UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes

Síndrome de Bartter:
Uma série de casos e revisão da literatura

RIO DE JANEIRO
2024

Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes

Síndrome de Bartter: Uma série de casos e revisão da literatura

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Perez Gomes

RIO DE JANEIRO
2024

Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes

Síndrome de Bartter: Uma série de casos e revisão da literatura

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 08 de julho de 2024

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Arthur Fernandes Cortez
Clínica Médica e Nutrologia, UNIRIO

_____

Prof. Lygia Maria Soares Fernandes Vieira
Nefrologia, UNIRIO

_____

Prof. Dr. Caroline Azevedo Martins
Nefrologia, UNIRIO

Este trabalho é dedicado à minha avó Maria da Penha Ferreira Valente, que nos deixou após lutar bravamente contra o Câncer. Obrigado por ser meu exemplo de Determinação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente aos meus pais, Carla e Marco, que nunca mediram esforços para garantir minha educação e conforto, muitas vezes priorizando-me em detrimento de seu próprio bem-estar. Carla, que é meu exemplo na medicina, com seu imenso senso de dever e responsabilidade para com os outros. Marco, que apesar de não ser da área da saúde, me ensinou a verdadeira empatia. Estendo meu agradecimento aos meus irmãos, que estiveram sempre ao meu lado.

Agradeço também aos meus familiares, especialmente a “Tico” e Débora, que estiveram presentes em grande parte da minha formação, sempre oferecendo muito carinho e atenção. Gostaria de agradecer ao meu avô José, por ser uma constante rede de apoio em minha vida, e à minha avó Maria da Penha, que sempre acreditou em meus sonhos e me mostrou o que é a verdadeira coragem e determinação para ser o melhor, independentemente do caminho que escolhesse.

Com todo o meu coração, agradeço à minha namorada Livia, a pessoa com quem compartilho os mesmos sonhos e que tem sido, nos últimos três anos, um apoio fundamental. Sem você, eu não estaria aqui hoje. Obrigado por todos os momentos de risadas, conversas e carinho incondicional.

Aos meus amigos, expresso minha profunda gratidão por terem sido parte essencial da minha jornada. Em especial, agradeço a Matheus e Bruno, meus amigos mais antigos, que, apesar da distância, sempre estiveram presentes. Agradeço também aos novos amigos que conheci nos últimos cinco anos; criamos muitas histórias que levarei para sempre com muito carinho.

Sou imensamente grato à equipe da Clínica Médica, por tudo que aprendi com uma equipe tão competente, que me fez desenvolver um profundo amor e admiração pela Medicina. Em especial, gostaria de mencionar os professores Júlio, que a cada conversa me ensina como ser um médico e um ser humano melhor, e Arthur, definitivamente um grande mentor na medicina e um exemplo a ser seguido.

Gostaria de expressar minha gratidão à professora Cibele, que me guiou na monitoria de semiologia e desempenhou um papel essencial no aperfeiçoamento do meu exame clínico. Sua dedicação e interesse constante por seus alunos foram inspiradores. Agradeço também à professora Márcia Helena, que me acolheu na área de endocrinologia e me orientou no meu primeiro projeto científico. Sou profundamente grato por todas as lições aprendidas no ambulatório de endocrinologia.

Finalmente, agradeço ao professor Carlos Perez, meu mentor, que sabiamente me guiou durante os últimos anos e me orientou pacientemente na execução deste projeto, ensinando-me a importância e o dever médico nas pesquisas clínicas.

"Pense em seus muitos anos de procrastinação; como os deuses repetidamente concederam a você mais períodos de graça, dos quais você não aproveitou. Agora é hora de perceber a natureza do universo a que você pertence, e desse Poder de controle de quem você é descendente; e para entender que seu tempo tem um limite definido. Use-o, então, para avançar sua iluminação; ou ele irá embora e nunca mais estará em seu poder novamente."
- Marco Aurélio, *Meditações*

RESUMO

A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia renal hereditária rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por variantes genéticas com perda de função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. As manifestações clínicas em consequência do aumento da natriurese, hipopotassemia e alcalose metabólica geralmente ocorrem desde a infância, porém poucos estudos descrevem o acompanhamento destes pacientes na fase adulta. Este estudo teve como objetivo descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas em uma série de casos de pacientes adultos com SB. Incluímos pacientes >18 anos diagnosticados com SB desde a infância em tratamento ambulatorial nefrológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Analisamos dados epidemiológicos, clínicos, exames laboratoriais séricos (TFGe por CKD-EPI, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO_3, 25OHvitD) e urinários (densidade e relação proteína/creatinina - UPC), além de esquema terapêutico. A partir dos critérios estabelecidos, selecionamos 6 pacientes com diagnóstico de SB, (66% homens, 25,2±10,0 anos, 100% não-brancos, IMC 22,0±3,6Kg/m^2, 16% nível de escolaridade superior, TFGe 107±39ml/min/1,73m^2). As principais manifestações clínicas foram: hipotensão arterial 100%, poliuria 66%, distúrbios de crescimento e cognitivo 50%, alterações neuromusculares 33%, nefrocalcinose medular 33%, surdez e história de polidrâmnio 16%. Em relação às alterações laboratoriais, todos os pacientes apresentavam alcalose metabólica (HCO_3 36,1±2,8mmol/L), hipopotassemia (3.1±0.5mmol/L), hipocloremia (93,7±2,2mmol/L). 33% apresentavam hipomagnesemia e curiosamente observamos 66% com hipofosfatemia (3.3±0.4mg/dL), além de discreta hipovitaminose D (25OHvitD 26±12.5ng/mL). A densidade urinária foi baixa (1,007±0,004), e apenas 01 paciente teve TFGe<60ml/min/1,73m2 e UPC>0,2. Todos os pacientes estavam em reposição de KCl e sais de Mg, 66% com diuréticos poupadores de K e 66% com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Em suma, nossos pacientes com SB apresentavam alcalose metabólica, hipopotassemia leve e diminuição da capacidade de concentração urinária. A maioria estava em uso de AINEs, com TFG preservada. Destacamos hipofosfatemia, pouco usual em SB, possivelmente relacionada à hipovitaminose D. Apesar da limitação do diagnóstico genotípico da SB pelo SUS no Brasil, o manuseio clínico destes pacientes baseado no fenótipo demonstrou bom prognóstico em termos de função renal na fase adulta.

Palavras-chave: Síndrome de Bartter; Túbulos renais; Alcalose; Hipopotassemia

ABSTRACT

Bartter syndrome (BS) is a rare autosomal recessive hereditary renal tubulopathy characterized by genetic variants with loss of function of transport proteins in the epithelial cells of the thick ascending limb of Henle`s loop. Clinical manifestations as a result of increased natriuresis, hypopotassemia and metabolic alkalosis usually occur from childhood, but few studies describe the follow-up of these patients in adulthood. The aim of this study was to describe the epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic characteristics of a case series of adult patients with BS. We included patients >18 years old who had been diagnosed with BS since childhood and were undergoing nephrological outpatient treatment through the Sistema Único de Saúde (SUS). We analyzed epidemiological and clinical data, serum laboratory tests (GFR by CKD-EPI, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO_3, 25OHvitD) and urinary tests (specific gravity and protein/creatinine ratio - PCR), as well as the therapeutic regimen. Based on the established criteria, we selected 6 patients with a diagnosis of BS (66% men, 25.2±10.0 years old, 100% non-white, BMI 22.0±3.6Kg/m^2, 16% higher education level, GFR 107±39ml/min/1.73m^2). The main clinical manifestations were: arterial hypotension 100%, polyuria 66%, growth and cognitive disorders 50%, neuromuscular alterations 33%, medullary nephrocalcinosis 33%, deafness and a history of polyhydramnios 16%. Regarding to laboratory changes, all the patients had metabolic alkalosis (HCO_3 36.1±2.8mmol/L), hypokalemia (3.1±0.5mmol/L), hypochloremia (93.7±2.2mmol/L). 33% had hypomagnesemia and curiously we observed 66% with hypophosphatemia (3.3±0.4mg/dL), as well a slight hypovitaminosis D (25OHvitD 26±12.5ng/mL). Urine specific gravity was low (1.007±0.004), and only 01 patient had GFR<60ml/min/1.73m^2 and PCR>0.2. All the patients were on KCl and Mg salt replacement, 66% on K-sparing diuretics and 66% on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In summary, our patients with BS had metabolic alkalosis, mild hypopotassemia and decreased urinary concentrating capacity. Most were taking NSAIDs, with preserved GFR. We highlight the hypophosphatemia, uncommon in BS, possibly related to hypovitaminosis D. Despite the limited genotypic diagnosis of BS by SUS in Brazil, the clinical management of these patients based on the phenotype showed a good prognosis in terms of renal function in adulthood.

Keywords: Bartter Syndrome; Kidney tubules, Alkalosis, Hypokalemia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Principais canais iônicos visualizados no TDR..... 21
Figura 2 – Principais transportadores alvos de mutações na SB e seus subtipos....27
Figura 3 – Mecanismos Fisiopatológicos na SB e suas consequências clínicas.....28

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Exemplos de doenças renais genéticas.....17
Tabela 02 - Dados Epidemiológicos.....43
Tabela 03 - Dados Clínicos.....44
Tabela 04 - Dados Laboratoriais.....45
Tabela 05 - Esquema terapêutico.....46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH – Hormônio Antidiurético

ADPKD – Doença Renal Policística Autossômica Dominante;

AD – Autossômico Dominante;

AH – Alça de Henle;

AINEs – Anti-inflamatórios não esteiroides;

AR – Autossômico Recessivo;

CASR – Receptor extracelular sensível ao cálcio;

CAKUT – Anormalidades Congênitas do Rim e Trato urinário;

CLCNKA – Transportador basolateral CLC-Ka;

CLCNKB – Transportador basolateral CLC-Kb;

ClCr – Clearance de Creatinina;

COX – Ciclooxigenases;

CST – Complexo de Esclerose Tuberosa;

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epimiology Collaboration (usada no método de estimativa da taxa de filtração glomerular – GFR);

ESKD – Doença renal em estágio terminal;

DC – Ducto coletor;

DRC – Doença Renal Crônica;

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico;

GESF – Glomeruloesclerose Segmentar e Focal;

GFR – Taxa de Filtração Glomerular;

NKCC2 – Contransportador Na-K-Cl;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

PGs – Prostaglandinas;

RAAS – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona;

SB – Síndrome de Bartter;

SNRS – Síndrome Nefrótica resistente a Esteroides;

SUS – Sistema Único de Saúde;

TCD – Túbulo contorcido distal;

TCP – Túbulo contorcido proximal;

TDR – Túbulo distal reto;

USG – Ultrassonografia.

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO**.....14
2. **REVISÃO DA LITERATURA**.....15
2.1 **DOENÇAS RARAS**.....15
2.2 **FISIOLOGIA RENAL**.....18
2.3 **TUBULOPATIAS**.....22
2.4 **SÍNDROME DE BARTTER**.....24
2.4.1 **Generalidades e epidemiologia**.....24
2.4.2 **Etiologia**.....25
2.4.3 **Fisiopatologia**.....27
2.4.4 **Manifestações clínico-laboratoriais**.....28
2.4.5 **Diagnóstico**.....29
2.4.6 **Tratamento**.....31
3. **OBJETIVOS**.....33
3.1 **OBJETIVOS GERAIS**.....33
3.2 **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**.....33
4. **METODOLOGIAS**.....34
5. **RESULTADOS**.....36
5.1 **RELATOS DE CASO**.....36
5.1.1 **Caso 1**.....36
5.1.2 **Caso 2**.....37
5.1.3 **Caso 3**.....38
5.1.4 **Caso 4**.....39
5.1.5 **Caso 5**.....40
5.1.6 **Caso 6**.....41
5.2 **ANÁLISE DESCRITIVA**.....43
5.2.1 **Dados epidemiológicos**.....43
5.2.2 **Dados clínicos**.....44
5.2.3 **Dados laboratoriais**.....45
5.2.4 **Dados do esquema terapêutico**.....46
6. **DISCUSSÃO**.....47
7. **CONCLUSÃO**.....55
8. **LIMITAÇÃO DO ESTUDO**.....56

9. **REFERÊNCIAS**.....57
10. **ANEXO I**.....62
11. **ANEXO II**.....66
12. **ANEXO III**.....68

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Bartter (SB) é uma desordem genética tubular renal rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por variantes genéticas com perda de função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. Como consequência será observada uma excreção excessiva de íons sódio (Na^+), Potássio (K^+), e Cloreto (Cl^-).[1,2] Essa depleção de íons será responsável pelas manifestações clínicas observadas nessa tubulopatia, das quais é possível destacar alcalose metabólica hipocalêmica e níveis elevados de prostaglandinas (PGs) no sangue e na urina. Os graves distúrbios eletrolíticos comumente já ocorrem desde o nascimento, ou ainda nos primeiros anos de vida, por isso o diagnóstico, em muitos casos, é feito ainda na infância.[3,4]

No que tange à epidemiologia, não se sabe com precisão a prevalência e a incidência dessa tubulopatia, porém, a partir de um relatório obtido pelo estudo do Framingham Heart, observou-se uma prevalência de 1 para 1.000.000 nascidos vivos. Vale ressaltar que essa patologia afeta igualmente ambos os sexos, parecendo não haver uma predileção quanto à raça e manifesta-se, ocasionalmente, como uma desordem familiar autossômica recessiva.[1]

A SB pode ser classificada quanto a sua apresentação clínica em antenatal/neonatal ou clássica. Além disso, é possível diferenciá-la de acordo com o gene acometido pela alteração molecular em 6 subtipos.[5] Em relação ao diagnóstico, pode ser realizado de forma clínica, em associação às alterações séricas e urinárias. No entanto, devido à considerável variabilidade fenotípica, o diagnóstico definitivo é realizado apenas por meio do perfil genético.[6] No que tange ao manejo, essa condição exige um acompanhamento multidisciplinar enquanto sua abordagem terapêutica baseia-se na reposição eletrolítica em associação ao uso de fármacos que visam reduzir as perdas excessivas tubulares.[1,2]

Este estudo destina-se a relatar uma série de casos de pacientes adultos portadores de SB acompanhados em ambulatório de Nefrologia pelo SUS no estado do Rio de Janeiro, descrevendo aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Estas características de assistência em vida real serão correlacionadas com dados da literatura.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS RARAS

Para que seja possível compreender os desafios inerentes ao manejo da SB, é necessário compreender conceitos básicos. As desordens congênitas são definidas, segundo a organização mundial de saúde (OMS), como qualquer condição patológica potencial, que surja previamente ao nascimento e que seja evidente ao nascimento ou manifeste-se tardiamente durante a vida.[7,8] As patologias congênitas podem estar associadas à exposição materna a fatores de risco ou à distúrbios endógenos, podendo ser chamadas de alterações constitucionais, sendo basicamente atreladas às desordens cromossômicas.[7–9]

Atualmente, essas alterações congênitas ainda carecem de espaço para discussão, sendo, em muitos casos, patologias negligenciadas. Foram observadas diversas tentativas de padronizar definições e prevalências de tais doenças, o que seria uma forma de garantir a criação de um banco de dados unificado e permitiria uma avaliação efetiva dessas condições.[9,10]

As doenças raras, de forma coloquial também conhecidas como “órfãs” ou “negligenciadas”, são definidas atualmente como patologias que apresentam uma prevalência inferior a 1:200.000 habitantes segundo os EUA.[7,11]Pela OMS, definidas quando acometem um número menor de 65 em 100.000 indivíduos. Atualmente existe o relato de aproximadamente 7000 a 8000 doenças que podem ser incluídas nesta classificação. Ainda tendo em vista a epidemiologia das doenças raras, sabe-se que aproximadamente 80% estão vinculadas a uma alteração genética, podendo apresentar uma grande variabilidade fenotípica por conta da heterogeneidade na expressão gênica.[7,12]

As principais adversidades vinculadas a tais condições são: a gravidade associada à patologia e os desafios relacionados ao manejo desses casos.[8] Em relação à gravidade, é possível destacar a cronicidade, progressão dos acometimentos sistêmicos e a elevada morbimortalidade. Em relação ao manejo, percebe-se que a reduzida prevalência ocasiona o prejuízo do acompanhamento clínico e terapêutico dessa população, sendo o atraso no diagnóstico um dos principais fatores que contribuem com a morbidade.[8,11] No entanto, nos últimos anos, foi possível observar uma maior atenção a essas patologias, que se deve

principalmente aos avanços relativos nos conhecimentos acerca de genética, biologia molecular e bioquímica envolvidos nas doenças raras. Nesse grupo, podem ser visualizadas patologias que se correlacionam com variantes genéticas cromossômicas e/ou de DNA, e que podem sofrer a influência de fatores ambientais.[7–11]

No tocante à Nefrologia, é possível observar que atualmente existem aproximadamente 150 patologias que podem ser classificadas como “doenças raras”, a maioria associando-se a distúrbios hereditários.[13] Sabe-se que, em tais casos, existe uma importante dificuldade associada ao atraso no diagnóstico e no manejo dessas patologias, principalmente as que estão relacionadas a complicações de diversos sistemas.[14] Tal fato demonstra a escassez de informações clínicas acerca das doenças raras, as quais podem promover, em muitos casos, comprometimentos físicos e mentais associando-se a um pior prognóstico. Tais condições podem ser classificadas de acordo com seus achados diagnósticos como distúrbios do crescimento e estatura; glomerulopatias; tubulopatias e doenças metabólicas.[13] Na **(tabela 01)** foram exemplificadas doenças raras associadas ao sistema renal.

Ainda existem importantes desafios relacionados às doenças raras na nefrologia: reconhecimento de novas vias fisiopatológicas, inexistência de ampla disponibilidade de testes genéticos para a maioria das patologias hereditárias, e heterogeneidade na apresentação fenotípica em muitos distúrbios, principalmente os tubulares.[15] No entanto, é possível observar que avanços no conhecimento da fisiopatologia de tais condições, associado ao progressivo aumento na disponibilidade de testes moleculares e a implementação de novas terapias proporciona o avanço na qualidade do manejo das doenças raras da Nefrologia.[13–15]

Doenças	Herança	Principais achados clínicos
Anormalidades de crescimento e estruturais		
CAKUT	AD	Agenesia/displasia renal, refluxo vesicoureteral, válvula uretral posterior
ADPKD	AD	Rim policístico, fígado, vesícula e cisto pancreático, aneurisma cerebral, ESKD
Bardet-Biedl	AR	Distrofia retiniana, obesidade, retardo mental, defeitos nos membros, anormalidades renais, ESKD
CTS	AD	Angiomiolipomas renais, angiomas retinais, fibromas ungueais, convulsões, ESKD, etc.
Doenças glomerulares		
GESF	AD	SRNS de início tardio, ESKD
	AR	SRNS de início precoce, ESKD
Síndrome de Alport	Ligado ao X	Hematúria familiar, surdez neurossensorial, ESKD
	AR	
Doenças tubulares		
Síndrome de Bartter	AR	Alcalose hipocalêmica, hipercalciúria, poliúria, retardo de crescimento
Síndrome de Gitelman	AR	Alcalose hipocalêmica, hipocalciúria, hipomagnesemia
Cistinúria	AR	Cálculos de cistina, ESKD
Doenças metabólicas		
Cistinose nefropática	AR	Síndrome de Fanconi, fotofobia, hipotireoidismo, ESKD
Doença de Fabry	Ligado ao X	Angioqueratomas, proteinúria, AVC, infarto do miocárdio, ESKD
Oxalúria primária	AR	Cálculos renais e vesicais, ESKD

Tabela 01 – Exemplos de doenças renais genéticas, agrupadas de acordo com os principais achados clínicos. ADPKD: Doença renal policística autossômica dominante; AD: autossômica dominante; AR: Autossômica recessiva; CAKUT: Anormalidades congênitas do rim e trato urinário; ESKD: Doença renal em estágio terminal; GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal; SNRS: Síndrome nefrótica resistente a esteroides; CST: Complexo de esclerose tuberosa. Adaptado de Cunha et al. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2020;42(2):219-230.

2.2 FISIOLOGIA RENAL

Para que seja possível compreender as consequências fisiopatológicas da SB, é necessário primeiro discutir os papéis dos diferentes segmentos da subunidade renal responsável por esse equilíbrio tão essencial, o Néfron, sendo que cada rim possui aproximadamente 1 milhão de Néfrons.[16]

A unidade funcional renal é constituída por duas regiões principais: glomérulo e túbulos renais. O glomérulo garante o processo de ultrafiltração do plasma, sendo formado por um enovelado de capilares os quais são envoltos pela cápsula de Bowman. A estrutura de filtração renal é composta por três regiões: inicialmente é possível visualizar um endotélio fenestrado responsável por permitir a filtração; na sequência a camada basal glomerular, formada a partir de um complexo de proteínas extracelulares (colágeno tipo IV; Fibronectinas; proteoglicanos); e por fim, a região mais externa é composta por células epiteliais viscerais especializadas com processos podocitários que garantem a formação das fendas de filtração e consequentemente constitui-se uma importante barreira mecânico-elétrica aos solutos circulantes. O conjunto de tais componentes, permite a formação do ultrafiltrado renal a partir do plasma.[16]

Em média o Rim de um indivíduo adulto filtra diariamente 180 L de líquido ultrafiltrado e 20-25 mols de sódio, sendo mais de 95% destes reabsorvidos para a circulação por meio de uma série de proteínas transportadoras ao longo do néfron. A principal proteína responsável por garantir esse gradiente é a Na^{+}-K+-ATPase, um transportador ativo primário localizado na membrana basolateral das células epiteliais. Este contra-transporte de 3 mol sódio do intracelular para o espaço intersticial para cada 2 mol potássio do espaço intersticial para o intracelular é essencial para estabelecer um gradiente eletroquímico no lúmen tubular, responsável por facilitar a reabsorção do sódio e demais solutos acoplados ao sódio por transportadores ativos secundários.[16,17]

O processo de ultrafiltração desempenhado pelos glomérulos renais não é suficiente para permitir o balanço hidroeletrolítico e metabólico do meio extracelular dos mamíferos. Para tal é necessário compreender a função dos túbulos renais, que são responsáveis pela regulação fina eletrolítica atuando na reabsorção e secreção de íons e moléculas.[14,15] Portanto, os túbulos renais são responsáveis por garantir o equilíbrio de fluídos, de eletrólitos e do estado ácido-base do meio interno.

Estruturalmente, é possível dividir os túbulos renais em: Túbulo Contorcido Proximal (TCP), partes fina descendente e fina ascendente da Alça de Henle (AH), parte grossa ascendente da AH ou Túbulo Distal Reto (TDR), Túbulo Contorcido Distal (TCD) e finalmente o Ducto Coletor (DC).[18] O fluxo de solutos e água, tanto para reabsorção, quanto para secreção, pode ocorrer por via transcelular (através de transportadores ou canais proteicos) ou por via paracelular. Ademais, sabe-se que os Diferentes mecanismos de transporte de íons são necessários para o desenvolvimento de gradientes transepiteliais que permitem a reabsorção de diferentes solutos.[16,18]

O TCP consiste no principal sítio de reabsorção de solutos de forma isosmótica, garantindo a reabsorção de solutos da luz tubular para as células epiteliais principalmente por meio de transportadores acoplados ao Na^+.[18] O TCP é responsável por garantir a maior parte da reabsorção da quase totalidade de eletrólitos (exceto o magnésio), além de promover a reabsorção de macromoléculas como a glicose e aminoácidos.[17,18] O TCP também desempenha papel central na regulação do metabolismo osteomineral, tendo em vista que nesse segmento ocorre a conversão de 25-OH-vitamina D em sua forma ativa 1,25-OH-vitamina D, hormônio essencial na manutenção de cálcio e fósforo séricos. O fósforo tem sua reabsorção quase total no TCP sendo mediada por transportadores acoplados ao sódio, como SLC34A1 e SLC34A3, modulados a partir da influência do paratormônio, FGF-23, da ingestão diária de fósforo e vitamina D, entre outros fatores. [17,19] Além disso, o TCP ainda é responsável por promover gliconeogênese em nível renal.

Em relação à manutenção do equilíbrio ácido-base, sabe-se que o hábito alimentar no qual a população ocidental está inserida, consiste na ingestão de uma quantidade considerável de proteínas, consequentemente existe uma produção média de 50-100 mEq de prótons (H^+) por dia.[19] A presença de tampões fisiológicos, tal qual o bicarbonato (HCO_3) sérico, impede uma rápida acidificação do pH sanguíneo a qual seria deletéria para as funções orgânicas. Mais de 80% da carga de bicarbonato filtrada será reabsorvida no TCP.[19] O contra-transportador NHE_3, expresso na membrana apical, secreta H^+ que vai combinar-se ao HCO_3, resultando na síntese de ácido carbônico (H_2CO_3), o qual, a partir da ação da anidrase carbônica presente na membrana luminal das células tubulares, irá converter o ácido em CO_2 e H_2O.[18] Na sequência, ocorre o influxo de CO_2 por difusão, ou por meio de um transporte mediado através da aquaporina-1, e tal processo culmina em uma nova produção de ácido

carbônico intracelular, que sofrerá ação da anidrase carbônica intracelular, produzindo por sua vez HCO_3 e H^+. O HCO_3 será transferido ao interstício por meio da ação do transportador NBC-1 na membrana basolateral, e o próton será secretado para o lúmen tubular a partir do NHE_3 e H^+-ATPase. Cabe ressaltar que o TCP também metaboliza a glutamina e produz amônia para excreção urinária através de um complexo sistema de recirculação de amônia e amônio pelos túbulos renais.[17–19]

A AH tem papel central na fisiologia tubular renal, principalmente no mecanismo de concentração urinária (sistema de contracorrente) e da homeostase de todos os eletrólitos.[20] A expressão de aquaporina-1 é um marcador dos ramos descendentes finos, permeáveis a água e impermeáveis a solutos; já os ramos finos ascendentes e o TDR são impermeáveis à água e permeáveis aos solutos.[18,20] No final do TDR, ocorre a aproximação das células tubulares ao polo vascular glomerular na região da arteríola aferente, constituindo a Macula Densa, estrutura responsável pelo *feedback* tubuloglomerular.[20]

O TDR garante o transporte de sódio e cloro pelo cotransportador Na^+-K^+-2Cl, o NKCC2 sensível ao diurético furosemida, sendo codificado pelo gene SLC12A1 e localizado estruturalmente na membrana luminal ou apical desse segmento tubular.[21,22] Este transportador ativo secundário aproveita o gradiente eletroquímico gerado pela bomba Na+,K+-ATPase na membrana basal. Em relação ao Cl^-, observa-se que seu transporte ocorre por canais cloro específicos na membrana basolateral denominados CLC-Ka e CLC-Kb, codificados respectivamente pelos genes CLCNKA e CLCNKB.[23] Vale ressaltar que tais canais específicos para o Cloro dependem da ação da subunidade β da proteína acessória Barttin.[4,18,20,21] Em relação ao transporte de potássio existe recirculação deste íon, fundamental para garantir o substrato do cotransportador NKCC2, através do canal iônico ROMK localizado na membrana apical e codificado pelo gene KCNJ1.[18,20,24]

Neste processo relacionado à reabsorção de sódio, cloro e recirculação de potássio, é gerado um potencial transepitelial positivo na luz do TDR favorecendo a reabsorção passiva paracelular e cálcio e magnésio através das proteínas Claudina (16 e 19), presentes nas junções dessas células tubulares.[18,25] Ainda, na membrana basal do TDR, é expresso o receptor extracelular sensível ao cálcio (CaSR). Esse receptor permite a regulação da reabsorção renal de cálcio em resposta a concentrações plasmáticas elevadas deste íon.[20] A ativação desse receptor resulta na inibição do NKCC2 e do canal luminal de K^+, havendo inibição da reabsorção

paracelular de Ca^{2+}, Mg^{2+} e K^{+}.[18,20,21] Os distúrbios que acometem os diferentes processos associados à regulação dos transportadores no TDR serão responsáveis pela diferenciação entre os subtipos da Síndrome de Bartter.[4] **A figura 1** resume os principais transportadores vistos nesse segmento tubular.

Figura 1 – Modelo esquemático das vias de transporte de Na^{+}, Cl^{-} e K^{+} na AH e TCD.

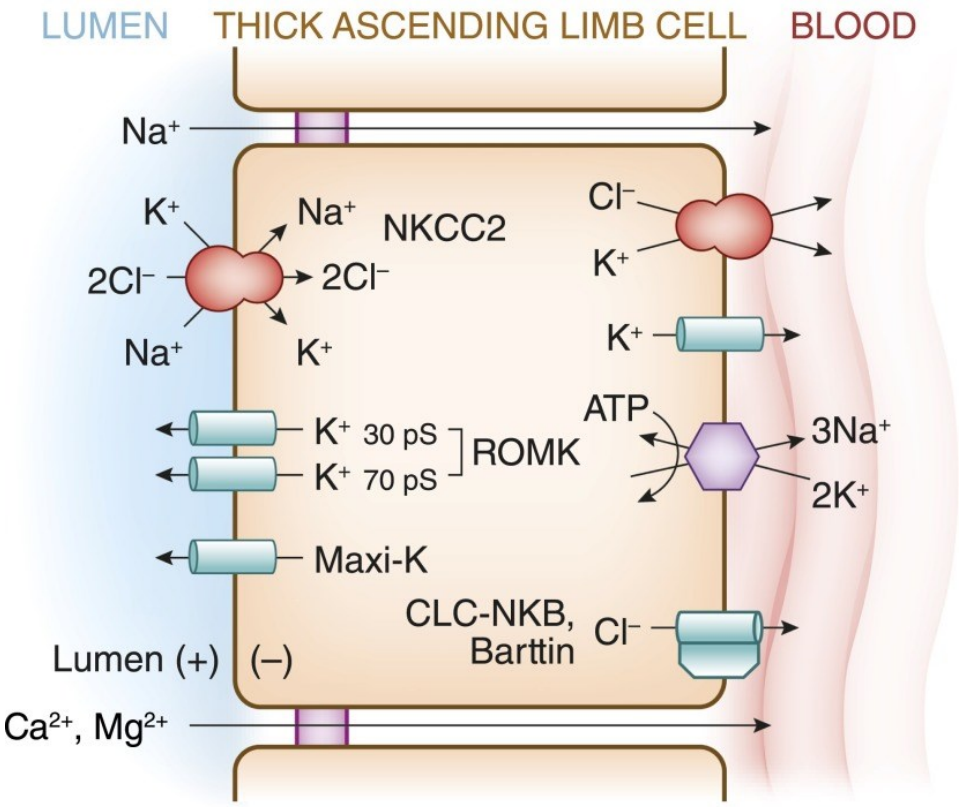


Figura 1 – Principais transportadores tubulares no TDR, adaptado de Mout et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 7; 9(11): 1974–1986.

O TCD é um curto segmento tubular iniciando imediatamente após a Macula Densa e representa também importante papel na reabsorção de sódio, cloro e dos cátions bivalentes via transcelular.[25] Na membrana luminal deste segmento do néfron, haverá o cotransporte de sódio e cloro através do transportador NCC sensível ao diurético tiazídico e codificado pelo gene SLC12A3. Mutações que cursem com perda de função no NCC são responsáveis por causar síndrome de Gitelman, uma tubulopatia perdedora de sal autossômica recessiva.[18,25] Já a saída de Cl^{-} para o interstício vai se dar a partir dos canais específicos de cloro, CLC-Kb presentes na membrana basolateral, sendo esse transporte essencial para a formação de um gradiente para estimular o influxo de Na+. Na membrana basolateral, ainda é expresso

o cotransportador potássio-cloreto (KCC4), responsável por mediar o efluxo de K e Cl. Por fim, o Mg é reabsorvido no TCD através dos canais TRPM6, e o Ca absorvido a partir dos canais TRPV5, ambos expressos na membrana apical.[18,25]

O último segmento tubular é o Ducto Coletor, caracterizado por apresentar uma importante heterogeneidade celular. O ducto coletor será representado por dois importantes grupamentos celulares: as células principais e as células intercalares (tipo A ou B).[26] Nas células principais, ocorre reabsorção de sódio pelo canal epitelial ENaC, presente na membrana luminal e sensível ao diurético amilorida. O transporte transcelular de sódio favorece a secreção de cátions (H ou K) para a luz tubular.

Nestas células principais, também são expressos canais ROMK.[18,26] Também é observado nestas células a ação do hormônio antidiurético (ADH) a partir de seu receptor AVP-2, inserindo aquaporinas e permitindo a reabsorção da água para o interstício medular hipertônico, concentrando assim a urina final.[20,26] As células intercalares tipo A promovem acidificação da urina em situações fisiológicas e na acidose sistêmica devido à secreção do Íon H+, a qual decorre da atividade da H^+-ATPase encontrada na membrana com concomitante reabsorção de HCO3 na membrana basolateral pelo contra-transportador AE1.[27] O H^+ secretado no lúmen tubular irá combinar-se ao fosfato (formando acidez titulável) e à amônia, excretando próton de forma tamponada sem alterar ainda mais o já reduzido pH urinário. Já as células intercalares do tipo B promovem alcalinização da urina com inversão da expressão destes transportadores em situações de alcalose sistêmica.[26,27]

2.3 TUBULOPATIAS

O correto funcionamento tubular renal é responsável pelo equilíbrio metabólico essencial para a homeostase do meio interno corporal. As tubulopatias podem ser definidas como uma disfunção dos túbulos renais, responsáveis por uma disfunção na reabsorção ou secreção de solutos e consequentemente por um distúrbio nos equilíbrios volêmico, eletrolítico e metabólico. Sabe-se que tais condições podem ocorrer por condições hereditárias ou adquiridas.[28]

De modo específico, as tubulopatias hereditárias consistem em patologias graves com importante gravidade durante o período gestacional, levando ao óbito

fetal, neonatal e infantil. Podem ainda causar importante morbidade, tendo em vista graves distúrbios eletrolíticos e até mesmo sua evolução para doença renal terminal de forma precoce.[15,18] A apresentação clínica pode ser muito variada, culminando em retardo no diagnóstico e dificuldade no manejo clínico. Dentre os diferentes sintomas e sinais característicos das alterações tubulares, destacam-se: afecções na concentração urinária manifestando-se como poliúria e/ou polidipsia, distúrbios do crescimento, atraso no desenvolvimento, alterações neuromusculares e cardíacas, entre outras.[15,18,28]

A seguir, serão apresentados importantes distúrbios hereditários tubulares do néfron distal, que fazem parte do diagnóstico diferencial durante a investigação clínica de um provável caso de SB. [29]

As principais tubulopatias hereditárias no TDR são: Síndrome de Bartter, que consiste em alterações em diferentes transportadores, o que será responsável pela classificação nos subtipos I ao V, geralmente caracterizados por alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipercalciúria; Hipocalcemia autossômica dominante com hipercalciúria, que consiste em mutação com perda de função no transportador CaSR, estimulando maior excreção de cálcio com supressão de PTH; Hipomagnesemia familiar com hipercalciúria e nefrocalcinose, que consiste em mutações das proteínas claudinas promovendo alterações na permeabilidade paracelular ao Mg^{2+} e Ca^{2+} [15,18,28]

A principal tubulopatia hereditária no TCD é a Síndrome de Gitelman, que consiste em uma mutação com perda de função no transportador NCC, caracterizada por alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. Esta alteração tubular é um importante diagnóstico diferencial da SB, já que pode apresentar uma sobreposição à sua forma clássica (tipo III) com início do quadro na infância. As principais queixas serão distúrbios neuromusculares relacionados às alterações eletrolíticas.[28,30]

2.4 SÍNDROME DE BARTTER

2.4.1 Generalidades e epidemiologia

Em 1962, foi identificada e descrita por Frederic Bartter e cols. uma síndrome que se caracterizava por: hipopotassemia, alcalose metabólica com hiperaldosteronismo e uma hipertrofia do aparelho Justaglomerular. Tal condição diferenciava-se do hiperaldosteronismo típico, uma vez que se tratavam de pacientes mais jovens, com distúrbios no crescimento e pressão arterial normal.[31]

A síndrome de Bartter consiste em um grupo de tubulopatias renais de origem autossômica recessiva, caracterizadas por hipopotassemia, hipocloremia, hiponatremia, alcalose metabólica, níveis séricos aumentados de renina e aldosterona em pacientes com hipotensão arterial.[4,32] Essa patologia está associada a diferentes alterações moleculares com perda de função nas de proteínas transportadoras no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Como consequência, observa-se uma reabsorção defeituosa de sal, o que resulta em perda salina, hipocalemia, alcalose metabólica cloro resistente e hiperaldosteronismo com hiperreninemia [2,4,33]

Clinicamente, a SB pode ser definida como antenatal/neonatal, uma condição mais severa, manifestando-se com polidrâmnio, partos prematuros, hipercalciúria e importantes distúrbios hidroeletrolíticos. E SB clássica que ocorre durante a infância, caracterizada por hipopotassemia, poliúria, polidipsia, hipovolemia, distúrbios neuromusculares, retardo no desenvolvimento pondero-estrutural e Nefrocalcinose medular bilateral. [2,4,23,34]

Em relação à prevalência dessa doença rara, estima-se um acometimento em torno de 1 em cada 1.000.000 indivíduos.[1] Sendo que a maior parte dos casos é diagnosticada durante a infância.[2,4,13] Na sequência sabe-se que essa tubulopatia hereditária está associada a diversas mutações que vão promover distúrbios nos transportadores tubulares. A partir do gene que sofre a alteração, é possível compreender a proteína afetada e diferenciar as síndromes em seis principais subtipos da SB. Por fim, ainda será possível identificar quais serão as prováveis manifestações clínicas.[1,4,32]

2.4.2 Etiologia

Na SB tipo I observa-se uma síndrome antenatal/neonatal composta por uma heterogeneidade genética, tendo sido reportadas diversas mutações, incluindo inserções, deleções, *splicing*, entre outras.[3] Neste subtipo, devido a tais alterações genéticas, o cotransportador NKCC2 é comprometido, consequentemente os pacientes evoluem com: severa hipercalciúria que pode gerar nefrocalcinose e osteopenia; considerável depleção volêmica; aumento na síntese de prostaglandinas e distúrbios no crescimento. Essa condição pode manifestar sintomas desde a vida intrauterina ocasionando polidrâmnio, prematuridade e abortamentos.[4,21,34] Devido à gravidade desse subtipo, tem sido proposto o diagnóstico pré-natal, porém ainda existem estudos conflitantes acerca da análise do líquido amniótico.[2,35,36]

A SB tipo II, também caracterizada por uma síndrome antenatal/neonatal, é visto um distúrbio tubular fetal intrauterino, apresentando polidrâmnio; partos prematuros; uma importante perda salina resultando em depleção volêmica e distúrbios no crescimento.[3,4,35] No entanto, apesar de sua apresentação classicamente descrita, já foram observados na literatura diagnósticos tardios de SB tipo II.[24] Sabe-se que essa condição resulta de mutações do gene *KCNJ1* o qual codifica o canal tubular de potássio *ROMK*. Esse transportador em condições fisiológicas garante a recirculação de K mantendo suas concentrações no lúmen tubular o que permite um funcionamento adequado do transportador *NKCC2*.[20,37] Já com a perda de função dessa proteína, é possível observar o impacto na função do NKCC2, devido a essa íntima relação entre essas duas proteínas transportadoras, é possível observar a similaridade nas manifestações clínicas apresentadas pelos portadores desses dois subtipos de SB.[3,4,24]

SB tipo III, inicialmente considerada a SB clássica, apresenta importante variabilidade fenotípica em certos grupos de pacientes já estudados.[4,32,38,39] Identificada em pacientes que se apresentavam, na infância, com hipopotassemia, perda salina, poliúria, polidipsia e retardo no crescimento. Vale ressaltar, que a nefrocalcinose também pode ser encontrada em pacientes com esse subtipo, porém de forma menos frequente que na SB I e II.[2,3] A SB tipo III é causada por mutações no gene *CLCNKB*, consequentemente pode-se observar uma menor expressão do transportador na membrana ou uma redução na atividade do canal de cloro, com isso

é observada uma redução na reabsorção deste ânion na membrana basolateral da alça de Henle.[1,40]

A SB tipo IVa resulta de alterações moleculares no gene *BSND*, promovendo uma inserção ineficaz da proteína *Barttin* nos canais de cloro (CLC-Ka e CLC-Kb) na membrana basolateral presentes na alça de Henle e também sendo encontrados na *estria vascularis* no ouvido interno.[2–4,32] De modo similar aos outros tipos de SB, podem ser visualizadas complicações antenatais como polidrâmnio e partos prematuros, disfunções na concentração urinária. No entanto, de forma característica, é possível observar distúrbios auditivos devido a alterações na secreção de potássio na *estria vascularis* e no sistema vestibular promovendo uma disfunção desses órgãos sensoriais, o que torna a surdez neurossensorial uma apresentação clínica típica nesses casos.[1,3]

Por outro lado, a SB tipo IVb é causada por desordens moleculares nos genes CLCNKA e CLCNKB, responsáveis por codificar os dois tipos de canais de cloro.[2,41] Essa disgenesia promove o mal funcionamento dessas proteínas transportadoras, o que resulta em manifestações antenatais como polidrâmnio, hipopotassemia crônica associada a distúrbios na concentração urinária e, de forma similar ao tipo IVa, pode ser visto distúrbio sensorial na audição. Porém, nesses casos, ocorre disfunção dos canais de cloreto presentes no ouvido interno, o que culmina em surdez. [1,4]

A SB tipo IV (a ou b) pode manifestar fenótipos de maior severidade, caracterizando-se por retardo no crescimento, ausência de resposta ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais, queda progressiva da taxa de filtração glomerular com evolução precoce para Doença Renal Terminal.[2]

Por fim, a SB tipo V, também conhecida como forma antenatal transitória, é gerada por mutações no gene ligado ao X que codifica a MAGE-D2.[4,42] Essa proteína é encontrada na AH, no TCD e no líquido amniótico e desempenha um importante papel na reabsorção salina e na manutenção da homeostase do líquido amniótico. Nestes casos os pacientes serão acometidos com uma apresentação antenatal severa da SB, geralmente transitória.[3,4] Esse fenótipo caracteriza-se por uma resolução espontânea da poliúria, redução progressiva das concentrações de renina e aldosterona e uma queda dos níveis urinários de PGE_2. Acredita-se que essa alteração transitória esteja associada à concentração de oxigênio tissular.[2,4,34]

Na **figura 2**, é possível observar os diferentes transportadores renais tubulares acometidos e o respectivo subtipo associado.

Figura 2 – Principais alvos de mutação na SB e seus subtipos associados.

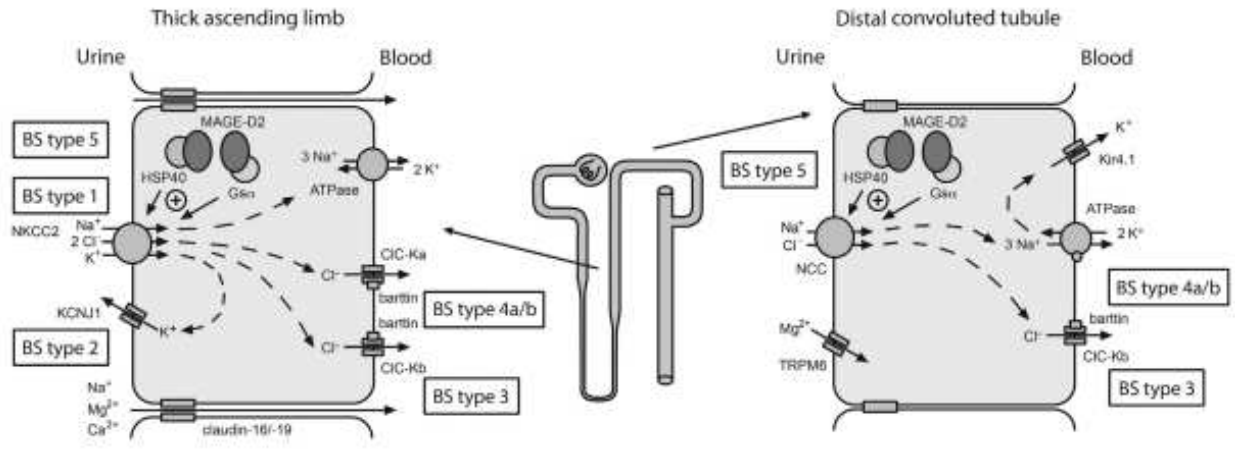


Figura 2 - Principais transportadores alvos de mutações na SB e seus subtipos associados, adaptada de Konrad et al. Kidney International (2021) 99, 324–335.

2.4.3 Fisiopatologia

O processo fisiopatológico geral DA SB é fruto de defeitos moleculares primários nas diferentes proteínas transportadoras no ramo ascendente espesso da Alça de Henle. Como consequência, observa-se um prejuízo na reabsorção de NaCl. Independente da alteração genética envolvida, na SB, haverá uma perda distal de sal e água.[1,6,43] Devido à perda volêmica, observa-se uma ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS), o que gera um hiperaldosteronismo secundário caracterizado por uma alcalose metabólica cloro resistente e hipocalemia.[2,33]

Além disso, ainda há uma alteração em nível da Macula Densa, a qual, em condições fisiológicas, é responsável por detectar alterações na concentração de cloreto nos quadros de hipovolemia. Nesta situação, ocorre uma ativação das ciclooxigenases (COX), principalmente o tipo COX-2, com intuito de aumentar a concentração de Prostaglandinas, em destaque a Prostaglandina E_2 (PGE_2).[44]

No fim dessa cascata, estimula-se a secreção de renina e produção de aldosterona, com o objetivo de restabelecer o volume intravascular normal e a perfusão glomerular.[1,4] Portanto, na SB ocorre um distúrbio no *feedback* tubuloglomerular devido às alterações moleculares que vão impedir a reabsorção de cloreto realizada pela Macula Densa. Como consequência, independente da condição volêmica dos portadores da síndrome, haverá um aumento na síntese de PGE2, o que

gera uma produção exacerbada de renina e aldosterona.[1,3,4,43] Tal processo foi denominado como “hiperplasia do aparato justaglomerular”. **A figura 3** resume os principais mecanismos fisiopatológicos desta tubulopatia e suas consequências clínicas.

Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos associados à SB.

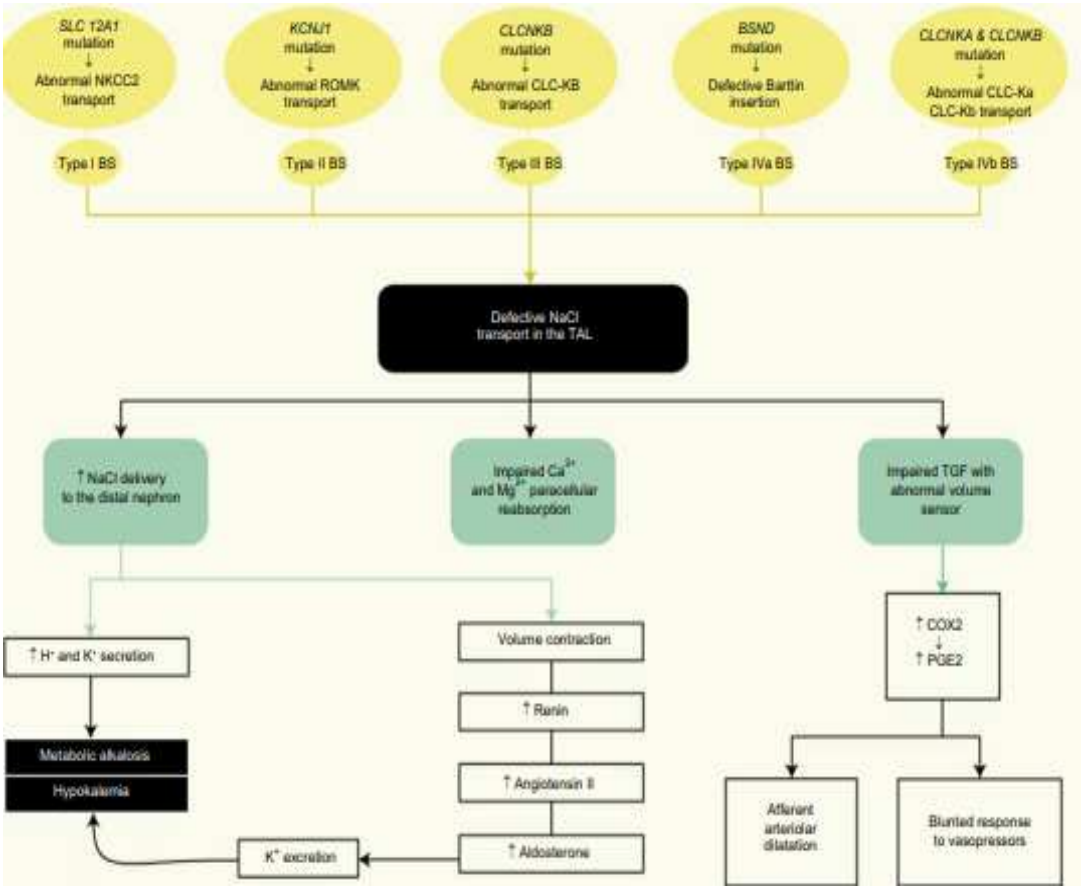


Figura 3 - Mecanismos fisiopatológicos e suas consequências clínicas, adaptado de Cunha et al. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018 Nov 9:11:291-301.

2.4.4 Manifestações clínico-laboratoriais

A defeituosa reabsorção salina na SB causa outras importantes alterações clínicas, destacando-se: a hipercalciúria devido a uma menor reabsorção de cálcio, o que leva a uma nefrocalcinose progressiva; alterações no gradiente osmótico da medula renal causando isostenúria com diminuição da capacidade de concentração urinária.[3,4,30] Na maioria dos casos, os pacientes com SB também podem cursar com Polidrâmnio e partos prematuros, devido à incapacidade de o rim fetal concentrar

adequadamente a excretas.[4] Essa complicação gestacional normalmente manifesta-se entre a vigésima e trigésima semanas gestacionais. SB IV e V podem apresentar polidrâmnio de forma mais precoce se comparados a SB I e II.[2–4,34]

De forma geral, o primeiro sintoma a se manifestar após o nascimento é a hipovolemia com hipotensão arterial, por conta da importante perda salina. Em muitos casos, observa-se poliúria, polidipsia, desidratação. Além de se observar uma alteração no gradiente osmótico medular o gera uma baixa osmolaridade urinária.[4,45]

Em relação aos distúrbios ácido-base e eletrolíticos em achados laboratoriais, é possível encontrar em pacientes com SB alcalose metabólica hipoclorêmica, hipopotassemia, hipomagnesemia e hipercalciúria que tende a evoluir com nefrocalcinose medular progressiva.[4,33,43,46] Ainda é possível observar alterações musculoesqueléticas e neurológicas associadas aos distúrbios eletrolíticos, destacando-se: fraqueza muscular generalizada, fadiga, irritabilidade neuromuscular e retardo no desenvolvimento pôndero-estatural.[1,18,30,45] Em relação a comprometimentos sensoriais e neurológicos, é possível destacar hipo/hipertonia, crises convulsivas e surdez, principalmente associada aos tipos IVa e IVb.[1,2,6] Por fim, questiona-se uma provável disfunção intelectual em certos casos de SB.[47]

2.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da SB deve ser iniciado com a coleta de uma história clínica completa abordando inclusive a história gestacional, identificação das manifestações clínicas, associados às alterações laboratoriais. Com isso, é possível realizar o diagnóstico de forma clínica. No entanto, para a confirmação da mutação associada, recomenda-se a testagem genética.[2,4,28,32]

No período pré-natal, após a caracterização de uma gestação com polidrâmnio, é possível suspeitar de SB.[35] No momento, as opções de confirmação diagnóstica consistem em: testagem genética fetal e análise bioquímica do líquido amniótico. Tais métodos, possuem riscos devido ao caráter invasivo e complicações associadas ao procedimento.[32,36]

Em relação à investigação clínica de pacientes durante a infância, ou até mesmo na vida adulta, é necessário iniciar a avaliação clínica a partir da coleta de uma história familiar de polidrâmnio ou partos prematuros. Na sequência, deve-se

avaliar a presença de manifestações clínicas como: Poliúria, polidipsia, episódios de desidratação, distúrbios do trato gastrointestinal como vômitos ou diarreias, alterações no desenvolvimento pôndero-estrutural, atraso puberal e distúrbios neuromusculares.[2,4] Ainda, de forma complementar, avaliam-se as alterações laboratoriais, destacando-se: eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio, magnésio), distúrbios no equilíbrio ácido-base, renina, aldosterona, função renal (ureia e creatinina) e as frações de excreção urinária de cloreto.[2,33]

O uso da ultrassonografia de rins e vias urinárias pode ser útil para identificação de litíase ou de Nefrocalcinose medular, o que pode auxiliar na investigação diagnóstica.[48] Por fim, caso seja realizada a biópsia renal, verifica-se a hiperplasia do aparelho Justaglomerular que, apesar de não ser um achado patognomônico da SB, contribui com a investigação desta patologia.[2,4]

A avaliação fenotípica dessa patologia é realizada por meio da investigação clínica de sinais e sintomas sugestivos em associação às alterações laboratoriais, presentes nesta patologia. No entanto, para que seja determinado um diagnóstico definitivo, é necessário realizar um painel genético, por meio do qual será possível especificar qual mutação está envolvida e qual transportador foi comprometido.[18,28,38]

Diante disso, devido à variabilidade de alterações moleculares que podem comprometer a função dos transportadores tubulares renais e as semelhanças entre as apresentações fenotípicas da SB com outras tubulopatias, é essencial a realização do painel genético desses pacientes. A partir de tais resultados, é possível garantir a confirmação diagnóstica, a exclusão de diagnósticos diferenciais e a adequação terapêutica atrelada ao aconselhamento genético.[4,6,18,32]

Entre os diagnósticos diferenciais, é necessário ressaltar que estes estão diretamente associados à idade dos pacientes e à apresentação clínico-laboratorial da patologia. Nos casos que se apresentam com polidrâmnio, deve-se investigar condições como malformações gastrointestinais e aneuploidias.[43] Em pacientes com perda salina e pH alcalino, devem ser considerados pseudohipoaldosteronismo tipo I e outras tubulopatias, como: síndrome de Gitelman, síndrome HELIX, hipomagnesemia autossômica dominante e intoxicação por diuréticos. Nos casos em que se observa apenas a alcalose hipocalêmica sem perda salina detectável, deve-se considerar a síndrome de Liddle e o hiperaldosteronismo primário.[2,38,43] Pacientes acometidos com nefrocalcinose medular bilateral também devem ser investigados para condições como acidose tubular renal distal, defeitos no túbulo proximal e

hipomagnesemia familiar. A diferenciação entre essas tubulopatias será feita através de investigação complementar, verificando parâmetros como pressão arterial, urinálise e fração de excreção de solutos em urina de 24 horas, entre outros. Em diversas tubulopatias hereditárias, o teste genético é imprescindível.[28]

2.4.6 Tratamento

Por fim, o manejo terapêutico da SB pode apresentar variações de acordo com o serviço, baseando-se principalmente na alterações patológicas da fisiologia renal e na experiência prévia do responsável pelo caso.[1,2,4] Classicamente, o tratamento da SB consiste em: suporte clínico para controle da volemia dos pacientes; reposição de eletrólitos, com intuito de corrigir os distúrbios eletrolíticos e ácido-base; na intervenção no eixo do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina(IECA), Bloqueadores do receptor de angiotensina(BRA) ou antagonistas da aldosterona; ainda é possível reduzir a concentração de prostaglandinas por meio do uso de inibidores das prostaglandinas, em destaque a indometacina. [49]

Sabe-se que os portadores dessa tubulopatia apresentam-se com uma considerável depleção de líquido extracelular, devido às perdas salinas que, por meio do gradiente osmótico, estimulam o aumento do volume excretado. Além disso, esses pacientes podem apresentar importante déficit no desenvolvimento pôndero-estrutural. Diante disso, ressalta-se a importância das terapias de suporte, o estímulo ao aumento da ingesta hídrica e aumento da ingesta calórica, principalmente em pacientes com diagnóstico na faixa pediátrica.[3,4]

Devido à importante perda de eletrólitos, é fundamental garantir correta terapia de reposição. Comumente, é realizada a suplementação de potássio em associação a diuréticos poupadores de potássio como: espironolactona ou amiloride para garantir a correção da hipopotassemia, sendo importante ressaltar que o uso de espironolactona tem como efeito adverso a ginecomastia.[2,4,49] Ressalta-se que o uso da amiloride aparenta ter melhores resultados no controle do distúrbio metabólico e no aumento do potássio sérico. Pacientes com SB, a despeito da terapia de reposição, tendem a apresentar níveis séricos inferiores de potássio, porém, com o correto tratamento, é observada relativa melhora, prevenindo as alterações em vias de condução cardíaca e as alterações neuromusculares.[4,45,49] Ainda em relação às

alterações observadas nos eletrólitos séricos, sabe-se que essa patologia também pode cursar com hipomagnesemia, o que também constitui um pilar terapêutico em termos de reposição diária.[2]

Ademais, drogas como IECA e o BRA podem ser utilizados na SB quando houver proteinúria, ou para auxiliar na correção de potássio. No entanto, é necessário atentar-se à dose deste grupo, devido ao risco de evoluírem com hipotensão e injúria renal aguda devido à hipovolemia.[4,49]

Finalmente, o uso crônico de AINEs baseia-se na inibição da PGE_2, processo que busca a intervenção na cascata fisiopatológica desta tubulopatia. Com isso, espera-se reduzir o volume urinário e garantir um controle mais adequado dos fluidos e dos eletrólitos. Porém, é importante ressaltar que o uso desses fármacos possui efeitos adversos como formação de úlceras pépticas e o possível efeito nefrotóxico.[2,4,49]

O presente trabalho teve como objetivo descrever uma série de casos de SB em pacientes adultos e discutir o perfil clínico-laboratorial e medidas de tratamento nesta população. Após a breve revisão destas tubulopatias, espera-se ressaltar a importante sobreposição fenotípica que pode ser observada em tais condições.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever uma série de casos de Síndrome de Bartter acompanhados em um serviço de Nefrologia do SUS para pacientes adultos no estado do Rio de Janeiro, com enfoque na apresentação clínica e no manejo de cada caso.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever os perfis epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e de tratamento dos diferentes casos;

Discutir a prática do manejo ambulatorial destes pacientes em vida real comparada à literatura internacional.

4. METODOLOGIA

Este é um estudo observacional e descritivo, do tipo série de casos, no qual descrevemos uma tubulopatia hereditária rara em pacientes do ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os pacientes selecionados para o estudo apresentavam o diagnóstico clínico para a Síndrome de Bartter, baseando-se no julgamento do nefrologista responsável pelo atendimento e/ou a partir de diagnósticos feitos anteriormente devido a uma história sugestiva em associação às alterações laboratoriais compatíveis com a síndrome. O estudo dos casos selecionados consistiu na extração e na análise retrospectivas de dados clínico-laboratoriais relevantes no prontuário médico, e na coleta de informações complementares durante entrevista com os pacientes em que foi possível o contato.

Inicialmente, conduzimos uma revisão da Literatura, onde adotamos as plataformas MEDLINE, SCIELO, Periódicos Capes e LILACS como base de dados. Utilizamos para busca uma associação de palavras-chave e descritores correspondentes, disponíveis no Tesauro descritores em ciências de saúde (DeCS/MeSH). A estratégia de busca adotada nas diferentes plataformas foi o vocabulário relacionado a “Bartter” OR “Bartter Syndrome” AND “Ambulatorial management” OR “Thick Ascending Limp” AND “Salt Wasting Tubulopathy” OR “hypocalemic metabolic alcalosis” AND “inherited disorder” OR “Sodium-Potassium-Chloride Symporters” AND “Tubulopathy”. Selecionamos estudos no intervalo de 2010 até janeiro de 2024, sendo considerados os idiomas português, inglês e espanhol.

O armazenamento e a eliminação de itens duplicados foram realizados por meio da ferramenta de organização de citações “Zotero”. Vale ressaltar que utilizamos referências cruzadas com intuito de complementar a compilação de fontes. Na sequência, realizamos a leitura na íntegra dos artigos com elaboração da revisão feita a partir da subjetividade da equipe de pesquisa, com intuito de elucidar as principais conclusões e destacar os desafios no manejo dessa tubulopatia perdedora de sal. Na sequência, a descrição da série de casos foi realizada mantendo a confidencialidade e a privacidade dos pacientes, excluindo-se quaisquer meios que possam identificar os participantes da pesquisa. O projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em pesquisa (CEP/HUGG) e aprovado (anexo I). A autorização do acesso aos dados referidos foi garantida por meio da assinatura dos participantes da

pesquisa no Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo II), em adição, para o acesso aos prontuários no serviço mencionado, foi obtida a autorização pelo chefe do serviço de nefrologia do HUCFF a partir de um termo de anuência. Os dados colhidos dos prontuários e durante os atendimentos no ambulatório de nefrologia adulto foram armazenados e analisados em planilhas eletrônicas. A partir desses dados foram organizadas tabelas com dados epidemiológicos; manifestações clínicas apresentadas por cada caso; os dados laboratoriais mais recentes disponíveis no prontuário; o esquema terapêutico adotado para cada caso.

5. RESULTADOS

5.1 – RELATO DE CASOS

Inicialmente apresentamos um resumo de cada caso, destacando as principais características da anamnese, exames clínicos na primeira e na última consultas ambulatoriais, respectivamente, além de dados laboratoriais e terapêuticos atuais:

5.1.1 - Caso 1

Resumo do caso: Paciente de 18 anos, sexo feminino, com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter desde os 4 anos. Função renal estável, Hipoacusia importante (desde 1 ano de idade). Não apresentava comprometimento cognitivo ou intelectual, porém existe relato de diminuição da capacidade mnemônica. História patológica pregressa de nefrocalcinose medular bilateral em 2019. Ausência de poliúria. História Fisiológica de parto cesáreo por sofrimento fetal agudo pré-termo (32 semanas) e polidramnia (feita amniocentese).

Exame físico na primeira consulta (aos 18 anos): Paciente em bom estado geral, lúcida e orientada no tempo espaço, cooperativa, porém com dificuldade de compreensão verbal pela hipoacusia hidratada. Não foram identificadas alterações em ausculta pulmonar, eupneica em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, não auscultados sopros, pressão arterial: 90 x 60 mmHg, frequência cardíaca: 76 bpm. Não foram identificadas mudanças em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, apresentando alcalose metabólica.

Exame físico na última consulta (aos 18 anos): Paciente em bom estado geral, normocorada e hidratada. Mantendo quadro neurológico, hipoacusia. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, pressão arterial: 100 x 65 mmHg, frequência cardíaca: 80 bpm. Não foram identificadas alterações nos hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, mantida alcalose metabólica.

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais estão descritos na Tabela 3.

Exames complementares: Ultrassonografia de adbômen total: Rins tópicos, dimensões e contornos normais. Rim D 79x54x41mm; Rim E 82x47x26mm, com discreta dilatação pielocaliciana bilateral não-obstrutiva.

Tratamento farmacológico atual: Slow K 02 cp 5x ao dia; Indometacina 50mg 1cp 1x ao dia; Espironolactona 50mg 1cp 1x ao dia; Pantoprazol 40mg 01cp 1x ao dia. A visão geral sobre tratamento está apresentada na **(Tabela 03).**

5.1.2 - Caso 2

Resumo do caso: Paciente Masculino, 22 anos, com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter Neonatal, porém não houve relato de Polidramnia ou parto prematuro. Inicialmente acompanhado pelo ambulatório de Litíase renal. Foi levantada a hipótese de déficit cognitivo, já que o paciente apresentava dificuldade na aprendizagem. Não foram identificadas outras características clínicas relativas à SB, e o paciente negou a presença de distúrbios auditivos. Função renal preservada, diurese satisfatória. Paciente não é portador de outras comorbidades. Em (21/06/21): Paciente relata o aparecimento de lesões não pruriginosas esbranquiçadas em região cervical, tórax e abdômen. Sendo solicitado o parecer da dermatologia. Em consulta de 15/08/2023, apresentou níveis séricos elevados de K (6,1), sendo ajustada a dose de reposição de “Slow K” e solicitado exames ao retorno.

Exame físico na primeira consulta (aos 18 anos): Paciente em bom estado geral, nega cefaleias, distúrbios no sono e ausência de alterações neuromusculares. Não há alterações em aparelho respiratório. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, não sendo auscultados sopros. pressão arterial: 99 x 66 mmHg e frequência cardíaca: 60 bpm. Não foram relatadas alterações em hábitos intestinais, exame físico sem alterações. Negou alterações em aspecto macroscópico ou odorífero da urina, negou poliúria, paciente com função renal preservada, apresentando alcalose metabólica.

Exame físico na última consulta (aos 22 anos): Paciente em bom estado geral, ausência de distúrbios neuromusculares ao exame. Eupneico em ar ambiente, ausculta pulmonar sem ruídos adventícios. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, pressão arterial: 100 x 60 mmHg FC: 72 bpm. Não foram relatadas alterações em hábitos intestinais, exame físico sem alterações. Função renal preservada, diurese em bom aspecto, mantendo alcalose metabólica.

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais serão descritos na **(tabela 03)**. Em 10/05/2022, paciente apresentou hipocalemia grave (<2,2 mmol/L), não apresentou sintomas neuromusculares ou documentação de arritmias.

Tratamento farmacológico atual: Kcl 10% 60 ml 3x ao dia. Magnen B6 1cp 3x ao dia. Indometacina 25mg 2cp 2x ao dia. Espironolactona 25mg 1cp 2x ao dia.

5.1.3 - Caso 3

Resumo do caso: Paciente sexo feminino, 22 anos, teve sua primeira consulta no serviço de Nefrologia adulto em 2021. Ausência de distúrbios auditivos, presença de déficit cognitivo. Em sua primeira consulta, refere que, aos dois anos, foi internada no Hospital Jesus devido a quadro de diarreia e descompensação clínica. Nessa internação, foi realizado o diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter. Ademais, houve o relato materno de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e pôndero-estrutural, o que gerou atraso no desenvolvimento da fala, suas primeiras palavras aos 4 anos, na motricidade, performando seus primeiros passos aos 3 anos e atrasos no crescimento. Ainda se sugestionou comprometimento cognitivo, atingindo o nível fundamental incompleto. No entanto, não houve relato de parto prematuro ou polidramnia.

Exame físico primeira consulta (aos 19 anos): Paciente em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, hidratada. Não foram identificadas alterações neuromusculares, questionou-se a presença de distúrbio cognitivo devido à dificuldade na aprendizagem, pois não completou o ensino fundamental, e houve importante atraso no desenvolvimento psicomotor durante a infância. Ausculta respiratória sem alterações, paciente eupneica em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, não foram identificados sopros, pressão arterial: 119 x 77 mmHg e frequência cardíaca: 92 bpm. Não foram identificadas alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, apresentando alcalose metabólica.

Exame físico última consulta (aos 22 anos): Paciente em bom estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, hidratada. Não foram identificadas alterações neuromusculares, eletrólitos dentro da faixa de normalidade. Ausculta respiratória sem alterações, paciente eupneica em ar ambiente. Exame cardíaco sem alterações, pressão arterial: 130 x 80 mmHg e frequência cardíaca: 93 bpm. Não foram identificadas alterações nos hábitos intestinais, sem alterações no exame físico abdominal. Função renal preservada, mantém alcalose metabólica.

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais serão descritos na **(tabela 03).**

Tratamento farmacológico atual: Indometacina 50 mg 2x ao dia; KCL 6% 10 ml 2x ao dia; Magnem B6 1x ao dia.

5.1.4 - Caso 4

Resumo do caso: Paciente masculino, 28 anos, com o diagnóstico clínico presuntivo de síndrome de Bartter clássica, iniciou o acompanhamento no ambulatório de nefrologia adulto em abril de 2014 após transferência do serviço de pediatria, no qual consultava-se desde os 2 meses. Não apresenta distúrbios auditivos ou déficits cognitivos, concluiu ensino superior. Não houve relato de parto prematuro ou polidramnia. Além da tubulopatia, o paciente apresenta os diagnósticos de Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e Dislipidemia. Paciente com má adesão ao tratamento, com isso em diversas consultas foram observados importantes alterações eletrolíticas (incluindo valores críticos de K de 2,5 mmol/L). Em relação à função renal, foi possível observar uma piora evolutiva com redução progressiva da taxa de filtração glomerular nos exames checados em consultas ambulatoriais, classificando-o como Doença renal crônica (DRC) estadiamento II (ClCR 63,5 + microalbuminúria). Devido ao uso recorrente de Aldactone, paciente desenvolveu ginecomastia, sendo realizada a suspensão do fármaco em 02/2016. Paciente apresentou em relatos sinais de Nefrocalcinose ao USG.

Exame físico da primeira consulta (aos 18 anos): Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado no tempo e espaço, normocorado e hidratado. Não foram identificados distúrbios neuromusculares, no entanto nível de potássio sérico de 2,5 mmol/L. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, pressão arterial 100 x 80 mmHg, frequência cardíaca 80 bpm. Não foram identificadas alterações nos hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, apresentando alcalose metabólica.

Exame físico da última consulta (aos 28 anos): Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado e hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares. Aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, não auscultados sopros, pressão arterial 110 x 60 mmHg, FC 120 bpm. Queixa-se de dor retroesternal associada a pirose, sem alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Alteração

em função renal, apresentando um clearance de creatinina(ClCr) de 63,5, mantém alcalose metabólica, distúrbios eletrolíticos compensados.

Exames laboratoriais: Os exames estão descritos na **(tabela 03).**

Tratamento farmacológico atual: Xarope de Kcl 6% 200 ml 3x ao dia; Magnem B6 3x ao dia (2-1-1); Amiloride 5mg 1x ao dia; Atorvastatina 10mg 1x ao dia; Famotidina 20mg 2x ao dia (1-0-1).

5.1.5 - Caso 5

Resumo do caso: Paciente do sexo masculino, 17 anos, encaminhado do serviço de pediatria, com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter. Paciente não apresenta distúrbios auditivos ou déficits cognitivos. Nega cãibras ou alterações na sensibilidade. Refere em atendimento ambulatorial aumento da frequência e volume urinário. A acompanhante (mãe) refere adequado desenvolvimento neuropsicomotor, nega parto prematuro ou polidramnia. Em última consulta (20/02/2024), apresentou queixas de dor em hemitórax direito, de surgimento espontâneo, sem associações com esforço, sem irradiações com resolução do quadro em aproximadamente 20 minutos. Durante o quadro álgico, paciente queixa-se de cefaleia holocraniana de aspecto tensional e vertigem, apresentando melhora de forma espontânea. Negou palpitações, lipotímia ou síncope. Sem demais queixas.

Exame físico da primeira consulta (aos 16 anos): Bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado, hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, não auscultados sopros, pressão arterial 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca 75 bpm. Nega alteração de hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, apresenta alcalose metabólica.

Exame físico da última consulta (aos 17 anos): Bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado, hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares durante a consulta. Ausculta do aparelho respiratório sem alterações. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, pressão arterial:100 x 50 mmHg, frequência cardíaca: 80 bpm, perfusão lentificada. Nega alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, eletrólitos (K+) no limite inferior, alcalose metabólica mantida.

Exames laboratoriais: Os exames estão descritos na **(tabela 03).**

Tratamento farmacológico atual: KCL 6% 40 mg 4x ao dia; Espironolactona 25 mg 1x ao dia; Ibuprofeno 300 mg 3x ao dia; Magnem B6 1x ao dia.

5.1.6 - Caso 6

Resumo do caso: Paciente sexo masculino, 44 anos, com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter aos 4 anos de idade, e início de acompanhamento pelo serviço de nefrologia adulto em 2007. Não há distúrbios auditivos, presença de déficit cognitivo. Relato de 9 internações prévias, devido à desidratação e a crises convulsivas. Foram identificados importantes distúrbios eletrolíticos em atendimentos ambulatoriais, apresentando hipocalemia e hipomagnesemia, no entanto tais déficits foram assintomáticos, sem novos episódios de crises convulsivas ou rebaixamento de sensório. Foi necessário o ajuste das reposições. Houve piora evolutiva na função renal, apresentando queda da taxa de filtração glomerular, no momento paciente classificado como DRC G3b (ClCr 44). Durante as consultas, manteve alcalose metabólica. Queixou-se de dor epigástrica em 2015, após investigação por meio de EDA, verificada presença de úlcera péptica com H.Pylori negativo, associada ao uso crônico de AINE. No período de (10/2018), não realizou adequadamente a terapia estipulada, apresentando como sintoma apenas episódios de fraquezas e cãibras, no laboratório em que foi identificada essa queixa, apresentou potássio sérico de 2,5 mmol/L.

Exame físico da primeira consulta: Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, apresentando hiperemia conjuntival. Ausência de distúrbios neuromusculares, acompanhante relata atraso no aprendizado. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, não auscultados sopros, pressão arterial 100 x 60 mmHg, frequência cardíaca 80 bpm. Nega alterações de hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada.

Exame físico da última consulta: Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado, hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas pressão arterial 120 x 80

mmHg, frequência cardíaca 106 bpm. Nega alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Alteração de função renal, DRC G3b(ClCr 44).

Exames complementares: US de Vias urinárias (20/07/12): Rim D 105 x 54 x 38 contornos irregulares e textura heterogênea. Rim E 110 x 41 x 38 contornos irregulares com textura heterogênea. Hipoecogenicidade da pelve e aumento da relação córtico-medular. Sem cálculo. Volume residual fisiológico.

Exames laboratoriais: Os exames estão descritos na **(Tabela 03).**

Tratamento farmacológico atual: Espironolactona 25 mg 2x ao dia (1-0-1); KCL 6% 40 mg 3x ao dia; Magnem B6 3x ao dia; Famotidina 20 mg 1x ao dia.

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA

5.2.1 – Dados Epidemiológicos

No total, foram selecionados 6 pacientes, sendo 2 do sexo feminino. A média de idade dos pacientes em acompanhamento foi de 25,2±10,0 anos. A idade em que receberam o diagnóstico não ultrapassou os 4 anos. Não há relato de consanguinidade entre os pais dos 6 casos. A média de idade da primeira consulta no ambulatório de Nefrologia adulto foi de 23,0±7,0 anos. Observou-se que um dos pacientes apresentava analfabetismo funcional e apenas um dos pacientes atingiu nível de educação superior até o momento desta análise. Em relação aos aspectos pôndero-estruturais, os pacientes apresentavam média de altura de 163,5±6,9cm, peso de 59,5±13,2 kg e IMC de 22±3,6 kg/m². Tais informações estão descritas na (**Tabela 02)**.

Tabela 02 – Dados epidemiológicos.

Caso	Idade	Sexo	Idade de diagnóstico	Cor de pele	Escolaridade	Ocupação	Altura (cm)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m²)	Primeira Consulta
1	18	F	4 anos	Parda	Ensino médio incompleto	Estudante	155	48	20,0	01/07/2023 (18 anos)
2	22	M	Neonatal	Parda	Ensino médio incompleto	Estudante	176	75	24,2	14/10/2019 (18 anos)
3	22	F	2 anos	Parda	Fundamental incompleto	Estudante	165	75	27,5	14/09/2021 (19 anos)
4	28	M	6 meses	Parda	Superior completo	Professor	161	44	17,0	15/04/2014 (18 anos)
5	17	M	1 ano	Preta	Ensino médio incompleto	Estudante	162	55	21,0	02/05/2023 (16 anos)
6	44	M	4 anos	Preta	Analfabetismo Funcional	Desemprego	162	60	22,0	15/10/2007 (28 anos)
media	**25,2**						**163**	**59,5**	**22,0**	**23**
DP	**10,0**						**6,9**	**13,2**	**3,6**	**7,07**

5.2.2 – Dados Clínicos

Em relação aos achados no exame físico, apenas uma paciente tem história de polidrâmnio com parto prematuro. Todos os pacientes tendem a hipotensão arterial. Dentre os 6 pacientes, 4 queixaram-se de poliúria durante a avaliação clínica. Todos os pacientes apresentaram alcalose metabólica nos exames relacionados no prontuário. Dentre os casos analisados, 3 pacientes apresentaram distúrbios cognitivos. Em relação aos distúrbios no crescimento, observou-se que 3 pacientes apresentaram essa manifestação. Apenas 1 dos pacientes apresenta surdez. Dentre os pacientes, 2 foram diagnosticados com nefrocalcinose a partir de ultrassonografia. Foi observado que 1 dos pacientes apresentou litíase renal. Dos 6 casos selecionados, 2 pacientes evoluíram com DRC. Dos casos selecionados, 1 paciente tem características de SB antenatal com provável subtipo IV (IVa/IVb), enquanto 5 pacientes apresentaram características de SB clássica com provável subtipo III. As informações associadas aos dados clínicos estão compiladas na **(Tabela 03)**.

Tabela 03 – Dados clínicos

Caso	Polidrâmnio	PA baixa	Poliúria	Distúrbio Cognitivo	Distúrbio Neuro-muscular	Distúrbio Crescimento	Surdez	Nefrocalcinose	Litíase Renal	Provável Subtipo
1	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	IVa / IVb
2	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	I/II ou III
3	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	II ou III
4	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	I/II ou III
5	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	I/II ou III
6	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	II ou III

5.2.3 – Dados laboratoriais

Os resultados dos diferentes exames séricos e urinários estão descritos na **(Tabela 04)**. As médias de Hemoglobina, creatinina e ureia estavam dentro da faixa de referência, sendo que 2 pacientes já apresentavam redução da taxa de filtração glomerular. No que tange aos eletrólitos, as médias de Sódio, Cloro, Cálcio e Magnésio estavam dentro da faixa de referência. Observamos hipopotasemia (3,1±0,5 mmol/L) e hipofosfatemia (3,3±0,4 mg/dL) e alcalose metabólica (média de bicarbonato sérico de 36,1±2,8 mmol/L), além de discreta hipovitaminose D (26,0±12,5 ng/mL). Em relação aos exames coletados por amostra isolada de urina, observamos diminuição importante da densidade urinária (1,007±0,004), pH urinário de 5,9±0,6, sendo que apenas um paciente apresentou uma relação proteína/creatinina urinária >0,2. Nenhum paciente apresentava hematúria ou demais alterações de urinálise.

Tabela 04 - Dados Laboratoriais

Exames	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	media	DP
Hemoglobina (g/dl)	13,0	14,0	13,5	15,1	17,3	17,6	**15,1**	**2,0**
Creatinina (mg/dl)	0,7	0,9	0,7	1,3	0,8	1,9	**1,1**	**0,5**
Ureia (mg/dL)	21	46	29	32	19	88	**39,2**	**25,8**
TFGe (ml/min/1,73m²)	128	124	125	77	146	44	**107**	**39**
Sódio (mmol/L)	141	140	138	138	138	131	**137,7**	**3,5**
Potássio (mmol/L)	2,9	3,4	2,7	2,8	2,9	4,0	**3,1**	**0,5**
Cloro (mmol/L)	94	91	92	93	97	95	**93,7**	**2,2**
Cálcio (mg/dL)	10,2	10,0	8,7	10,0	10,2	10,3	**9,9**	**0,6**
Magnésio (mg/dL)	2,0	1,8	1,8	1,6	2,0	1,5	**1,8**	**0,2**
Fósforo (mg/dL)	3,5	2,8	3,4	3,3	3,1	3,9	**3,3**	**0,4**
25OHVitamina D (ng/ml)	13	28,9	16	18,2	34,7	45,1	**26,0**	**12,5**
Bicarbonato (mmol/L)	38	37	38	34,6	38	31	**36,1**	**2,8**
Ácido Úrico (mg/dL)	5,0	5,1	4,8	6,3	4,4	7,9	**5,6**	**1,3**
U densidade	1,010	1,015	1,015	1,010	1,008	1,005	**1,007**	**0,0035**
U pH	6,0	6,4	7,5	7,0	7,0	5,5	**5,9**	**0,6**
U Prot/Creat (mg/mg)	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	>0,2	---	---

5.2.4– Dados do esquema terapêutico

A maioria dos pacientes (4 dentre os 6) estavam em uso de anti-inflamatórios não-esteroides: 3 pacientes em uso de indometacina e 1 paciente em uso de ibuprofeno. Todos os pacientes utilizavam doses elevadas de cloreto de potássio e cinco pacientes estavam sob reposição concomitante de magnésio. Em relação aos diuréticos poupadores de potássio, 3 pacientes faziam uso de Espironolactona, enquanto apenas 1 paciente usava Amiloride. 2 pacientes usavam Famotidina. Em nenhum dos casos analisados foram utilizados IECAs ou BRAs. O esquema terapêutico de cada caso está apresentado na **(Tabela 05).**

Tabela 05 – Dados do esquema terapêutico

Caso	Indometacina	Ibuprofeno	Potássio	Magnésio	Espirono lactona	Amilorida	Famotidina
1	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
2	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
3	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
4	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
5	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
6	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM

6. DISCUSSÃO

Sabe-se que um componente essencial da homeostase é a garantia de um correto balanço volêmico, eletrolítico e ácido-base.[2,4,18,19] Essa regulação é feita a partir da formação do ultrafiltrado glomerular, seguida do ajuste fino observado nos componentes de reabsorção e secreção tubular renal.[17,20,25,28] A disfunção nos diferentes segmentos tubulares é responsável pelos distúrbios metabólicos e eletrolíticos nos pacientes portadores de tubulopatias.[15,18,28,29]

Atualmente existe uma grande preocupação direcionada às doenças glomerulares primárias ou secundárias, sobretudo por hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus, muito prevalentes na população. Estas doenças estão diretamente associadas à diminuição da taxa de filtração glomerular, constituindo-se nas principais causas de doença renal crônica.[13,15,50] Devido à priorização de diagnóstico das alterações glomerulares, existe certo desconhecimento quanto às afecções tubulares, principalmente por profissional não-especialista, uma vez que essas são condições com menor prevalência, e, por isso, em muitos casos, não serão hipóteses consideradas na investigação diagnóstica. No entanto, sabe-se que tais condições podem ser responsáveis por importante morbimortalidade nos portadores, e o atraso em sua identificação está atrelado a piores desfechos.[13–15,28]

As tubulopatias renais são condições adquiridas ou hereditárias nas quais se observa uma alteração na capacidade homeostática tubular, promovendo um desbalanço metabólico e hidroeletrolítico em todo organismo.[15,29] As tubulopatias hereditárias são condições genéticas raras formadas a partir de variantes genéticas patogênicas em genes que codificam proteínas transportadoras tubulares renais e apresentam poucos dados de prevalência global.[13,15,51] Tais condições ainda permanecem como um desafio diagnóstico, devido à heterogeneidade genética, à variabilidade na penetrância e à sobreposição entre os fenótipos expressados por diferentes patologias.[13,15,28,29] A investigação desse grupo heterogêneo é feita a partir da coleta da história clínica, em associação à análise de exames séricos, urinários e do perfil genético. Ademais, para o correto manejo dessas condições, é necessária uma abordagem multiprofissional.[13,28]

Doenças raras não possuem um consenso em sua definição, e no Brasil é utilizada como referência à definição da OMS, a qual determina que uma doença é rara quando estiver presente em menos de 65 pacientes a cada 100.000

indivíduos.[7,12,32] Atualmente, sabe-se que existem, aproximadamente, mais de 500 patologias renais raras, sendo as tubulopatias hereditárias responsáveis aproximadamente por até 20% deste grupo.[13,14,28]

Nosso estudo teve como objetivo principal descrever casos de pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter (SB), uma tubulopatia hereditária autossômica recessiva perdedora de sal.[1,4] Foram destacados os aspectos clínicos, alterações laboratoriais séricas e urinárias e o perfil de tratamento farmacológico individual acompanhado por um serviço de Nefrologia adulto em hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro.

A SB possui incidência estimada de 1 caso para 1 milhão de habitantes e prevalência de 1 caso para 100.000 habitantes.[1,4,32] A população da cidade do Rio de Janeiro, de acordo com o último censo do IBGE, é de aproximadamente 6 milhões de habitantes, portanto, tendo em vista as baixas incidência e prevalência dessa condição, nossa amostra de 6 casos tornou-se relevante.

Inicialmente, em relação às características epidemiológicas da população selecionada, foi observado que 4 dos 6 pacientes são do sexo masculino. Este dado está de acordo com uma recente revisão sistemática, na qual foi visualizada uma maior prevalência desta tubulopatia em indivíduos do sexo masculino.[52] Porém, o sexo não é fator de risco conhecido para o desenvolvimento desta condição hereditária, até por ter transmissão autossômica e não relacionada ao X.[1,4,28,52] Também não houve relato de associações de risco aparentes em diferentes etnias, porém foram encontradas discrepâncias quanto às variantes genéticas mais comuns de acordo com a população investigada.[1,2,32,39,52,53] Nosso estudo incluiu pacientes brasileiros de cor de pele parda e preta, como em um recente estudo de coorte brasileira, sendo possível observar as características de pacientes provenientes de uma população miscigenada.[32]

A classificação dessa tubulopatia pode ser feita a partir de sua apresentação clínica ou por meio do gene alvo da alteração molecular. Do ponto de vista clínico, é possível dividi-la em SB antenatal/neonatal ou SB clássica.[1,4,32] A primeira é caracterizada por uma apresentação mais grave com polidramnia, partos prematuros, atraso no desenvolvimento infantil, nefrocalcinose medular bilateral, e graves distúrbios hidroeletrolíticos.[33,37] Em nossa população, observamos apenas 1 paciente compatível com esta apresentação neonatal, manifestando-se com polidrâmnio, prematuridade e nefrocalcinose. Já a SB clássica inicia-se na infância sendo

caracterizada por importante depleção salina associada a: poliúria, polidipsia, fraqueza muscular e distúrbios no crescimento.[1,4,6,45] Identificamos 5 pacientes compatíveis com tais alterações.

A divisão feita em subtipos, de acordo com o gene acometido, tem como princípio o principal mecanismo patogênico na SB, ou seja, variantes genéticas (ou mutações conforme denominação clássica) com perda de função de proteínas transportadoras ao longo das células epiteliais da alça espessa de Henle (ou túbulo distal reto). Foram descritos 6 genes envolvidos na gênese desta patologia.[1,28] A SB tipo I associa-se a mutações no transportador luminal NKCC2 (gene SLC12A1)(30), enquanto a SB tipo II é causada por mutações nos canais luminais ROMK (gene KCNJ1).[3] Essas duas formas, cursam com uma apresentação clínica pré-natal muito similar.[4,52,54] Nuñez-Gonzales e cols. demonstraram que, devido à importante correlação destes transportadores, a perda de função no ROMK (SB II), pode comprometer o funcionamento de NKCC2 (SB I) o que poderia explicar tal sobreposição fenotípica.[5] O distúrbio nesses transportadores, comumente, além de manifestar-se de forma pré-natal com complicações gestacionais, é responsável por déficits no desenvolvimento infantil, alcalose metabólica, hipopotassemia e hipocloremia.

Apesar da clássica identificação pré-natal destes subtipos, Elfert e cols, além de Tian e cols, relataram mutações com diagnósticos mais tardios de SB II.[24,55] Infelizmente não foi possível realizar a genotipagem em nossa população. Apenas 1 dos 6 pacientes apresentava relato de alterações no período pré-natal. Dois casos tiveram diagnóstico já no período pós-natal, com alterações pôndero-estruturais e história de complicações ainda nos primeiros meses de vida em associação a atraso no desenvolvimento infantil. Em relação aos demais casos, todos foram diagnosticados mais tardiamente e apresentavam características fenotípicas que também se assemelham ao descrito nesses subtipos I e II. Diante disso, devido à importante sobreposição fenotípica e bioquímica na SB, não foi possível excluir como prováveis subtipos SB I e II para 5 dos 6 pacientes relatados.

No que tange ao SB tipo III, sabe-se que é ocasionada por mutações no gene responsável por codificar o transportador basolateral CLC-Kb (CLCNKB).[3,4,39] Esse subtipo foi o mais frequente encontrado em estudos de coorte e em uma revisão sistemática de relatos de caso conduzida por Qasba *et al*.[39,52,53] Recentemente, Vaisbich e cols. conduziram um estudo de coorte com pacientes brasileiros, levando

em consideração a miscigenação local, e seus resultados quanto à frequência de SB III foram ao encontro da literatura.[32] Em relação às manifestações clínicas, o tipo III apresenta-se como SB clássico e pode ser diagnosticado do período pré-natal até a vida adulta.[3,4,56] Em nosso estudo, 5 dos 6 pacientes tiveram apresentações clínicas análogas à SB clássica, então, devido à maior prevalência de SB III observada nos estudos de coorte e a similaridade nas apresentações estereotipadas deste subtipo e dos casos nossos casos relatados, inferimos a SB III também como possível subtipo da nossa população. Ademais, esse subtipo está associado a uma importante similaridade clínica com importantes diagnósticos diferenciais, principalmente Síndrome de Gitelman, sendo necessário realizar a exclusão dessa hipótese diagnóstica.[30,38,43]

Outrossim, a SB tipo IVa será causada por mutações na proteína basolateral Barttin (BSND), enquanto a SB IVb é determinada por mutações recessivas no canais basolaterais CLC-Ka e CLC-kb (CLCNKA CLCNKB).[3–5,28,43,57] o subtipo IV é diferente dos demais, uma vez que está associado à surdez congênita, alteração promovida por déficit no potencial de ação de células presentes no ouvido interno devido à alteração nos canais de cloreto.[57] No presente estudo, 1 paciente possui o diagnóstico de surdez congênita, inferimos como provável subtipo a esse caso subtipo IV (IVa ou IVb).[6,32] Por fim, o subtipo V está associado a mutações no gene MAGED2 e define-se como uma forma pré-natal grave e transitória, evoluindo com resolução espontânea.[1,42] Os pacientes selecionados para esse estudo estavam sendo acompanhados por um ambulatório de Nefrologia adulto, por isso não foi levantada nenhuma hipótese acerca de uma provável SB V em nossa análise.

Ao se observar a história gestacional dos casos selecionados, apenas em um caso, ocorreram complicações durante o curso da gestação, e a paciente apresentou polidramnia e parto de prematuro. Essa manifestação intrauterina existe devido à poliúria fetal e pode ser visualizada em diversos casos de SB pré-natal.(4,35,52) Cabe ressaltar que a polidramnia secundária ao aumento do volume urinário fetal não foi identificada em outra tubulopatia, reforçando o diagnóstico clínico de SB no caso em questão.[2,35] Em relação à literatura, na SB de apresentação pré-natal, a identificação precoce da polidramnia está associada a melhores desfechos fetais.[2–4,28] O estudo da bioquímica do líquido amniótico apresentou boa sensibilidade e especificidade no estudo conduzido por Garnier *et al*.[35] No entanto, é necessário ressaltar que a análise do líquido amniótico possui riscos associados ao procedimento e que, se indicada à

identificação precoce da SB, a realização do diagnóstico genético ainda deve ser a primeira opção.[2]

Dentre as manifestações clínicas de pacientes portadores dessa tubulopatia perdedora de sal, é possível observar a presença de alterações pôndero-estruturais.[1,43] Encontramos 3 pacientes com escore Z limítrofe e tendência à baixa estatura e IMC, seguindo o mesmo padrão compatível com as alterações antropométricas descritas na literatura.[32,52,53]

Em relação ao espectro de sinais e sintomas, foi possível observar na revisão sistemática de relatos de caso conduzida por Qasba *et al*. a presença de sintomas neuromusculares em uma pequena porcentagem dos pacientes.[52] De maneira análoga, em nosso estudo, apenas 2 dos 6 pacientes relataram distúrbios neuromusculares: astenia; parestesias ou relato de diversas crises convulsivas durante a infância. Os sintomas neuromusculares nesta tubulopatia são causados pelo quadro de hipovolemia e das perdas de eletrólitos e consistem em astenia, cãibras e alterações no tônus, convulsões, entre outros.[1,6,30,43] Assim, a baixa prevalência desses sintomas em relação à população pode estar relacionada ao tratamento com as reposições adequadas.

Em um caso, encontramos surdez neurossensorial, manifestação pouco frequente em estudos de coorte prévios, associando-se diretamente à presença de SB tipo IVa ou IVb.[4,32,52,53,57] Com isso, é reforçada a hipótese de provável subtipo IV a essa paciente. Outros 2 pacientes apresentaram USG com relato de nefrocalcinose, achado comum na SB, e que pode contribuir com o diagnóstico clínico desta população.[2–4] Além disso,1 paciente também apresentou litíase renal, condição observada em outros relatos de casos.[58]

Ademais, na literatura é descrita a relação de SB com atraso no desenvolvimento psicomotor infantil.[3,4] Em nossa análise, foi observado em 2 pacientes a presença de atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor infantil, manifestando-se em um caso, segundo relatos maternos, a partir de dificuldade na aprendizagem escolar, atraso na manifestação das primeiras palavras e dificuldade na deambulação, enquanto o outro caso apresentou importante dificuldade no aprendizado, não completando o primeiro grau de escolaridade. Esses pacientes destacam-se por apresentar considerável comprometimento cognitivo, no entanto na literatura ainda não há consenso na relação entre a SB e déficits na cognição.[47] Diante disso, sugerimos uma possível relação entre os distúrbios tubulares e a função

cognitiva podendo estar associada ao tipo de alteração molecular e aos distúrbios hidroeletrolíticos crônicos.

Em relação aos distúrbios na volemia, ao encontro da literatura, 4 dos 6 pacientes apresentaram queixas referentes à poliúria.[2,30,32,45,52] Em contrapartida, não observamos queixa de polidipsia, seja durante o atendimento clínico ou nos registros do prontuário. Todos os nossos pacientes apresentavam uma tendência à hipotensão arterial, como em estudos prévios onde a pressão arterial baixa é um importante sinal desta tubulopatia que se mantém a despeito de níveis séricos aumentados de renina e aldosterona.[4,18,33] Devido às alterações nos canais iônicos, tem-se disfunção na concentração urinária e maior perda volêmica, exatamente como no uso de diuréticos de alça, enquanto o hiperreninismo seria uma alteração secundária à perda volêmica.[4]

No que tange aos achados laboratoriais séricos e urinários, a SB caracteriza-se como uma importante causa de alcalose metabólica cloro-resistente, na qual será observada uma concentração de cloro urinário>20mEq/L.[4,33,43] De forma similar à literatura, nossos 6 casos apresentaram, como uma das principais alterações laboratoriais, a presença de alcalose metabólica com uma média de HCO_3 de 36,1±2,8mEq/L em associação à discreta hipocloremia 93,7±2,2mmol/L. Interessante notar que tais resultados foram obtidos a despeito das reposições eletrolíticas contínuas. Com isso, observamos que nossa população não consegue normalizar totalmente os níveis séricos de HCO_3 e cloro.

Ainda em relação às alterações eletrolíticas, observou-se uma tendência da amostra à hipopotassemia (3,1±0,5mmol/L) e à hipomagnesemia (1,8±0,2mg/dL), mesmo em uso das soluções de reposição, o que vai ao encontro de estudos prévios.[32,39,52–54] Em relação ao fósforo sérico, nossos pacientes apresentaram hipofosfatemia (3,3±0,4mg/dl) e uma discreta hipovitaminose D (26,0±12,5ng/ml). Este foi um achado incomum, tendo em vista que alterações no metabolismo do fósforo são esperadas em tubulopatias proximais.[29,51] Porém, a hipofosfatemia foi relatada em estudos prévios de SB por alterações no metabolismo do paratormônio (PTH) e fósforo.[59,60] A partir disso, Verploegen e cols. conduziram um estudo multicêntrico analisando mais de 200 pacientes com SB.[60] Concluiu-se que pacientes portadores de SB I e II apresentaram níveis médios elevados de paratormônio enquanto os que haviam o diagnóstico de SB III apresentavam hipofosfatemia. Apesar desses importantes resultados, ainda não houve a descrição fisiopatológica dessas

alterações, também não sendo delimitada a correta abordagem de tais distúrbios. Em relação aos distúrbios da água (disnatremias), nossos pacientes não apresentaram hiponatremia ou hipernatremia como descrito em outro estudo[52]

Na avaliação das urinálises, observamos densidade urinária baixa (1,007± 0,0035), achado que está de acordo com a presença de distúrbio na concentração urinária já identificado em estudos prévios.[4,52] O pH urinário esteve dentro dos limites fisiológicos (5,9±0,6) e com baixa variabilidade entre a população analisada. Somente em um paciente, foi possível observar proteinúria acima do valor de referência, o que pode ser justificado pela evolução deste caso com DRC com comprometimento na taxa de filtração glomerular, desfecho já identificado na literatura.[49,53,54]

Para o diagnóstico clínico da SB, deve-se iniciar a anamnese com investigação de complicações gestacionais como parto prematuro e polidrâmnio. No exame físico, buscar sinais de hipovolemia, poliúria, alterações pôndero-estruturais e sinais e sintomas neuromusculares.[2,4,43] Em relação à bioquímica sérica e urinária, investigar alcalose metabólica cloro-resistente, hipopotassemia, hipocloremia, hiponatremia. E, se houver, observar sinais de nefrocalcinose ou litíase renal por métodos de imagem.[2,3] Contudo, apesar de um possível diagnóstico clínico, é necessário ressaltar que, devido a sobreposições fenotípicas e à variabilidade das alterações moleculares, é recomendado realizar diagnóstico definitivo da SB por meio de uma avaliação genética, a qual garante um manejo mais adequado desses casos.[5,6,28] Nos pacientes em que não for possível realizar confirmação genética e que exista dúvida em relação ao diagnóstico, é possível realizar um teste de estresse com diuréticos de alça ou tiazídicos, com o intuito de avaliar a concentração de eletrólitos urinária, e buscar um possível sítio de lesão tubular; no entanto, esse método associa-se a complicações como hipovolemia.[2,61] Na literatura, observou-se que, apesar de sua clara relevância, apenas uma minoria dos casos relatados obtiveram uma confirmação genética.[52] Isso pode ser explicado pelo custo associado à realização de um painel genético, ainda não sendo amplamente disponível em todos os centros. Ainda em relação ao perfil genético da SB, Vaisbich e cols.[32] reforçaram a importância do diagnóstico definitivo molecular, já que as populações em localizações geográficas distintas possuem um espectro particular de variantes genéticas. A caracterização genética local seria relevante, pois contribuiria com melhor manejo dos casos e redução de gastos.

Em relação ao esquema terapêutico, observamos que os 6 casos realizavam reposição em doses muito elevadas de cloreto de potássio, o que vai ao encontro da literatura.[49,52] Metade dos pacientes estavam em uso de indometacina, enquanto 1 de ibuprofeno. O uso de AINEs é recomendado para esses pacientes e se deve ao efeito inibitório da PGE_2, com isso, espera-se atuar na cascata fisiopatológica da SB.[3,4] Em 5 casos, foi necessária a reposição de magnésio, o que vai ao encontro das recomendações determinadas por Konrad *et al*.[2] O uso de diuréticos poupadores de potássio visa a auxiliar o controle dos níveis séricos deste íon. Observamos que 4 dos nossos 6 casos estavam em uso dessa classe de fármacos. Por fim, em 2 casos foram prescritos antagonistas H2 para prevenção de úlceras pépticas, conduta peculiar, porque os inibidores de bomba de prótons mais potentes depletam magnésio por perda intestinal e relativamente contraindicados nesta população.

De forma similar a 3 estudos anteriores[52–54], observamos 2 pacientes com perda progressiva da taxa de filtração renal, evoluindo com DRC e apresentando úlceras duodenais. Tais efeitos podem estar relacionados ao uso crônico de AINES, que foram suspensos em virtude da progressão para DRC.

Em suma, descrevemos uma série de 6 casos de SB com diagnóstico clínico tratados em um ambulatório de Nefrologia de adultos em hospital universitário pelo Sistema Único de Saúde na cidade do Rio de Janeiro. Apesar de limitações orçamentárias, a evolução de nossa população foi compatível com a de pacientes de países desenvolvidos. Ainda foi possível identificar a presença de alterações eletrolíticas ainda não esclarecidas na literatura.

7. CONCLUSÃO

Em suma, a Síndrome de Bartter é uma doença rara caracterizada por tubulopatia hereditária perdedora de sal associada a importantes distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos. Devido à importante sobreposição fenotípica e variabilidade no perfil genético destes distúrbios tubulares, em associação a limitações orçamentárias observadas em diversos centros, ainda existem lacunas na construção de um perfil de associação genótipo-fenótipo na SB.

Nesta série de casos, descrevemos o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e a estratégia terapêutica em pacientes acompanhados por um serviço de Nefrologia de adultos pelo SUS na cidade do Rio de Janeiro. Por meio de levantamento de dados e acompanhamento presencial dos pacientes, observamos diversas apresentações fenotípicas e os desafios no manejo clínico, indo ao encontro das recomendações da literatura internacional. Além disso, também identificamos alguns distúrbios eletrolíticos relacionados à SB ainda pouco esclarecidos na literatura. Por fim, a pesquisa em doenças raras, em muitos casos negligenciadas devido à relativa desinformação, é fundamental para diagnóstico e tratamento precoces, no sentido de promover impacto positivo na evolução desta população.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esse estudo foi unicêntrico, não sendo possível abordar um maior número de casos de SB para identificar outras apresentações fenotípicas. No entanto, tendo em vista a baixa prevalência natural da doença, nossa amostra foi representativa da cidade do Rio de Janeiro.

Nenhum dos pacientes apresentou o diagnóstico definitivo genotípico, pois o estudo foi realizado em um contexto do Sistema Único de Saúde que não oferece painel genético para este tipo de doença. Porém, como o tratamento se baseia no fenótipo, a evolução clínico-laboratorial foi similar à de países desenvolvidos.

Não analisamos exames de urina de 24 horas em virtude da reposição eletrolítica que afetaria os resultados de fração de excreção dos solutos, e, por questões éticas, não seria possível suspender provisoriamente o tratamento.

9. REFERÊNCIAS

1. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Mansur A. Bartter Syndrome. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442019/

2. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. Kidney International. fevereiro de 2021;99(2):324–35.

3. Choi N, Kang HG. Bartter Syndrome: Perspectives of a Pediatric Nephrologist. Electrolyte Blood Press. dezembro de 2022;20(2):49–56.

4. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. novembro de 2018;Volume 11:291–301.

5. Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. International Journal of Molecular Sciences. outubro de 2021;22(21):11414–11414.

6. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Genetic Heterogeneity in Bartter Syndrome: Clinical and Practical Importance. Frontiers in Pediatrics. junho de 2022;10.

7. Cortés-Martín J, Sánchez-García JC, Rodríguez-Blanque R. Health Care on Rare Diseases. Int J Environ Res Public Health. 27 de dezembro de 2022;20(1):395.

8. Danese E, Lippi G. Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. Ann Transl Med. setembro de 2018;6(17):329.

9. Darmstadt GL, Howson CP, Walraven G, Armstrong RW, Blencowe HK, Christianson AL, et al. Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children: A Consensus Statement. JAMA Pediatrics. 1º de agosto de 2016;170(8):790–3.

10. Modell B, Darlison MW, Malherbe H, Moorthie S, Blencowe H, Mahaini R, et al. Congenital disorders: epidemiological methods for answering calls for action. J Community Genet. 1º de outubro de 2018;9(4):335–40.

11. Evans WR. Dare to think rare: diagnostic delay and rare diseases. Br J Gen Pract. maio de 2018;68(670):224–5.

12. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologa C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? Nat Rev Drug Discov. fevereiro de 2020;19(2):77–8.

13. Cunha MFM da, Sevignani G, Pavanelli GM, Carvalho M de, Barreto FC. Rare inherited kidney diseases: an evolving field in Nephrology. Braz J Nephrol. 20 de março de 2020;42:219–30.

14. Devuyst O, Knoers NVAM, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. Lancet. 24 de maio de 2014;383(9931):1844–59.

15. Iancu D, Ashton E. Inherited Renal Tubulopathies—Challenges and Controversies. Genes. março de 2020;11(3):277.

16. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The Glomerulus: The Sphere of Influence. Clin J Am Soc Nephrol. 7 de agosto de 2014;9(8):1461–9.

17. Wang T, Weinbaum S, Weinstein AM. Regulation of glomerulotubular balance: flow-activated proximal tubule function. Pflugers Arch. junho de 2017;469(5–6):643–54.

18. Soeiro EMD, Helou CMDB. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. Jornal Brasileiro de Nefrologia [Internet]. 2015 [citado 21 de abril de 2024];37(3). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000300385

19. Curthoys NP, Moe OW. Proximal Tubule Function and Response to Acidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 5 de setembro de 2014;9(9):1627–38.

20. Mount DB. Thick Ascending Limb of the Loop of Henle. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. novembro de 2014;9(11):1974–86.

21. Castrop H, Schießl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). American Journal of Physiology-Renal Physiology. novembro de 2014;307(9):F991–1002.

22. Adachi M, Asakura Y, Sato Y, Tajima T, Nakajima T, Yamamoto T, et al. Novel SLC12A1 (NKCC2) mutations in two families with Bartter syndrome type 1. Endocr J. dezembro de 2007;54(6):1003–7.

23. Cheng CJ, Lo YF, Chen JC, Huang CL, Lin SH. Functional severity of CLCNKB mutations correlates with phenotypes in patients with classic Bartter's syndrome. The Journal of Physiology. agosto de 2017;595(16):5573–86.

24. Elfert KA, Geller DS, Nelson-Williams C, Lifton RP, Al-Malki H, Nauman A. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Homozygous Mutation in KCNJ1 Gene: A Case Report and Literature Review. American Journal of Case Reports. setembro de 2020;21.

25. Subramanya AR, Ellison DH. Distal Convoluted Tubule. Clin J Am Soc Nephrol. 5 de dezembro de 2014;9(12):2147–63.

26. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. Clin J Am Soc Nephrol. 7 de janeiro de 2015;10(1):135–46.

27. Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM. Collecting Duct Intercalated Cell Function and Regulation. Clin J Am Soc Nephrol. 6 de fevereiro de 2015;10(2):305–24.

28. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. Clin J Am Soc Nephrol. 7 de abril de 2021;16(4):620–30.

29. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. Pediatr Nephrol. 1º de março de 2023;38(3):651–62.

30. Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. World J Methodol. 26 de junho de 2015;5(2):55–61.

31. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, Maccardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. Am J Med. dezembro de 1962;33:811–28.

32. Vaisbich MH, Messa ACHL, Rangel-Santos AC, Ferreira JC de OA, Nunes FAM da F, Watanabe A. Bartter Syndrome-Related Variants Distribution: Brazilian Data and Its Comparison with Worldwide Cohorts. Nephron. março de 2023;1–18.

33. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. Am J Kidney Dis. outubro de 2022;80(4):536–51.

34. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter Syndrome: A Review. International Journal of Pediatrics. 2012;2012:1–5.

35. Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, Oury JF, Benachi A, Deschênes G, et al. Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. Pediatr Res. março de 2010;67(3):300–3.

36. Nam G, Cho A, Park MH. A Rare Cause of Refractory Severe Polyhydramnios: Antenatal Bartter Syndrome. Medicina (Kaunas). 16 de março de 2021;57(3):272.

37. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. American Journal of Physiology-Renal Physiology. outubro de 2009;297(4):F849–63.

38. García Castaño A, Pérez de Nanclares G, Madariaga L, Aguirre M, Madrid Á, Chocrón S, et al. Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with Type III Bartter syndrome. PLoS One. 2017;12(3):e0173581.

39. Genetics of Type III Bartter Syndrome in Spain, Proposed Diagnostic Algorithm | PLOS ONE [Internet]. [citado 15 de maio de 2024]. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074673

40. Andrini O, Keck M, Briones R, Lourdel S, Vargas-Poussou R, Teulon J. ClC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. Am J Physiol Renal Physiol. 15 de junho de 2015;308(12):F1324-1334.

41. Janssen AGH, Scholl U, Domeyer C, Nothmann D, Leinenweber A, Fahlke C. Disease-Causing Dysfunctions of Barttin in Bartter Syndrome Type IV. Journal of the American Society of Nephrology. janeiro de 2009;20(1):145–53.

42. Legrand A, Treard C, Roncelin I, Dreux S, Bertholet-Thomas A, Broux F, et al. Prevalence of Novel MAGED2 Mutations in Antenatal Bartter Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 7 de fevereiro de 2018;13(2):242–50.

43. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo–Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. Genetics in Medicine. fevereiro de 2016;18(2):180–8.

44. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. J Am Soc Nephrol. julho de 2010;21(7):1093–6.

45. 12. Rodriges JHP MSL Soares SBM, Cruz RRO, Mrad FCC, Simoes E Silva. Clinical Course of Patients with Bartter Syndrome.

46. Keefe P, Bokhari SRA. Fanconi Syndrome. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 21 de abril de 2024]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/

47. Viggiano D, Bruchfeld A, Carriazo S, de Donato A, Endlich N, Ferreira AC, et al. Brain dysfunction in tubular and tubulointerstitial kidney diseases. Nephrol Dial Transplant. 18 de novembro de 2021;37(Suppl 2):ii46–55.

48. Yıldız G, Torun Bayram M, Çinleti T, Koç A, Soylu A, Kavukçu S. Late onset Bartter syndrome: Bartter syndrome type 2 presenting with isolated nephrocalcinosis and high parathyroid hormone levels mimicking primary hyperparathyroidism. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. outubro de 2022;35(10):1298–301.

49. Nascimento CLP, Garcia CL, Schvartsman BGS, Vaisbich MH. Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. J Pediatr (Rio J). 2014;90(5):512–7.

50. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. 1º de abril de 2024;105(4):S117–314.

51. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. Pediatrics International. abril de 2020;62(4):428–37.

52. Qasba RK, Bucharles ACF, Piccoli MVF, Sharma P, Banga A, Kamaraj B, et al. Bartter Syndrome: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. Medicina (Kaunas). 11 de setembro de 2023;59(9):1638.

53. Choi N, Kim SH, Bae EH, Yang EM, Lee KH, Lee SH, et al. Long-term outcome of Bartter syndrome in 54 patients: A multicenter study in Korea. Front Med (Lausanne). 13 de março de 2023;10:1099840.

54. Puricelli E, Bettinelli A, Borsa N, Sironi F, Mattiello C, Tammaro F, et al. Long-term follow-up of patients with Bartter syndrome type I and II. Nephrol Dial Transplant. setembro de 2010;25(9):2976–81.

55. Tian M, Peng H, Bi X, Wang YQ, Zhang YZ, Wu Y, et al. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Novel Compound Heterozygous Mutation in KCNJ1 Gene: A Case Report and Literature Review. Front Med [Internet]. 7 de abril de 2022 [citado 15 de maio de 2024];9. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.862514

56. Jiang L, Li D, Guo Q, Li Y, Zan L, Ao R. Adult classic Bartter syndrome: a case report with 5-year follow-up and literature review. Endocr J. 23 de maio de 2024;71(5):537–42.

57. Zizlavsky S, Fadilah -, Soewento R, Airlangga TJ. Sensorineural hearing loss in Bartter syndrome. Oto Rhino Laryngologica Indonesiana. 2 de julho de 2021;51(1):70–5.

58. Colussi G, De Ferrari ME, Tedeschi S, Prandoni S, Syrén ML, Civati G. Bartter syndrome type 3: an unusual cause of nephrolithiasis. Nephrology Dialysis Transplantation. 1º de março de 2002;17(3):521–3.

59. Bettinelli A, Viganò C, Provero MC, Barretta F, Albisetti A, Tedeschi S, et al. Phosphate homeostasis in Bartter syndrome: a case–control study. Pediatric Nephrology. novembro de 2014;29(11):2133–8.

60. Verploegen MFA, Vargas-Poussou R, Walsh SB, Alpay H, Amouzegar A, Ariceta G, et al. Parathyroid hormone and phosphate homeostasis in patients with Bartter and Gitelman syndrome: an international cross-sectional study. Nephrology Dialysis Transplantation. novembro de 2022;37(12):2474–86.

61. Kuroda J, Harada R, Hamada R, Okuda Y, Yoshida Y, Hataya H, et al. Contradiction between genetic analysis and diuretic loading test in type I Bartter syndrome: a case report. BMC Nephrology. dezembro de 2021;22(1):295–295.

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIDO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E GUINLE -
HUGG/UNIRIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome de Bartter: uma série de casos e revisão da literatura
Pesquisador: Carlos Perez Gomes
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 74731023.2.0000.5258
Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.544.287

Apresentação do Projeto:
Trata-se de um estudo descritivo observacional com relato de série de casos de Síndrome de Bartter acompanhados em um serviço de Nefrologia de um Hospital Universitário na Cidade do Rio de Janeiro. O estudo possui enfoque nas manifestações clínicas, terapia, prognóstico e possíveis complicações.

Será realizada a descrição dos casos selecionados a partir da análise de dados sócio demográficos; história clínica incluindo a data do diagnóstico e se houve a confirmação genética do mesmo; dados antropométricos e exame físico; exames laboratoriais e de imagem, tais informações obtidas por meio do prontuário de cada paciente selecionado.

Serão selecionados para este estudo pacientes com diagnóstico prévio de Síndrome de Bartter. Não poderão participar desta pesquisa: pacientes grávidas e pacientes com idade inferior a 18 anos.

Serão coletados e relatados a ocorrência de casos de Síndrome de Bartter diagnosticados no serviço de nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), situado no Rio de Janeiro.

Para a revisão da literatura serão utilizados como base de dados: Portal CAPES; EMBASE; PUBMED e

SCIELO.

Para análise será realizado a apresentação de variáveis qualitativas e quantitativas em tabelas e gráficos a partir de dados individuais e medidas de tendência central.

Objetivo da Pesquisa:
Abaixo os objetivos descritos pelo pesquisador:

Objetivo Primário:
Relatar diferentes casos de Síndrome de Bartter de sujeitos acompanhados em um serviço de Nefrologia, com o intuito de determinar suas diferentes apresentações clínicas possibilitando a compreensão dos desafios diagnósticos e no correto manejo dessa tubulopatia.

Objetivo Secundário:
Realizar uma revisão da literatura acerca do tema com enfoque nas manifestações clínicas, terapia, prognóstico e possíveis complicações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Avaliação dos Riscos e Benefícios descritos pelo pesquisador:

Riscos:
Em virtude de caráter estritamente observacional do estudo com coleta dados a partir de prontuários, o único risco para o sujeito da pesquisa é de quebra de confidencialidade. Para minimizar esse risco, NENHUM DADO QUE POSSA IDENTIFICAR O SUJEITO DA PESQUISA COMO NOME, CODINOME, INICIAIS, REGISTROS INDIVIDUAIS, INFORMAÇÕES POSTAIS, NÚMEROS DE TELEFONES, ENDEREÇOS ELETRÔNICOS, FOTOGRAFIAS, FIGURAS, CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS (partes do corpo), entre outros serão utilizadas sem autorização do mesmo. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas estarão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar o sujeito da pesquisa.

Benefícios:
Pretende-se colaborar com o conhecimento acerca de tal patologia, tendo em vista sua descrição pouco comum, contribuindo para um diagnóstico precoce e o correto manejo da doença, com o objetivo de promover uma melhora na qualidade de vida desses sujeitos de pesquisa. Os possíveis

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE - HUGG/UNIRIO

Continuação do Parecer: 6.544.287

benefícios resultantes da participação na pesquisa são a correta orientação de profissionais que estejam realizando o manejo de seu caso. E benefícios indiretos como garantir que futuros casos sejam prontamente identificados e tenha a terapêutica correta aplicada, o estudo será importante para que profissionais da área da saúde possam observar as diferentes formas que Síndrome de Bartter pode apresentar, destacando suas manifestações clínicas e alterações laboratoriais, servindo como casos prévios que podem reduzir o tempo de condução de outros casos e possivelmente promover alterações no prognóstico de casos futuros. O acompanhamento do sujeito da pesquisa continuará normalmente sendo realizado pelo Serviço de Nefrologia do HUCFF, por meio de consultas marcadas de acordo com as necessidades individuais de cada caso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador atendeu as recomendações do CEP e apresentou: carta de anuência assinada pelo responsável do Serviço de Nefrologia do HUCFF, orçamento da pesquisa, critérios de inclusão e exclusão e instrumento de coleta de dados. Ademais, manteve informações anteriores tornando exequível a pesquisa em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Adequada
2) Projeto de Pesquisa: Adequado
3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: Adequado
4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
5) Cronograma: Adequado
6) Anuência da instituição cenário: Adequado
7) Instrumentos de coleta de dados: Adequado

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada após apreciação ética.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	28/10/2023		Aceito

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2284-5177 **Fax:** (21)2284-5177 **E-mail:** cep.hugg@unirio.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE - HUGG/UNIRIO

Continuação do Parecer: 6.344.287

Básicas do Projeto	ETO_2191310.pdf	11:17:03		Aceito
Outros	Termo_Anuencia_Bartter_UNIRIO.pdf	28/10/2023 11:09:28	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Outros	Bartter_VC_Lattes_equipe.pdf	28/10/2023 11:08:37	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Anuencia_Bartter_UFRJ.pdf	28/10/2023 10:48:43	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Outros	Instrumento_de_coleta_de_dados.pdf	28/10/2023 10:16:55	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Orçamento	Orcamento_Bartter.pdf	28/10/2023 09:56:04	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_V3.pdf	28/10/2023 09:42:58	GABRIEL FERREIRA VALENTE PAULINI LOPES	Aceito
Cronograma	cronograma_v2.pdf	18/09/2023 16:00:28	Carlos Perez Gomes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	01/09/2023 16:11:58	Carlos Perez Gomes	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_Sumissao_Bartter.pdf	07/08/2023 20:09:41	Carlos Perez Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEBartter.pdf	06/08/2023 15:07:42	Carlos Perez Gomes	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 30 de Novembro de 2023

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5177 **Fax:** (21)2264-5177 **E-mail:** cep.hugg@unirio.br

ANEXO II – Termo de consentimento e livre esclarecimento

Título do Estudo: **Síndrome de Bartter: uma série de casos e revisão da literatura**

Pesquisadores: **Carlos Perez Gomes/ Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes**
Contato**:** (21) 98106-2081

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- TCLE

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um RELATO DE CASO. Esse tipo de pesquisa é importante porque destaca alguma situação incomum e/ou fato inusitado do comportamento de uma doença e/ou outra condição clínica. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o relato de caso e solicitar a sua permissão para que o mesmo seja publicado em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais da saúde ou afins.

O projeto tem como objetivo estudar e relatar o seu caso clínico para obter maior conhecimento acerca da Síndrome de Bartter, observando as alterações promovidas na fisiologia do sistema renal e as diferentes apresentações dessa patologia. A partir disso, espera-se obter um diagnóstico mais precoce e garantir um manejo adequado dessa tubulopatia.

Se o(a) Sr.(a) aceitar esse relato de caso, os procedimentos envolvidos em sua participação são obtenção de dados referentes a história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Ademais, caso o(a) Sr.(a) autorize serão feitas fotos de sua face(rosto) de seu tórax (acima do nível da cintura), de seus membros superiores (braços) e seus membros inferiores(pernas). O intuito dessas imagens é apenas ilustrar possíveis alterações que possam estar associadas a doença, contribuindo para o desenvolvimento do Relato de caso. Por fim, vale ressaltar que as imagens serão editadas para que não seja possível identificar a identidade do(a) Sr.(a).

A descrição do relato de caso envolve o risco de quebra de confidencialidade (algum dado que possa identificar o(a) Sr.(a) ser exposto publicamente). Para minimizar esse risco, NENHUM DADO QUE POSSA IDENTIFICAR O(A) SR(A) COMO NOME, CODINOME, INICIAIS, REGISTROS INDIVIDUAIS, INFORMAÇÕES POSTAIS, NÚMEROS DE TELEFONES, ENDEREÇOS ELETRÔNICOS, FOTOGRAFIAS, FIGURAS, CARACTERISTICAS MORFOLÓGICAS (partes do corpo), entre outros serão utilizadas sem sua autorização. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas estarão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar o(a) Sr.(a).

Contudo, este relato de caso também pode trazer benefícios. Os possíveis benefícios resultantes da participação na pesquisa são a correta orientação de profissionais que estejam realizando o manejo de seu caso. E benefícios indiretos como garantir que futuros casos como o do(a) Sr(a) seja prontamente identificado e tenha a terapêutica correta aplicada, o estudo será importante para que profissionais da área da saúde possam observar as diferentes formas que Síndrome de Bartter pode apresentar, destacando suas manifestações clínicas e alterações laboratoriais, servindo como casos prévios que podem reduzir o tempo de condução de outros casos e possivelmente promover alterações no prognóstico de casos futuros. Após a pesquisa o acompanhamento do caso do(a) Sr(a) será realizado pelo Serviço de Nefrologia do HUCFF, por meio de consultas marcadas de acordo com as necessidades individuais de cada caso.

Sua participação neste relato de caso é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o(a) Sr.(a) decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a

realização do relato de caso, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação neste relato de caso e o(a) Sr.(a) não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso sinta qualquer desconforto, pode procurar o pesquisador responsável.

É garantido ao Sr.(a), o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o relato de caso e suas consequências, enfim, tudo o que o(a) Sr.(a) queira saber antes, durante e depois da sua participação.

Os resultados da pesquisa serão utilizados no Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina da UNIRIO. Os dados ficarão sob a guarda do pesquisador, podendo ser armazenados em formato digital, sendo preservado o anonimato.

Caso o(a) Sr.(a) tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Carlos Perez Gomes, pelo telefone (21) 3392-8242 ou com o pesquisador Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes, pelo telefone (21) 98106-2081 e pelo e-mail gabrielpaulini@edu.unirio.br ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle- UNIRIO/EBSERH. O CEP é composto de profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (21) 2264-5177 ou pelo e-mail cephugg@gmail.com, com horário de atendimento das 08h:00- 17h:00, de segunda a sexta feira. O CEP-HUGG se localiza no 4º andar do HUGG, pavilhão hospitalar, acesso pela escada/elevador ao final do corredor que leva à enfermaria de Ortopedia- Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ.
CEP: 20270-004

Caso concorde em participar, solicitamos que assine este documento elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o Senhor(a).

Eu, _____, declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento e manifesto meu livre consentimento em participar. Autorizo voluntariamente que as informações fornecidas por mim, dados clínicos, laboratoriais e de imagem sejam utilizados nesse estudo, sem qualquer identificação do meu nome.

Telefone para contato: ( ) _____

_____
Assinatura do participante

_____
Assinatura do Pesquisador

Rio de Janeiro _____ de _____ de _____.

Rubrica participante: _____ Rubrica pesquisador: _____

ANEXO III – Resumo submetido ao XXXII Congresso Brasileiro de Nefrologia 2024

Perfil clínico e epidemiológico de pacientes adultos com Síndrome de Bartter

Introdução: A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia renal hereditária rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por variantes genéticas com perda de função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. As manifestações clínicas em consequência do aumento da natriurese, hipopotassemia e alcalose metabólica geralmente ocorrem desde a infância, porém poucos estudos descrevem o acompanhamento destes pacientes na fase adulta. **Objetivo:** Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas em uma série de casos de pacientes adultos com SB. **Método:** Incluímos pacientes >18 anos diagnosticados com SB desde a infância em tratamento ambulatorial nefrológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Analisamos dados epidemiológicos, clínicos, exames laboratoriais séricos (TFGe por CKD-EPI, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO_3, 25OHvitD) e urinários (densidade e relação proteína/creatinina - UPC), além de esquema terapêutico. **Resultados:** Selecionamos 6 pacientes (66% homens, 25,2±10,0 anos, 100% não-brancos, IMC 22,0±3,6Kg/m^2, 16% nível de escolaridade superior, TFGe 107±39ml/min/1,73m^2). As principais manifestações clínicas foram: hipotensão arterial 100%, poliuria 66%, distúrbios de crescimento e cognitivo 50%, alterações neuromusculares 33%, nefrocalcinose medular 33%, surdez e história de polidrâmnio 16%. Em relação às alterações laboratoriais, todos os pacientes apresentavam alcalose metabólica (HCO_3 36,1±2,8mmol/L), hipopotassemia (3.1±0.5mmol/L), hipocloremia (93,7±2,2mmol/L). 33% apresentavam hipomagnesemia e curiosamente observamos 66% com hipofosfatemia (3.3±0.4mg/dL), além de 25OHvitD (26±12.5ng/mL). A densidade urinária foi baixa (1,007±0,004), e apenas 01 paciente teve TFGe<60ml/min/1,73m2 e UPC>0,2. Todos os pacientes estavam em reposição de KCl e sais de Mg, 66% com diuréticos poupadores de K e 66% com antinflamatórios não-esteroidais (AINEs). **Conclusão:** Nossos pacientes com SB mantiveram alcalose metabólica, hipopotassemia leve e diminuição da capacidade de concentração urinária. A maioria estava em uso de AINEs, com TFG preservada. Destacamos hipofosfatemia, pouco usual em SB, relacionada à hipovitaminose D. Apesar da limitação do diagnóstico genotípico da SB pelo SUS no Brasil, o manuseio clínico destes pacientes baseado no fenótipo demonstrou bom prognóstico em termos de função renal na fase adulta.

Palavras-chave: Síndrome de Bartter; Tubulopatia hereditária; Alcalose metabólica hipocalêmica.