção de morbidades crônicas como diabetes, HAS e obesidade, a fim de evitar complicações renais (AMARAL et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que o rim constitui o principal órgão do sistema urinário e desempenha inúmeras funções de extrema importância para a manutenção da homeostase do organismo. Assim como os demais órgãos, independente de condições patológicas, sofre com o avançar da idade e pode apresentar um grau de comprometimento significativo o que se torna prejudicial ao corpo.

O processo de envelhecimento renal compreende uma série de eventos de alta complexidade em que o rim, mesmo isento de doenças, é comprometido com a idade.

Comprova-se que as consequências da senescência renal estão diretamente relacionadas a inúmeras alterações anatômicas e fisiológicas, as quais podem ser utilizadas em conjunto como um indicador de longevidade.

Portanto, algumas alterações, como a perda de néfrons, a redução do tamanho dos rins e a diminuição da TFG são responsáveis, de maneira cumulativa e associada, por uma maior probabilidade de insuficiência renal. Isso explica o fato de haver uma maior prevalência de DRC em pessoas com a idade mais avançada, visto que essas alterações tornam o rim mais suscetível a um comprometimento de sua funcionalidade.

Com isso, os idosos apresentam uma maior tendência a desenvolver limitações de saúde por problemas renais, assim como uma menor resistência a doenças que agridem os rins.

Assim, torna-se imprescindível o conhecimento e domínio das mudanças que o rim sofre com o avançar da idade, a fim de otimizar o manejo dos pacientes, aumentar a expectativa de vida da população e efetivar a qualidade de vida dos idosos

REFERÊNCIAS

AMARAL, T. L. M. et al. **Prevalence and factors associated to chronic kidney disease in older adults**. Revista de Saúde Pública, v. 53, p. 44, 16 maio 2019.

BARROSO WKS, RODRIGUES CIS, BORTOLOTO LA, MOTA-GOMES MA, BRANDÃO AA, FEITOSA AD DE M, et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial** – 2020. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2021 Mar;116(3):516–658. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20201238>

BLANCH, G. T.; JÚNIOR, S. M.; PAZINI, S. L. **Desidratação em idosos: uma revisão narrativa**. Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde, v. 47, n. 1, p. 7413, 5 nov. 2020.

DENIC A, LIESKE JC, CHAKKERA HA, POGGIO ED, ALEXANDER MP, SINGH P, et al. **The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging**. J Am Soc Nephrol 2016. pii: ASN.2016020154. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016020154>

DUSSE, L. M. S. et al. **Influência da massa muscular e da atividade física nos níveis plasmáticos de creatinina**. Brazilian Journal of clinical analysis, v. 47, n. 4, p. 174–177, 2015.

FERREIRA, A. R. et al. **Benefícios da suplementação de creatina em indivíduos idosos**. Research, Society and Development, v. 11, n. 2, p. 1–9, 2022.

GENARO SC, GOMES FHM, IENAGA KK. **Análise do consumo de água em uma população de idosos**. Colloq Vitae 2015; 7(2):1-12.

JESUS NM, SOUZA GF DE, MENDES-RODRIGUES C, ALMEIDA OP DE, RODRIGUES DDM, CUNHA CM. **Quality of life of individuals with chronic kidney disease on dialysis.** Braz J Nephrol [Internet]. 2019 Jul;41(3):364–74. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0152>

LEVEY AS, ECKARDT K-U, DORMAN NM, CHRISTIANSEN SL, HOORN EJ, INGELFINGER JR, et al. **Nomenclature for kidney function and disease Improving Global Outcomes (KDIGO)** Consensus Conference. Kidney Inter. 2020 97(6):1117–29

MAGALHÃES FG, GOULART RMM. **Doença renal crônica e tratamento em idosos: uma revisão integrativa.** Rev Bras Geriatr E Gerontol. 2015; 18(3):679-92. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14132> » <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14132>

MARINO, A. C. R, et al. **Conhecimento da população sobre a doença renal crônica, seus fatores de risco e meios de prevenção: um estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil.** Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.),45(2):144-15. 30 Set. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/Rf3gPdssxSRfmPmsQ8TGpKv/?lang=pt&format=pdf>.

MARTINS, B.C.N; FONSECA NETO, O.C.L. **Alterações hidroeletrólíticas em pessoas com cirrose.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 19, n. 1, p. 67-72, 2021.

RIELLA, Miguel C. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**, 6ª edição. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788527733267. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527733267/>. Acesso em: 04 nov. 2023.

SOARES, L. A. D. B, et al. **Principais alterações morfofuncionais do trato urinário humano: uma revisão integrativa de literatura.** Research, Society and Development, v. 11, n. 7, Março, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/29294/25562/339081>.

TORTORA, G. J. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2023. E-book. ISBN 9788527739368. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739368/>. Acesso em: 06 nov. 2023.

VOLKERT, D.; BECK, AM; CEDERHOLM, T.; CRUZ-JENTOFT, A.; HOOPER, L.; KIESSWETTER, E.; MAGGIO, M.; RAYNAUD-SIMON, A.; SIEBER, C.; SOBOTKA, L.; e outros. **Diretriz prática do ESPEN: Nutrição clínica e hidratação em geriatria.** Clin. Nutr. 2022, 41, 958–989.