

VOLUME 27 - Nº 1 - 2025



# PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

Ciclo XXVII



## MÓDULOS DE RECICLAGEM

ISSN 2318-3969







# SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

Filiada à Associação Médica Brasileira

VOLUME 27 - Nº 1 - 2025



# PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

ISSN 2318-3969



# PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

## PROJETO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA MÓDULO DE RECICLAGEM

VOLUME 27 - Nº 1 - 2025

- Fluidoterapia em Pediatria: solução de manutenção isotônica ou hipotônica?
- Tubulopatias: O que o pediatra precisa saber
- Hematúrias na Infância

Revisão Técnica:

Nilzete Liberato Bresolin

Pediatra especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva.

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina.

Professor Adjunto de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de Santa Catarina.

Presidente do Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica  
da Sociedade Brasileira de Pediatria.

Vice-presidente da Associação de Medicina Intensiva Brasileira

Council of International Pediatric Nephrology and Council  
da Associação Latino-americana de Nefrologia Pediátrica

ISSN 2318-3969



# SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

## DIRETORIA 2022 - 2024

### **Presidente:**

Clóvis Francisco Constantino (SP)

### **1º Vice-Presidente:**

Edson Ferreira Liberal (RJ)

### **2º Vice-Presidente:**

Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

### **Secretário Geral:**

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

### **1º Secretário:**

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

### **2º Secretário:**

Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

### **3º Secretário:**

Claudio Hoineff (RJ)

### **Diretor Financeiro:**

Sidnei Ferreira (RJ)

### **1º Diretor Financeiro:**

Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

### **2º Diretor Financeiro:**

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

### **DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL**

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

### **COORDENADORES REGIONAIS**

#### **Norte:**

Adelma Alves de Figueiredo (RR)

#### **Nordeste:**

Marynea Silva do Vale (MA)

#### **Sudeste:**

Marisa Lages Ribeiro (MG)

#### **Sul:**

Cristina Targa Ferreira (RS)

#### **Centro-Oeste:**

Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

### **COMISSÃO DE SINDICÂNCIA**

#### **Titulares:**

Jose Hugo Lins Pessoa (SP)

Marisa Lages Ribeiro (MG)

Marynea Silva do Vale (MA)

Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)

Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

#### **Suplentes:**

Analia Moraes Pimentel (PE)

Dolores Fernandez Fernandez (BA)

Rosana Alves (ES)

Silvio da Rocha Carvalho (RJ)

Sulim Abramovici (SP)

### **CONSELHO FISCAL**

#### **Titulares:**

Cléa Rodrigues Leone (SP)

Lícia Maria Moreira (BA)

Carlindo de Souza Machado e Silva Filho (RJ)

#### **Suplentes:**

Jocileide Sales Campos (CE)

Ana Márcia Guimarães Alves (GO)

Gilberto Pascolat (PR)

### **ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:**

#### **Coordenação:**

Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)

#### **Membros:**

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Alda Elizabeth Boehler Iglesias

Azevedo (MT)

Evelyn Eisenstein (RJ)

Rossiclei de Souza Pinheiro (AM)

Helenilce de Paula Fiod Costa (SP)

### **DIRETORIA E COORDENAÇÕES**

#### **DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL**

Edson Ferreira Liberal (RJ)

José Hugo de Lins Pessoa (SP)

Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

Maria Marluce dos Santos Vilela (SP)

#### **COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO**

Sidnei Ferreira (RJ)

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Mauro Batista de Moraes (SP)

Kerstin Tanigushi Abagge (PR)

#### **COORDENAÇÃO DO CEXTEP**

#### **(COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)**

#### **Coordenação:**

Hélcio Villaça Simões (RJ)

#### **Coordenação Adjunta:**

Ricardo do Rego Barros (RJ)

#### **Membros:**

Clovis Francisco Constantino (SP) -  
Licenciado

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)

Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)

Grant Wall Barbosa de Carvalho  
Filho (RJ)

Sidnei Ferreira (RJ)

Silvio Rocha Carvalho (RJ)

### **COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SERIADA**

#### **Coordenação:**

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

Luciana Cordeiro Souza (PE)

#### **Membros:**

João Carlos Batista Santana (RS)

Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)

Ricardo Mendes Pereira (SP)

Mara Morelo Rocha Felix (RJ)

Vera Hermina Kalika Koch (SP)

### **DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS**

Nelson Augusto Rosário Filho (PR)

Sergio Augusto Cabral (RJ)

### **REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA**

Ricardo do Rego Barros (RJ)

### **INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA**

Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

### **DIRETORIA DE DEFESA DA PEDIATRIA**

#### **Diretor:**

Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

#### **Diretoria Adjunta:**

Sidnei Ferreira (RJ)

Edson Ferreira Liberal (RJ)

#### **Membros:**

Gilberto Pascolat (PR)

Paulo Tadeu Falanghe (SP)

Cláudio Orestes Britto Filho (PB)

Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)

Anenisia Coelho de Andrade (PI)

Isabel Rey Madeira (RJ)

Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

Carlindo de Souza Machado e Silva  
Filho (RJ)

Corina Maria Nina Viana Batista (AM)

Maria Nazareth Ramos Silva (RJ)

### **DIRETORIA CIENTÍFICA**

#### **Diretor:**

Dirceu Solé (SP)

#### **DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA**

Luciana Rodrigues Silva (BA)

### **DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E GRUPOS DE TRABALHO:**

Dirceu Solé (SP)

Luciana Rodrigues Silva (BA)



# SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

(continuação)

## DIRETORIA 2022 - 2024

### MÍDIAS EDUCACIONAIS

Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Rosana Alves (ES)  
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

### PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO

#### PEDIATRIA - PRONAP

Fernanda Luisa Ceraglioli Oliveira (SP)  
Tulio Konstantyner (SP)  
Claudia Bezerra Almeida (SP)

#### NEONATOLOGIA - PRORN

Renato Soibelmann Procianny (RS)  
Clea Rodrigues Leone (SP)

#### TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPED

Werther Bronow de Carvalho (SP)

#### TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA - PROPED

Claudio Leone (SP)  
Sérgio Augusto Cabral (RJ)

#### EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA - PROEMPED

Hany Simon Júnior (SP)  
Gilberto Pascolat (PR)

#### DOCUMENTOS CIENTÍFICOS

Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

### PUBLICAÇÕES

#### TRATADO DE PEDIATRIA

Fábio Ancona Lopes (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Dirceu Solé (SP)  
Clóvis Artur Almeida da Silva (SP)  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)

#### OUTROS LIVROS

Fábio Ancona Lopes (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

#### DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES

##### Diretora:

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

##### Membros:

Ricardo Queiroz Gurgel (SE)  
Paulo César Guimarães (RJ)  
Cléa Rodrigues Leone (SP)  
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

#### COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL

Maria Fernanda Branco de Almeida (SP)  
Ruth Guinsburg (SP)

#### COORDENAÇÃO PALS – REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA

Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)  
Kátia Laureano dos Santos (PB)

#### COORDENAÇÃO BLS – SUPORTE BÁSICO DE VIDA

Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

#### COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)

Virgínia Resende Silva Weffort (MG)

#### PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS

##### Coordenação Geral:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

##### Coordenação Operacional:

Nilza Maria Medeiros Perin (SC)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

##### Membros:

Adelma Alves de Figueiredo (RR)  
Marcia de Freitas (SP)  
Nelson Grisard (SC)  
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

#### PORTAL SBP

Clovis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamaria Cavalcante e Silva (CE)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)  
Claudio Hoineff (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Maria Angelica Barcellos Svaiter (RJ)  
Donizetti Dimer Giambbernardino (PR)

#### PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA

Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)  
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)  
Cassio da Cunha Ibiapina (MG)  
Luiz Anderson Lopes (SP)  
Sílvia Regina Marques (SP)

#### DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES

Fábio Ancona Lopez (SP)

#### EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA

Joel Alves Lamounier (MG)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Mariana Tschöpke Aires (RJ)

#### EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)

##### Coordenação:

Renato Soibelmann Procianny (RS)

##### Membros:

Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)  
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)  
João Guilherme Bezerra Alves (PE)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Magda Lahorgue Nunes (RS)  
Gisélia Alves Pontes da Silva (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

#### EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA

##### Editores Científicos:

Clémex Couto Sant'Anna (RJ)  
Marilene Augusta Rocha Cipriano Santos (RJ)

##### Editora Adjunta:

Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

##### Conselho Editorial Executivo:

Sidnei Ferreira (RJ)  
Isabel Rey Madeira (RJ)  
Mariana Tschöpke Aires (RJ)  
Maria De Fatima Bazhuni Pombo Sant'Anna (RJ)  
Sílvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Rafaela Baroni Aurilio (RJ)  
Leonardo Rodrigues Campos (RJ)  
Álvaro Jorge Madeiro Leite (CE)  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Marcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

##### Consultoria Editorial

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Fábio Ancona Lopez (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Angélica Maria Bicudo (SP)

##### Editores Associados:

Danilo Blank (RS)  
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

#### DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA

Angela Maria Bicudo (SP)

#### Coordenação de Pesquisa

Claudio Leone (SP)

#### COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO

##### Coordenação:

Rosana Fiorini Puccini (SP)

##### Membros:

Rosana Alves (ES)  
Alessandra Carla de Almeida Ribeiro (MG)  
Angélica Maria Bicudo (SP)  
Suzy Santana Cavalcante (BA)  
Ana Lucia Ferreira (RJ)



# SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

(continuação)

## DIRETORIA 2022 - 2024

Silvia Wanick Sarinho (PE)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

### COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA

#### Coordenação:

Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

#### Membros:

Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Victor Horácio da Costa Junior (PR)  
Sílvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Tânia Denise Resener (RS)  
Délia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)  
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)  
Jefferson Pedro Piva (RS)  
Sérgio Luis Amantêa (RS)  
Susana Maciel Wuillaume (RJ)  
Aurimery Gomes Chermont (PA)  
Sílvia Regina Marques (SP)  
Claudio Barsanti (SP)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Liana de Paula Medeiros de A.  
Cavalcante (PE)

### COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES

#### Coordenador:

Lelia Cardamone Gouveia (SP)

#### Membros:

Cassio da Cunha Ibiapina (MG)  
Luiz Anderson Lopes (SP)  
Anna Tereza Miranda Soares de Moura (RJ)  
Adelma Alves de Figueiredo (RR)  
André Luis Santos Carmo (PR)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Fernanda Wagner Fredo dos Santos (PR)

### MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)

#### Coordenação:

Edson Ferreira Liberal (RJ)

#### Membros:

Mario Santoro Junior (SP)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Jeferson Pedro Piva (RS)

### DIRETORIA DE PATRIMÔNIO

#### Coordenação:

Claudio Barsanti (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Maria Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

### REDE DE PEDIATRIA

AC - SOC. ACREANA DE PEDIATRIA  
Ana Isabel Coelho Montero  
AL - SOC. ALAGOANA DE PEDIATRIA  
Marcos Reis Gonçalves

AM - SOC. AMAZONENSE DE PEDIATRIA  
Adriana Távora de Albuquerque Taveira  
AP - SOC. AMAPAENSE DE PEDIATRIA  
Camila dos Santos Salomão  
BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA  
Ana Luiza Velloso da Paz Matos  
CE - SOC. CEARENSE DE PEDIATRIA  
João Cândido de Souza Borges  
DF - SOC. DE PEDIATRIA DO DISTRITO  
FEDERAL  
Luciana de Freitas Velloso Monte  
ES - SOC. ESPIRITOSANTENSE DE  
PEDIATRIA  
Carolina Strauss Estevez Gadelha  
GO - SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA  
Valéria Granieri de Oliveira Araújo  
MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E  
PEDIATRIA DO MARANHÃO  
Maryneia Silva do Vale  
MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA  
Raquel Gomes de Carvalho Pinto  
MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO  
MATO GROSSO DO SUL  
Ivan Akucevikius  
MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE  
PEDIATRIA  
Paula Helena de Almeida Gattass Bumli  
PA - SOC. PARAENSE DE PEDIATRIA  
Vilma Francisca Hutim Gondim de  
Souza  
PB - SOC. PARAIBANA DE PEDIATRIA  
Maria do Socorro Ferreira Martins  
PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE  
PERNAMBUCO  
Alexsandra Ferreira da Costa Coelho  
PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ  
Ramon Nunes Santos  
PR - SOC. PARANAENSE DE PEDIATRIA  
Victor Horácio de Souza Costa Junior  
RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO  
ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
Anna Tereza Miranda Soares de Moura  
RN - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO  
GRANDE DO NORTE  
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda  
RO - SOC. DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA  
Cristiane Figueiredo Reis Maiorquin  
RR - SOC. RORAIMENSE DE PEDIATRIA  
Erica Patricia Cavalcante Barbalho  
RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO  
GRANDE DO SUL  
Jose Paulo Vasconcellos Ferreira  
SC - SOC. CATARINENSE DE PEDIATRIA  
Nilza Maria Medeiros Perin  
SE - SOC. SERGIPANA DE PEDIATRIA  
Ana Jovina Barreto Bispo  
SP - SOC. DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO  
Renata Dejtar Waksman  
TO - SOC. TOCANTINENSE DE PEDIATRIA  
José Maria Sinimbu de Lima Filho

### DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia e Hemoterapia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infecologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolv. e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

### GRUPOS DE TRABALHO

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação é Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Insuficiência intestinal
- Jovens pediatras
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Pediatria Internacional dos Países de Língua Portuguesa
- Políticas públicas para neonatologia
- Povos originários do Brasil
- Radiologia e Diagnóstico por Imagem
- Saúde digital
- Saúde mental
- Saúde oral
- Transtorno do espectro alcoólico fetal



# FUNDAÇÃO SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

## Diretoria e Conselhos 2022 - 2024

### DIRETORIA EXECUTIVA

#### Diretor Presidente

Clóvis Francisco Constantino

#### Diretor Vice-Presidente

Edson Ferreira Liberal

#### Diretor Secretário

Ana Cristina Ribeiro Zollner

#### Diretor Tesoureiro

Paulo Tadeu Falanghe

### Conselho Curador

#### Presidente

João Coriolano Rego Barros

José Hugo de Lins Pessoa

Reinaldo Ayer de Oliveira

José Luiz Setubal

Nelson Grisard

Katia Correia Lima

Mário Santoro Júnior

Sérgio Augusto Cabral

Gunnar Alexei Riediger

Gilnei Rodrigues

Tamara Lazarini

### Conselho Fiscal

Sérgio Antônio Bastos Sarrubo

Cláudio Leone

Joel Alves Lamounier

Gilda Porta (suplente)

Maria Fernanda Branco de

Almeida (suplente)



# PRONAP

Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria

### Coordenadores

Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira

Tulio Konstantyner

Claudia Bezerra de Almeida

### Conselho Editorial

Abelardo Bastos Pinto Junior

Alda Elizabeth B Iglesias Azevedo

Ana Cristina Ribeiro Zollner

Antonio Condino Neto

Carlos Augusto Mello da Silva

Clóvis Artur Almeida da Silva

Crésio de Aragão Dantas Alves

Cristina Helena Targa Ferreira

Denise Bousfield da Silva

Fabiola Isabel Suano de Souza

Gilda Porta

Gustavo Antonio Moreira

Herberto José Chong Neto

Jandreí Rogério Markus

Jorge Yusséf Afiune

José Roberto Fioretto

Josefina Aparecida Pellegrini Braga

Lícia Maria Oliveira Moreira

Liubiana Arantes de Souza

Luci Yara Pfeiffer

Magda Lahorgue Nunes

Marco Aurélio Palazzi Sáfiadi

Maria de Fátima Bazhuni Pombo

Sant'anna

Nilzete Liberato Bresolin

Renata Cantisani di Francesco

Renato de Ávila Kfourí

Rossiclei de Souza Pinheiro

Rubens Feferbaum

Salmo Raskin

Sérgio Luís Amantéa

Simone Brasil de Oliveira Iglesias

Tadeu Fernando Fernandes

### Revisão Ortográfica e Gramatical

Jorge Alves de Lima

A Revista PRONAP é uma publicação da Fundação Sociedade Brasileira de Pediatria, Alameda Jaú, 1742 - cj. 51 - 5º andar - Jardim Paulista - São Paulo - SP - CEP 01420-002. A Revista PRONAP é distribuída aos participantes do Programa Nacional de Educação Continuada em Pediatria. As matérias publicadas terão seus direitos autorais resguardados pela Sociedade Brasileira de Pediatria, que em qualquer circunstância agirá como detentora dos mesmos.

Tiragem desta edição: 4.500 exemplares.

### Produção e projeto gráfico de

Jotacê Desenhos Gráficos S/C Ltda.

Rua Dr. Cesário Mota Jr., 369 - 7º and.

CEP 01221-020 - São Paulo - SP.

### PRONAP/SBP – SP

Fone: (0xx11) 3068-8595 - Fax: (0xx11) 3081-6892

e-mail: [pronap@sbp.com.br](mailto:pronap@sbp.com.br) ou [fsbp@sbp.com.br](mailto:fsbp@sbp.com.br)

GERENCIAMENTO: SBP



# Saudações

## **Colegas pediatras, Meus melhores cumprimentos.**

Venho apresentar a vocês neste PRONAP CICLO XXVII - 2025, mais um fascículo de grande importância científica, social, ética e prática: **Nefrologia**.

Os fascículos do PRONAP, como este, tratam de estratégias para atualização com a finalidade de produzir grande avanço em seu desempenho profissional como pediatras competentes.

Tenho certeza de que, com mais estes exercícios de progressão e upgrade, o sentimento de melhor segurança na assistência de suas crianças e adolescentes, trará grande sensação de conforto.

Desfrutem e podem contar sempre com a Sociedade Brasileira de Pediatria.

**Clóvis Francisco Constantino**  
Presidente da Sociedade Brasileira de Pediatria





# Apresentação

## **Caros Pediatras!**

Os temas de Nefrologia Pediátrica sempre auxiliam o pediatra no dia a dia, pois possibilitam realizar prevenção, diagnóstico e tratamento destas doenças. Neste fascículo, os conteúdos são a respeito de fluidoterapia, tubulopatias e hematúria na infância. A coordenação dos temas foi realizada pela Profa. Dra. Nilzete Liberato Bresolin. O fascículo 1 foi organizado para apoiar a prática clínica, além de uma lista bibliográfica recente para ajudar nas decisões diárias.

Bom estudo!

**Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira**  
**Túlio Konstantyner**  
**Cláudia Bezerra de Almeida**  
Coordenadores do PRONAP



# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| Instruções .....  | 17        |
| <b>Fluidoterapia em Pediatria: solução de manutenção isotônica ou hipotônica?</b> ..... | <b>19</b> |
| Pré-teste .....   | 20        |
| 1. Introdução .....   | 22        |
| 2. Homeostase hídrica no período fetal, neonatal e na criança .....                     | 23        |
| 3. Conceitos fundamentais da composição corporal hidroeletrolítica .....                | 26        |
| 4. Osmolaridade, osmolalidade e tonicidade .....  | 28        |
| 5. Terapia hídrica de manutenção em pediatria .....                                     | 30        |
| 5.1. Indicações e objetivos .....   | 30        |
| 5.2. Tonicidade das soluções .....  | 33        |
| 5.2.1. Soluções hipotônicas e hiponatremia .....  | 34        |
| 5.2.2. Indicações para soluções hipotônicas .....                                       | 36        |
| 5.2.3. Soluções isotônicas .....  | 36        |
| 5.2.4. Segurança das soluções isotônicas .....  | 42        |
| 6. Abordagem prática na pediatria e em situações especiais .....                        | 43        |
| 6.1. Desidratação .....   | 45        |
| 6.2. Cenários clínicos especiais .....  | 45        |

|   |    |
|---|----|
| 7. Abordagem das complicações associadas à terapia hídrica .....      | 46 |
| 7.1. Hiponatremia .....   | 46 |
| 7.2. Sobrecarga hídrica .....   | 47 |
| 7.3. Hipernatremia .....  | 47 |
| 8. Monitoramento clínico e laboratorial durante a fluidoterapia ..... | 48 |
| 9. Conclusões e recomendações .....                                   | 49 |
| Referências .....   | 50 |
| Pós-teste .....   | 57 |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tubulopatias: O que o pediatra precisa saber .....</b>               | <b>59</b> |
| Pré-teste .....   | 60        |
| I. Introdução .....   | 62        |
| II. Quando pensar em uma tubulopatia? .....                             | 63        |
| III. Avaliação clínico-laboratorial e ferramentas de investigação ..... | 68        |
| IV. Tubulopatias e acidose metabólica .....                             | 79        |
| Túbulo Proximal e Principais Distúrbios .....                           | 79        |
| Acidose Tubular Renal proximal - ATRp .....                             | 81        |
| Síndrome de <i>Fanconi</i> (SF) .....                                   | 82        |
| Cistinose .....   | 84        |
| Síndrome de <i>Lowe</i> .....   | 85        |
| Doença de <i>Dent</i> .....   | 86        |
| Citopatias Mitocondriais .....  | 87        |
| Causas Adquiridas de Síndrome de <i>Fanconi</i> .....                   | 87        |
| Ducto Coletor e Principais Distúrbios .....                             | 87        |

|  |     |
|--|-----|
| Acidose Tubular Renal Distal - ATR .....   | 90  |
| Pseudo-hipoaldosteronismo tipo I .....   | 95  |
| Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II .....  | 96  |
| V. Tubulopatias e alcalose metabólica .....  | 98  |
| Tubulopatias com alcalose metabólica hipoclorêmica<br>e pressão arterial normal ou hipotensão .....  | 98  |
| Síndrome de <i>Bartter</i> - SB .....  | 98  |
| Síndrome de <i>Gitelman</i> - SG .....   | 101 |
| Síndrome <i>EAST/SeSAME</i> .....  | 101 |
| Síndrome de <i>Helix</i> .....   | 102 |
| Tubulopatias com alcalose metabólica hipoclorêmica<br>e hipertensão arterial .....                   | 102 |
| Síndrome de <i>Liddle</i> - SL .....   | 102 |
| Hiperaldosteronismo Primário - HP .....  | 102 |
| VI. Distúrbios da água e do sódio .....  | 104 |
| Síndrome de Secreção Inapropriada do<br>Hormônio Antidiurético (SIADH) .....                         | 104 |
| Diabetes insípidos nefrogênico .....   | 104 |
| VII. Raquitismos hereditários .....  | 106 |
| VIII. Tubulopatias hereditárias associadas com hipomagnesemia .....                                  | 110 |
| Hipomagnesemia familiar com hipercalcúria<br>e nefrocalcinose (hipomagnesemia tipo 3 e tipo 5) ..... | 110 |
| Hipomagnesemia com hipocalcemia secundária .....   | 110 |
| IX. Considerações finais .....   | 111 |
| Referências .....  | 111 |
| Pós-teste .....  | 118 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Hematúrias na Infância</b> .....   | 121 |
| Pré-teste .....   | 122 |
| Introdução .....  | 124 |
| Epidemiologia .....   | 125 |
| Causas de hematúria .....   | 126 |
| Hematúria macroscópica .....  | 127 |
| Hematúria microscópica sintomática .....  | 128 |
| Hematúria microscópica assintomática .....  | 128 |
| Hematúria microscópica com proteinúria .....  | 128 |
| Abordagem clínica da criança com hematúria .....                                      | 129 |
| Anamnese .....  | 129 |
| a) História da doença .....   | 129 |
| b) Exame físico .....   | 131 |
| Exame de urina .....  | 131 |
| a) Análise bioquímica .....   | 131 |
| b) Sedimento urinário .....   | 132 |
| c) Dismorfismo eritrocitário .....  | 133 |
| Exames de imagem .....  | 134 |
| a) Ultrassonografia renal e das vias urinárias<br>ou tomografia computadorizada ..... | 134 |
| b) Doppler de vasos renais ou angiotomografia .....                                   | 134 |
| c) Cistoscopia .....  | 134 |
| d) Biópsia renal .....  | 134 |
| Outros exames .....   | 134 |
| Avaliação da hematúria microscópica assintomática .....                               | 135 |

|   |     |
|---|-----|
| Conduta nas principais causas de hematúria glomerular .....     | 137 |
| Glomerulonefrite difusa aguda pós-infecciosa .....              | 138 |
| Tratamento .....  | 139 |
| Nefropatia por imunodepósito de imunoglobulina A (NIgA) .....   | 140 |
| Conduta nas principais causas de hematúria não glomerular ..... | 142 |
| Urolitíase .....  | 142 |
| Abordagem aguda do paciente pediátrico .....                    | 143 |
| Estudo metabólico e diagnóstico metabólico .....                | 143 |
| Tratamento não farmacológico .....                              | 146 |
| Tratamento farmacológico .....                                  | 146 |
| Hipercalciúria idiopática .....                                 | 146 |
| Hiperuricosúria idiopática .....                                | 147 |
| Cistinúria .....  | 147 |
| Referências .....   | 148 |
| Pós-teste .....   | 151 |

**Em caso de mudança de endereço comunique-se  
imediatamente com a Secretaria do PRONAP.**

**Secretaria do PRONAP**

Alameda Jaú, 1742 - cj. 51 – 5º andar – Bairro: Jardim Paulista  
CEP 01420-002 – São Paulo – SP  
Fone: (0xx11) 3068-8595 – Fax: (0xx11) 3081-6892  
E-mail: [pronap@sbp.com.br](mailto:pronap@sbp.com.br) ou [fsbp@sbp.com.br](mailto:fsbp@sbp.com.br)  
Home-Page: [www.sbp.com.br](http://www.sbp.com.br) – (Educação Médica Continuada)  
Projeto Residente: Fone/Fax: (0xx31) 3241-1128  
E-mail: [projeto.residente@sbp.com.br](mailto:projeto.residente@sbp.com.br)

---

# Instruções

Este é um módulo de auto-instrução, abordando temas vinculados à sua prática pediátrica do dia-a-dia. Cada tema é apresentado da seguinte forma:

- uma parte inicial, com testes e perguntas sobre o tema, para que você realize um pré-teste de seus conhecimentos;
- um texto sobre o tema, cujos pontos mais importantes estão grifados de modo a chamar sua atenção para eles;
- uma parte final, com testes e perguntas de conteúdo correspondente ao inicial, para que você faça nova auto-avaliação.

Para que o rendimento de seu estudo seja o melhor possível (afinal você está investindo seu precioso tempo nessa tarefa), siga rigorosamente estas instruções:

1. Responda o pré-teste antes de estudar o tema, pois assim você perceberá melhor seus pontos fracos sobre eles. Assinale a resposta no próprio pré-teste de maneira bem legível (ao terminar o estudo do tema você deverá voltar e rever o pré-teste).
2. Terminado o pré-teste, leia atentamente o texto base duas vezes: a primeira, de maneira corrida, sem interrupções, e a segunda, detendo-se com mais atenção nas partes destacadas e/ou que lhe parecem ser correspondentes ao que foi perguntado no pré-teste. Atenção, não volte a folhear o pré-teste antes de ter completado as duas leituras do texto.
3. Antes de rever o pré-teste responda ao pós-teste. É melhor que você o faça logo após terminar a leitura; seu aprendizado terá maior rendimento do que se você deixar para fazê-lo em uma ocasião posterior.
4. A seguir, compare as respostas dos dois testes (pré e pós), buscando, se necessário, a resposta certa no texto. Procure com calma, ela estará sempre presente no texto.
5. Estude de maneira completa apenas um tema de cada vez. Complete sempre todo o ciclo, do item 1 ao 4, antes de iniciar o estudo do tema seguinte. Não importa se você irá estudá-lo no mesmo dia ou não.
6. Lembrete importante: sempre que possível complete o ciclo de estudos, dos itens 1 a 4 de cada tema, de uma só vez, na mesma ocasião, procurando não interromper o tema e deixar parte de seu estudo para outro momento; deste modo o seu rendimento será maior.
7. Completando o tema, deixe passar alguns dias e retome seu estudo, relendo-o de maneira completa, pré e pós-testes inclusive, de forma a sedimentar seus conhecimentos e rever seus erros e acertos.
8. No número seguinte você receberá as respostas corretas para os testes dos temas do número anterior. Compare-as com as suas, do pré e pós-teste, pois esta é uma forma de reestudar o assunto e realizar a revisão de seus conhecimentos.

9. Caso, após esta correção final, persista alguma dúvida, tal como resposta dúbia ou, na sua opinião, incorreta, ou ainda se você encontrar partes dos textos confusas, etc., escreva-nos, explicando de maneira completa e detalhada qual a sua dúvida, fazendo com que possamos tentar esclarecê-la. Nosso endereço você já tem.

Observação Importante: o material é preparado para ser estudado individualmente. Recomendamos que não o utilize de modo coletivo antes de completar o ciclo de estudos de cada módulo. Se quiser fazê-lo, faça cópias e, depois de seu estudo individual, repita-o com outros colegas. Lembre-se de que, embora eles também estejam aprendendo, se não forem assinantes não farão a prova final e, portanto, não farão jus ao diploma de educação continuada.

Concentre-se, siga atentamente estas informações; temos certeza de que você terá um bom aproveitamento.

Bom estudo.



**PRONAP-SBP**  
CICLO XXVII - NÚMERO 1

## **TEMA 1**

# Fluidoterapia em Pediatria: solução de manutenção isotônica ou hipotônica?

Texto Base:

Olberes Vitor Braga de Andrade<sup>1</sup>

Vandrea Carla de Souza<sup>2</sup>

Eduardo Freitas Hatanaka<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Prof. Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Mestre em Nefrologia pela UNIFESP-EPM e Doutor em Medicina (Área de Concentração em Pediatria) pela FCMSCSP. Membro do Departamento de Nefrologia Pediátrica da SBN e do Comitê de Nefrointensivismo (Pediatria) da AMIB (2024-2025). Médico da Equipe de Nefrologia Pediátrica do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo.

<sup>2</sup> Prof. Adjunto da Universidade de Caxias do Sul - RS. Mestre em Farmacologia pela Université Claude Bernard Lyon-1 (França). Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Membro do Departamento de Nefrologia Pediátrica da SBP.

<sup>3</sup> Título de Especialista em pediatria pela SBP. Área de atuação em Nefrologia Pediátrica pela SBN/SBP e emergência pediátrica pela ABRAMEDE/SBP. Médico assistente da Nefrologia Pediátrica e Unidade de Emergência Pediátrica da UNIFESP - EPM. Nefrologista pediátrico das equipes dos Hospitais Samaritano - Higienópolis, Alvorada - Moema e Luz - Vila Mariana (SP).

## Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

### Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. A hiponatremia é a anormalidade eletrolítica mais comum em crianças hospitalizadas, com prevalência entre 15% e 30%.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
02. A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é a principal causa de hiponatremia hipervolêmica em crianças.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
03. A administração de soluções hipotônicas em crianças com risco de SIADH pode agravar a hiponatremia e aumentar o risco de encefalopatia hiponatrêmica.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
04. Na hiponatremia sintomática aguda, o tratamento inclui *bolus* de solução salina hipertônica (NaCl 3%) de 2 mL/kg administrado em 10 a 15 minutos.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
05. A correção de hiponatremia, quando não se sabe seu tempo de início, deve ser rápida, para evitar complicações como edema cerebral.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
06. Os requisitos e as necessidades das soluções de manutenção variam, dependendo do estado clínico, da presença de comorbidades e de outros dados do paciente, especialmente em crianças hospitalizadas e pós-operatórias.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
07. As crianças apresentam menor possibilidade de perdas sensíveis e insensíveis e, assim, menor suscetibilidade aos episódios de desidratação, distúrbios metabólicos e eletrolíticos.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]

- 
08. No final do primeiro ano e na vida adulta, cerca de 2/3 da água corporal total estão no líquido extracelular (LEC) e 1/3 no líquido intracelular (LIC).  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
09. A composição de solutos do Líquido Intracelular - LIC e do Líquido Extracelular - LEC é bem diferente, sendo o sódio e o cloro os cátions e os ânions, respectivamente, dominantes no LEC.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
10. A tonicidade se relaciona com a habilidade de um fluido exercer uma força osmótica pela membrana celular, modulando secundariamente a translocação de água entre o intracelular - LIC e o extracelular - LEC.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
11. Estímulos não osmóticos podem cursar com síndrome de antidiurese inapropriada (SIADH), entre eles: dor, ventilação mecânica, bronquiolite, cenários de pós-operatórios, doenças oncológicas e inúmeras medicações.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
12. Deve-se evitar correções rápidas de hipernatremia com soluções hipotônicas, principalmente nos casos de hipernatremia crônica, devido ao risco de edema cerebral.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
13. Em situações de hipernatremia, o grau de desidratação pode ser superestimado com base na avaliação clínica.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
14. A solução salina 0,9% é considerada uma solução não balanceada e, assim, a infusão de grandes volumes pode ocasionar hiperclôremia e acidose metabólica.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
15. No ambiente hospitalar, pacientes de faixa etária entre 28 dias e 18 anos de idade, para os quais há a necessidade de terapia hídrica de manutenção, a oferta de soluções isotônicas deve ser a preferência inicial, adicionadas de glicose (inicialmente 5%) e potássio (inicialmente 10 a 25 mEq/L).  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
-

# Fluidoterapia em Pediatria: solução de manutenção isotônica ou hipotônica?

## 1. INTRODUÇÃO

As soluções hidroeletrólíticas orais e endovenosas são amplamente utilizadas em pacientes sob condições patológicas agudas ou crônicas, frequentemente com limitações da oferta enteral e/ou na presença de distúrbios hidroeletrólíticos (DHE) e ácido-base (DAB).<sup>1</sup> Entre as diversas condições e cenários, ressaltamos as doenças gastrointestinais, renais, respiratórias, hepáticas, cardiovasculares e neurológicas, as complicações infecciosas e a sepse – além de pós-operatórios e anormalidades climáticas e ambientais.<sup>2</sup> Quando a administração de líquidos por via enteral é inadequada ou inviável, recorre-se à terapia hídrica endovenosa. Essa abordagem é empregada em uma ampla gama de situações, incluindo desidratação, hipovolemia, choque, períodos de jejum pré-operatório (em crianças pequenas) e pós-operatórios – e abordagem de distúrbios metabólicos, como a cetoacidose diabética, entre outros.

Enquanto a terapia hídrica de ressuscitação vascular e reposição é dirigida para o controle agudo e para a otimização do volume circulante, bem como para a reposição de perdas hidroeletrólíticas associadas a anormalidades fisiológicas e patológicas, a solução de manutenção (SM) tem como objetivo atender às necessidades decorrentes das perdas fisiológicas de líquidos e eletrólitos, que ocorrem por meio de processos fisiológicos (perdas urinárias e cutâneas, sistema respiratório e fezes).<sup>3</sup>

A terapia hídrica na SM também é definida como a prescrição de água e eletrólitos para repor as perdas fisiológicas previstas em 24 horas.<sup>1,4,5</sup> Na prática clínica, para garantir o equilíbrio do balanço hídrico, a SM deve considerar volumes adicionais de infusões parenterais, como hemoderivados, antimicrobianos, drogas vasoativas e diversos veículos intravenosos.<sup>4</sup> As necessidades da SM variam conforme o estado clínico, as comorbidades e as características do paciente, especialmente em crianças hospitalizadas ou no pós-operatório, devido a respostas fisiológicas alteradas, como a secreção excessiva ou inadequada de hormônio antidiurético (HAD).<sup>3,6</sup>

---

A terapia hídrica tem modificado a evolução de diversas condições patológicas e salvo milhares de vidas. Contudo, seu uso não é isento de riscos, incluindo complicações como erros na infusão intravenosa, cálculos inadequados de volume, composições incorretas, extravasamento, trombose, infecções e sepse – que podem aumentar a morbimortalidade, especialmente na população pediátrica.<sup>1</sup>

Historicamente, a prescrição de fluidos em crianças baseava-se em estudos de mais de 50 anos, que utilizavam fórmulas padronizadas fundamentadas em princípios fisiológicos de eutrofia e normalidade, recomendando o uso de soluções hipotônicas.<sup>2,6,7</sup> Contudo, o aumento da complexidade clínica e a compreensão dos efeitos hormonais e hemodinâmicos em situações críticas evidenciaram os riscos de hiponatremia associados ao uso parenteral de soluções hipotônicas em ambiente hospitalar.<sup>8,9</sup> Essas descobertas impulsionaram a publicação de diversos estudos e recomendações sobre a tonicidade, a composição e o volume das soluções de manutenção.<sup>2,4,10-15</sup> A composição dessas soluções continua sendo um tema controverso na literatura, com diferentes abordagens quanto à prescrição de volume, à velocidade de infusão e à composição eletrolítica.<sup>16,17</sup>

Dado o papel crucial da terapia hídrica na abordagem clínico pediátrica, este capítulo objetiva revisar as indicações e o uso racional de soluções hipotônicas e isotônicas, avaliando quando e como utilizá-las na fluidoterapia pediátrica.

## 2. HOMEOSTASE HÍDRICA NO PERÍODO FETAL, NEONATAL E NA CRIANÇA

Embora aspectos de fisiologia e da homeostase hídrica sejam similares entre adultos e crianças, há diferenças importantes na faixa pediátrica, principalmente em neonatos, lactentes e crianças de baixo peso. Essas particularidades devem ser consideradas na prescrição hídrica, sobretudo no primeiro ano de vida, considerando as peculiaridades de cada condição patológica e do cuidado intensivo.

Crianças têm maior propensão a perdas hídricas sensíveis e insensíveis, além de maior vulnerabilidade à desidratação e aos distúrbios metabólicos e eletrolíticos. Em neonatos e lactentes, principalmente menores de um ano, os mecanismos glomerulares e túbulo-intersticiais apresentam imaturidade funcional, devido ao desenvolvimento anatômico e funcional progressivo.<sup>16,18</sup> Essa imaturidade pode limitar a filtração glomerular (FG), a capacidade de conservação da água, de concentração e diluição urinária e de manter a homeostase eletrolítica.<sup>16,19-24</sup>

Além disso, crianças menores apresentam limitações nos mecanismos de homeostase ácido-base, maior proporção de água corporal em relação ao peso, maior razão entre líquidos extracelular e intracelular, além de taxas metabólicas e áreas do trato

gastrointestinal proporcionalmente maiores em relação à superfície corporal quando comparadas a adultos.<sup>16,23,24</sup> Essas características aumentam o risco de perdas hídricas e distúrbios metabólicos, exigindo maior atenção na terapia hídrica pediátrica.

As diferenças fisiológicas entre crianças e adultos, especialmente em neonatos e lactentes, são fundamentais na gestão da hidratação e nutrição. Lactentes e crianças pequenas dependem integralmente de cuidadores para acesso a líquidos e alimentos. Ademais, seu metabolismo hidroeletrólítico está diretamente relacionado ao equilíbrio entre ingestão e perdas. Um bebê ganha aproximadamente 30 g de peso/dia, o que inclui a retenção fisiológica de 20 mL/dia de água e 2 mEq/dia de sódio. Além disso, a necessidade de um balanço hídrico positivo para o crescimento corporal se reflete em ganhos diários de peso e retenção fisiológica de água e sódio.<sup>16</sup> Bebês possuem maior proporção de superfície corporal em relação ao peso e pele mais permeável, fatores que, associados à maior expressão de aquaporinas, resultam em perdas hídricas proporcionalmente mais significativas, especialmente em situações como febre.<sup>23</sup>

Durante a vida intrauterina, a placenta é responsável pela regulação hidroeletrólítica, enquanto o rim fetal desempenha um papel secundário, contribuindo para a formação de urina e a manutenção do líquido amniótico.<sup>19,20</sup> A maturação dos néfrons ocorre de forma centrífuga, com o fluxo sanguíneo renal (FSR) predominantemente justamedular, aumentando (no período pós-natal) devido à redução da resistência vascular e ao aumento da pressão arterial. A glomerulogênese, iniciada precocemente no útero, completa-se entre 34 e 36 semanas de gestação, sendo seguida por crescimento vascular e tubular, além da expansão do tecido intersticial.<sup>19,21,23</sup>

Em nascimentos prematuros, a nefrogênese pode continuar de forma acelerada no período pós-natal, embora limitada, o que pode gerar implicações metabólicas futuras.<sup>25</sup> No período neonatal, o rim imaturo apresenta menor filtração glomerular e menor capacidade de concentração urinária, o que só se normaliza próximo ao segundo ano de vida.<sup>23</sup> Essa imaturidade funcional, somada às perdas extrarrenais aumentadas (como perdas transepidermicas e maior evaporação em fototerapia e calor radiante), expõe os neonatos a maior risco de desidratação, DHE e DAB.<sup>18,26</sup>

Após o nascimento, há perda de 6-10% do peso corporal devido à diurese, à eliminação do mecônio e à acidose metabólica transitória. A maturação renal progressiva – que inclui melhorias na reabsorção de bicarbonato, na excreção ácida e na capacidade de concentração urinária – ocorre ao longo do primeiro ano de vida.<sup>19,20,23,24</sup>

Ao nascimento, os glomerúlos corticais apresentam maturidade e taxa de filtração glomerular (TFG) proporcionalmente menores, quando comparados aos glomerúlos dos néfrons justamedulares. Essas limitações fisiológicas tornam os neonatos mais suscetíveis a complicações hemodinâmicas e metabólicas durante infusões intravenosas, exigindo atenção redobrada na escolha de fluidos e na monitorização clínica.<sup>18,19,21,27</sup> A Tabela 1 apresenta as principais características e limitações fisiológicas renais no primeiro ano de vida.

**Tabela 1.** Limitações fisiológicas da função glomerular e tubular no neonato e no primeiro ano de vida e potenciais consequências de distúrbios da homeostase hidroeletrólítica e ácido-base.

1. Redução da filtração glomerular e imaturidade tubular  
Labilidade quanto à sobrecarga hídrica  
Maior risco de nefrotoxicidade (aminoglicosídeos, vancomicina, diuréticos etc.)
2. Preponderância do LEC sobre o LIC (principalmente em neonatos)  
Maior risco de perdas volêmicas e distúrbios eletrólíticos
3. Preponderância de atividade fisiológica dos néfrons justamedulares  
Excreção limitada de eventual sobrecarga hídrica
4. Alças de Henle curtas; ureia sérica reduzida e hiporresponsividade ao HAD  
Hipotonicidade medular e limitações na habilidade da concentração urinária  
Maior labilidade à desidratação e distúrbios eletrólíticos
5. Insensibilidade tubular à aldosterona; redução da TFG; redução da atividade da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ; capacidade secretora limitada de  $\text{K}^+$   
Homeostase do sódio alterada  
Capacidade de excreção de sobrecarga de sódio limitada  
Potencial de desenvolvimento de hipercalemia não oligúrica no neonato
6. Alterações na homeostase e excreção de Ca, P e Mg  
Distúrbios eletrólíticos específicos  
Distúrbios da vitamina D e do metabolismo ósseo
7. Distribuição do fluxo sanguíneo intrarrenal alterado  
Excreção limitada de sobrecarga de sódio
8. Imaturidade enzimática tubular  
Redução da reabsorção de sódio; menor excreção hidrogeniônica
9. Redução da capacidade de transporte tubular  
Maior risco de nefrotoxicidade (contraste, antimicrobianos etc.)
10. Homeostase do equilíbrio ácido-base  
Menor reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal  
Menor excreção de acidez titulável (redução de P) e excreção de  $\text{NH}_4^+$   
Aumento transitório de ácido láctico e pirúvico (neonato)  
Normatização diferenciada dos valores de pH, bicarbonato e excesso de base  
Acidemia metabólica transitória  
Limitação fisiológica frente à sobrecarga ácida

**LEC:** líquido extracelular. **LIC:** líquido intracelular. **HAD:** hormônio antidiurético. **TFG:** taxa de filtração glomerular.

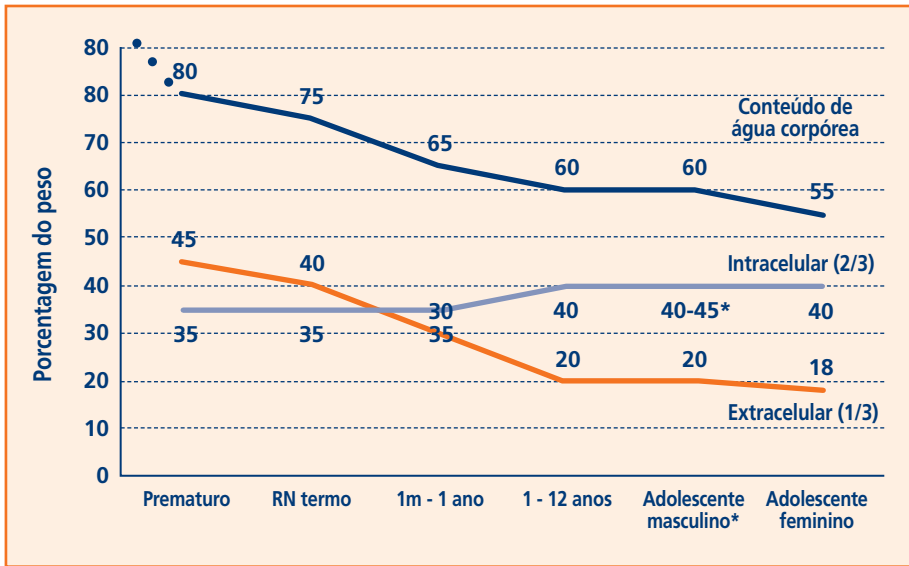
Fonte: Adaptado das referências<sup>19-21,23,24</sup>

### 3. CONCEITOS FUNDAMENTAIS DA COMPOSIÇÃO CORPORAL HIDROELETROLÍTICA

Durante o crescimento e o desenvolvimento, a quantidade ou o total de água corporal (TAC) em função do peso se modifica, variando entre 50% e 80%, e se correlaciona também com a idade, o sexo e a quantidade de gordura no organismo.<sup>28-32</sup>

O TAC é maior em crianças, diminuindo com a idade: de 90% a 100%, no feto; reduz para 75% a 80%, em prematuros; 70% em recém-nascidos a termo; e cerca de 60% na adolescência – com variação entre sexos (Figura 1).<sup>16,17,28-32</sup>

**Figura 1.** Conteúdo de água dos compartimentos corpóreos durante o crescimento e o desenvolvimento na criança e no adolescente.



**RN:** recém-nascido.

Fonte: Adaptado das referências<sup>29-31</sup>

As diferenças do TAC entre os sexos resultam da maior proporção de tecido adiposo, que contém apenas 10% de água, em comparação ao músculo, com 75%.<sup>23,28</sup> Em adultos, o TAC representa cerca de 60% do peso (nos homens) e 52% (nas mulheres), reduzindo-se para 55% e 52%, respectivamente, nos idosos.<sup>23,28,29</sup>

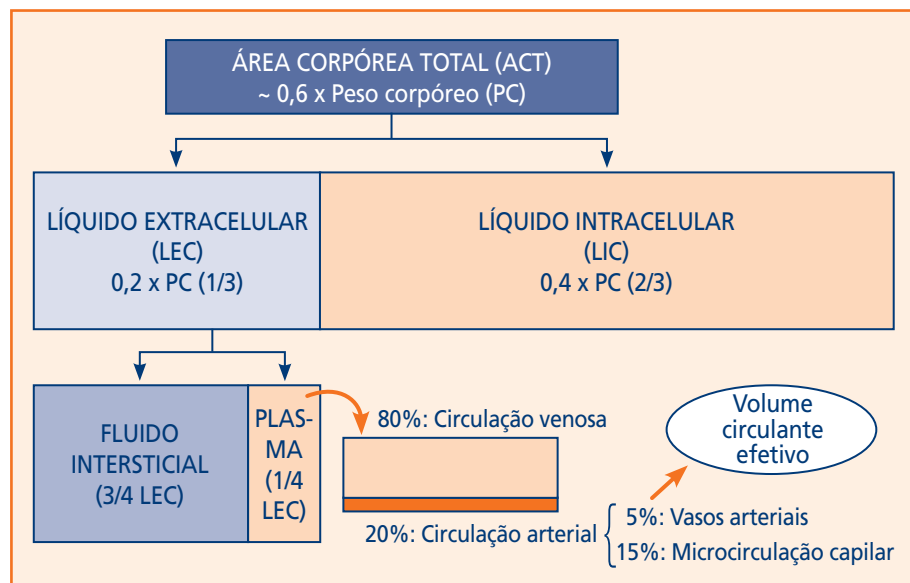
A distribuição da água corporal entre os compartimentos intracelular (LIC) e extracelular (LEC) varia com a idade.<sup>16,23,28,32</sup> Em recém-nascidos prematuros (RNPT) de 23 semanas, o LEC representa cerca de 60% do peso corporal, comparado a 20%

em adultos.<sup>16,23,28,32</sup> Essa predominância do LEC nos primeiros meses de vida aumenta a vulnerabilidade a perdas hidroeletrólíticas, como hipovolemia e desidratação, causadas por perdas gastrointestinais, renais, cutâneas, respiratórias, intracavitárias ou por sequestro no terceiro espaço (ex.: sepse, peritonites, queimaduras).<sup>16,29</sup>

Após o nascimento, as mudanças do TAC resultam principalmente da redução inicial do LEC pela diurese pós-natal, enquanto o LIC se expande com o crescimento celular.<sup>19,32</sup> No final do primeiro ano e na vida adulta, a água corporal distribui-se em dois terços no LIC e um terço no LEC (Figura 2).<sup>29,31,32</sup> No LEC, 75% da água está no fluido intersticial e 25% no plasma, que corresponde a aproximadamente 5% do peso corpóreo. Deste volume plasmático, 80% encontram-se na circulação venosa, 20% na arterial (15% na microcirculação capilar e 5% nos vasos arteriais), formando o volume circulante efetivo (VCE), essencial para a perfusão tissular e regulado por barorreceptores cardiopulmonares (arco aórtico, seio carotídeo) e renais (sistema do aparelho justaglomerular-mácula densa).<sup>29,31,32</sup>

A composição de solutos entre LIC e LEC é distinta. Sódio e cloro predominam no LEC, enquanto potássio, proteínas, fosfato e ânions orgânicos são mais abundantes no LIC.<sup>15,20,23,27,31,32</sup> Essas diferenças e a dinâmica de translocação eletrolítica entre os espaços intra e extracelular são fundamentais para entender os distúrbios eletrolíticos e ácido-base em pediatria (Tabela 2).

**Figura 2.** Distribuição da água corpórea nos compartimentos do líquido extracelular (LEC) e do líquido intracelular (LIC).



Fonte: Adaptado da referência<sup>29</sup>.

**Tabela 2.** Composição dos compartimentos do líquido extracelular (LEC) e do líquido intracelular (LIC)\*

|  | Intracelular** | Extracelular***                       |
|--|----------------|---------------------------------------|
| <b>Na<sup>+</sup> (mEq/L)</b>              | 20 (10-20)     | 140 (133-145)                         |
| <b>K<sup>+</sup> (mEq/L)</b>               | 150 (95-155)   | 4 (3,5-5,5)                           |
| <b>Mg<sup>++</sup> (mEq/L)</b>             | 5-10           | 2                                     |
| <b>Ca<sup>++</sup> (mEq/L)</b>             | < 0,1          | 2                                     |
| <b>Cl<sup>-</sup> (mEq/L)</b>              | 10-52          | 98-110                                |
| <b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mEq/L)</b> | 10 (11-15)     | 24 (22-31)                            |
| <b>PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> (mEq/L)</b> | 110-115        | 5                                     |
| <b>Outros ânions (mEq/L)</b>               | 9-34           | —                                     |
| <b>Proteínas (mEq/L)</b>                   | 75             | 5-10                                  |
| <b>Albumina (g/dL)</b>                     | < 0,1          | 5 (0,1-5)                             |
| <b>% do peso corpóreo</b>                  | 80%            | Interstício: 15%<br>Intravascular: 5% |

\* Valores médios, podendo-se admitir variações existentes entre os subcompartimentos envolvidos: LEC (plasma, fluido intersticial e fluido cérebro-espinhal) e LIC (fluido intracelular e intraeritrocitário).

\*\* Valores médios típicos para a célula muscular.

\*\*\* Há variações de normatização conforme a faixa etária e a metodologia analítica.

Fonte: Adaptado das referências<sup>15,27,31,32</sup>

#### 4. OSMOLARIDADE, OSMOLALIDADE E TONICIDADE

A maioria das membranas biológicas é permeável à água, mas não a solutos, cuja osmolaridade, osmolalidade e tonicidade variam.<sup>29,31,33</sup> A osmolaridade mede a concentração de solutos por litro de solvente (mOsm/L), enquanto a osmolalidade, mais usada em cálculos clínicos, reflete a concentração de solutos por quilograma de solvente (mOsm/kg). A osmolalidade normalmente varia entre 282 e 295 mOsm/kg e pode ser calculada por:  $[2 \times \text{Na (mEq/L)} + \text{ureia}/6 \text{ (mg/dL)} + \text{glicose}/18 \text{ (mg/dL)}]$ .<sup>33,34</sup> Diferentemente da osmolaridade, a osmolalidade não depende de pressão ou temperatura.<sup>29</sup>

A tonicidade, ou osmolalidade efetiva, refere-se à força osmótica de um fluido sobre as células, sendo influenciada pelos solutos que não atravessam livremente a membrana celular, como sódio e potássio.<sup>2</sup> Solutos como ureia não afetam a tonicidade, devido à sua livre movimentação pelas membranas celulares, enquanto a glicose, apesar de contribuir para a osmolalidade, é rapidamente metabolizada (ao ser infundida na corrente sanguínea) e só influencia a tonicidade em condições hiperglicêmicas, como na cetoacidose diabética.<sup>2,29,33</sup>

Fluidos intravenosos podem ser classificados em hipotônicos, isotônicos ou hipertônicos em relação ao plasma. Soluções isotônicas, como soro fisiológico 0,9%, Plasma-lyte®, e albumina 5%, mantêm o equilíbrio osmótico sem alterar o tamanho celular. Já soluções hipotônicas, como SG5% e NaCl 0,45%, podem causar edema celular, enquanto fluidos hipertônicos promovem contração celular.<sup>2,29,33</sup> A administração intravenosa de um fluido hipotônico com baixa concentração de sódio reduz a osmolalidade intravascular por diluição. Esse desequilíbrio cria um gradiente osmótico que promove o movimento de água do LEC para o intracelular, levando à hipotonicidade celular, edema cerebral e potenciais complicações neurológicas. Soluções balanceadas (ou soluções cristaloides balanceadas) são fluidos intravenosos com composição eletrolítica (sódio, potássio, cloro, cálcio, magnésio) mais fisiológica e próxima ao plasma humano, com potencial de redução do risco de distúrbios ácido-base e hidroeletrólíticos durante a reposição volêmica.<sup>2,9,17,19,29,30,33</sup>

Além disso, soluções isotônicas podem ser balanceadas ou não. O Ringer lactato e o Plasma-lyte® são exemplos de soluções balanceadas, com concentrações de cloreto similares ao plasma, reduzindo o risco de acidose metabólica hiperclorêmica – observada com o uso prolongado de solução salina 0,9% (Tabela 3).<sup>35</sup>

A SM baseada em Holliday-Segar é hipotônica e pode aumentar o risco de hiponatremia, especialmente em cenários de secreção inadequada do HAD ou oferta excessiva de água livre, levando a complicações graves e até óbito.<sup>8,9,36</sup>

**Tabela 3.** Composição aproximada de várias soluções parenterais e considerações sobre a tonicidade.

| SOLUÇÃO                      | Osmolalidade (mOsm/L) | Na (mEq/L) | Cloro (mEq/L) | Osmolalidade comparada com o plasma | Tonicidade (referente à membrana celular) |
|------------------------------|-----------------------|------------|---------------|-------------------------------------|---|
| Soro fisiológico (NaCl 0,9%) | 308                   | 154        | 154           | Isosmolar                           | Isotônica                                 |
| NaCl 0,9% + Glicose 5%       | 586                   | 154        | 154           | Hiperosmolar                        | Isotônica                                 |
| Solução de Hartmann*         | 278                   | 131        | 111           | Isosmolar                           | Isotônica                                 |
| Plasma-Lyte®**               | 295                   | 140        | 98            | Isosmolar                           | Isotônica                                 |
| Ringer Lactato***            | 273                   | 130        | 109           | Levemente Hiposmolar                | Isotônica ¥                               |
| NaCl 0,45%                   | 154                   | 77         | 77            | Hiposmolar                          | <b>Hipotônica</b>                         |
| NaCl 0,45% + Glicose 5%      | 406                   | 77         | 77            | Hiperosmolar                        | <b>Hipotônica</b>                         |

*continua...*

... continuação

| SOLUÇÃO                 | Osmolaridade (mOsm/L) | Na (mEq/L) | Cloro (mEq/L) | Osmolaridade comparada com o plasma | Tonicidade (referente à membrana celular) |
|-------------------------|-----------------------|------------|---------------|-------------------------------------|---|
| NaCl 0,2% + Glicose 5%  | 321                   | 34         | 34            | Hiperosmolar                        | Hipotônica                                |
| NaCl 0,18% + Glicose 5% | 284                   | 31         | 31            | Isosmolar                           | Hipotônica                                |
| Glicose 5%              | 278                   | 0          | 0             | Isosmolar                           | Hipotônica                                |
| Glicose 10%             | 555                   | 0          | 0             | Hiperosmolar                        | Hipotônica                                |
| NaCl 3%                 | 1027                  | 513        | 513           | Hiperosmolar                        | Hipertônica                               |

\* Solução de Hartmann contém aproximadamente 111 mEq/L de cloro, 4 mEq/L de potássio, 2-3 mEq/L de cálcio e 28 mEq/L de lactato.

\*\* Plasma-Lyte® também contém aproximadamente 98 mEq/L de cloro, 5 mEq/L de potássio, 3 mEq/L de magnésio, 27 mEq/L de acetato e 23 mEq/L de gluconato (não contém lactato e cálcio).

\*\*\* Ringer lactato também contém 109 mEq/L de cloro, 4 mEq/L de potássio, 3,0 mEq/L (1,4 mmol/L) de cálcio e 28 mEq/L de lactato.

¥ Alguns poucos autores consideram a solução de Ringer lactato uma solução relativamente hipotônica.

Nota: As composições apresentadas na tabela podem variar conforme as formulações comerciais disponíveis.

Fonte: Adaptado das referências<sup>15,29,30,33</sup>

## 5. TERAPIA HÍDRICA DE MANUTENÇÃO EM PEDIATRIA

### 5.1. INDICAÇÕES E OBJETIVOS

A terapia hídrica pode ser tradicionalmente estratificada em três ou quatro etapas clássicas: ressuscitação volêmica, correção do déficit hídrico, manutenção e reposição.

**Ressuscitação volêmica:** Também chamada de terapia volumétrica ou fase de expansão, é indicada em quadros de desidratação ou choque, visando restaurar rapidamente o volume intravascular.

**Correção de distúrbios hídricos:** Focada na reposição de perdas anteriores (como vômitos, diarreia ou hemorragias), é idealmente estimada pela perda de peso do paciente ou, na ausência desse dado, por sinais clínicos de desidratação.<sup>12,16,23,35</sup>

**Reposição:** Destinada a cobrir perdas contínuas ou extraordinárias em curso, como vômitos persistentes, diarreia ou drenagens por sonda nasogástrica.

**Manutenção:** Voltada às necessidades hidroeletrólíticas diárias, relacionadas às perdas fisiológicas de volume por urina, pele, sistema respiratório e fezes.<sup>3,17</sup>

Após a restauração do volume intravascular, as etapas de correção de distúrbios hídricos, reposição e manutenção são, na prática, conduzidas de forma integrada. O Quadro I apresenta um resumo da abordagem geral da terapia hídrica em pediatria.<sup>17,35,37</sup>

### Quadro I. Abordagem tradicional da desidratação e da terapia de hidratação endovenosa na infância.

#### 1. Terapia de ressuscitação volêmica (restauração do volume intravascular)

- Direcionada para restauração do VCE (desidratação) e/ou reversão do choque
- Fluido isotônico padrão: SF (NaCl 0,9%)
  - Bolus ou infusão rápida (20 mL/kg) EV em 20 min
  - Opções: Ringer lactato e Plasma-Lyte® (?)
- Repetição desta etapa S/N até 60 mL/kg na primeira hora
  - Controle hemodinâmico e clínico; Balanço hídrico e diurese
- Monitorização de sinais potenciais de sobrecarga hídrica
- Considerar a utilização de coloides ou hemoderivados em cenários específicos

#### 2. Terapia de Correção de Distúrbio Hídrico (cálculo dos distúrbios hídricos)

- Direcionada para a reposição das perdas hídricas prévias à admissão do paciente
- Nota: subtrair o volume dos fluidos isotônicos previamente administrados
- Considerar o grau de desidratação:
  - Sinais clássicos de desidratação
  - Dado mais preciso: perda de peso (%)
- Opções de correção.
  - Reposição de 50% do total do distúrbio hídrico nas primeiras 8 h e os outros 50% nas 16 horas seguintes.
  - Reposição do total do distúrbio hídrico nas 24 h subsequentes

#### 3. Terapia de manutenção

- Direcionada para as necessidades hidroeletrólíticas fisiológicas diárias
- Utilização preferencial inicial de fluidos isotônicos
- Composição eletrólítica adicional inicial:
  - Glicose 5%
  - K<sup>+</sup> - 20-30 mEq/L (considerar conforme a função renal e nível sérico de potássio)

#### 4. Terapia de reposição

- Direcionada para a reposição das perdas extraordinárias contínuas, se estas ocorrerem
- Fluido com composição eletrólítica aproximada dos fluidos perdidos ou, na prática clínica, utilização de soluções isotônicas



- Etapa 1: Seguir as diretrizes institucionais de abordagem de desidratação ou choque em pediatria



- Etapas 2, 3 e 4: Terapia hídrica dirigida para as próximas 24h
  - Iniciar após a restauração do volume intravascular
- Na prática, as terapias de correção do déficit hídrico, manutenção e reposição são ofertadas em conjunto
  - Utilização preferencial inicial de soluções isotônicas nos cenários e situações de risco de SIADH
    - Soluções hipotônicas estão indicadas em cenários de perda de água livre (ex. diabetes insipidus e situações de hipernatremia) os quais apresentam abordagens específicas!
      - Individualizar a oferta de volume e a composição das soluções em pacientes portadores de nefropatias, cardiopatias, hepatopatias e em neonatos
      - Evitar balanço de sódio negativo e balanço hídrico positivo
    - Considerar monitorização e controle eletrólítico e ácido-base seriados
  - Ajuste de volume e composição das soluções, conforme os valores de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e outros eletrólitos

**VCE:** volume circulante efetivo. **SIADH:** síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Fonte: Adaptado das referências<sup>17,37</sup>

A terapia de manutenção é indicada para crianças incapazes de ingerir líquidos por via enteral, visando repor perdas fisiológicas, como as insensíveis e o débito urinário.<sup>3,17</sup> Frequentemente utilizada em pacientes hospitalizados, ela tem como objetivos prevenir desidratação, distúrbios eletrolíticos, cetoacidose e degradação proteica.<sup>17</sup>

Além disso, fluidoterapia de reposição concomitante pode ser necessária em casos de perdas contínuas, como drenagem por sonda nasogástrica ou poliúria decorrente de diabetes insipidus nefrogênico.<sup>17</sup> Após estabilizar a desidratação e o volume intravascular, com micção adequada e descartadas causas de poliúria, como hipocalcemia, hiperglicemia ou tubulopatias, inicia-se o plano de manutenção, o qual inclui o volume do déficit hídrico, da reposição e da manutenção nas 24 horas subsequentes, ajustando o total pelo volume de fluidos isotônicos já administrados na fase de expansão.<sup>17,37</sup>

A composição da terapia varia conforme as necessidades clínicas. A glicose é comumente adicionada para evitar cetose associada ao jejum ou anorexia, enquanto o potássio é prescrito em geral entre 10 e 30 mEq/L, ajustado com base na função renal e nos resultados laboratoriais. Habitualmente, a adição de potássio só deve ocorrer após confirmação de diurese adequada e função renal preservada.<sup>17</sup>

As necessidades hídricas e eletrolíticas são classicamente calculadas pela fórmula de Holliday-Segar (Tabela 4), com base no peso corporal e no gasto energético basal (100 mL/Kcal/dia). Esta abordagem será detalhada na discussão sobre a solução de manutenção.<sup>7,17</sup>

**Tabela 4.** Estimativa da necessidade diária de fluidoterapia hídrica (solução de manutenção) e de eletrólitos baseada na fórmula de Holliday-Segar

| Peso corpóreo | Necessidades hídricas                        | Na <sup>+</sup>                      | K <sup>+</sup>                       | Cl <sup>-</sup>                      |
|---------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 0-10 kg       | 100 mL/kg/dia                                |                                      |                                      |                                      |
| 10-20 kg      | 1.000 mL + 50 mL para cada Kg acima de 10 kg | 3 mEq/<br>100 mL<br>H <sub>2</sub> O | 2 mEq/<br>100 mL<br>H <sub>2</sub> O | 2 mEq/<br>100 mL<br>H <sub>2</sub> O |
| >20 kg        | 1.500 mL + 20 mL para cada kg acima de 20 kg |                                      |                                      |                                      |

Nota: raramente há a necessidade de oferta hídrica diária de manutenção > 100 mL/h ou > 2.500 mL e 2.000 mL diários nos sexos masculino e feminino, respectivamente.

Fonte: Adaptado das referências<sup>7,17</sup>

A terapia de manutenção, embora adaptada às necessidades individuais, é idealmente limitada a períodos curtos (até 5 dias), pois não supre calorias, proteínas, gorduras, minerais ou vitaminas essenciais. Nesse contexto, estratégias nutricionais devem ser planejadas, preferencialmente via enteral ou, quando necessário, por nutrição parenteral, considerando a doença de base, as comorbidades, as vias de acesso disponíveis e os recursos existentes.<sup>3,17</sup>

## 5.2. TONICIDADE DAS SOLUÇÕES

A terapia de manutenção hídrica tradicionalmente utiliza o método de Holliday-Segar, desenvolvido há mais de 50 anos, para estimar as necessidades de líquidos e eletrólitos em crianças. Baseado em perdas fisiológicas proporcionais à taxa metabólica (100 mL/Kcal/dia), o método oferece uma abordagem simples e amplamente adotada em cenários hospitalares. Desta forma, sob condições fisiológicas normais, as perdas diárias sensíveis e insensíveis corresponderiam a cerca de 100 mL para cada 100 kcal/kg de energia gasta. A necessidade hídrica foi estimada, de tal forma que, aproximadamente 50% compensariam perdas de água pela urina e 50% pela respiração, transpiração e fezes.<sup>7,38</sup> (Tabela 4). As estimativas das necessidades de sódio (3 mEq/100 kcal/dia), potássio (2 mEq/100 kcal/dia) e cloro (2 mEq/100 kcal/dia) foram estipuladas arbitrariamente, considerando os estudos de composição e os valores intermediários ofertados pelos leites materno e de vaca.<sup>7,38,39</sup> Contudo, essa fórmula não se aplica a neonatos, cujas necessidades variam com a idade gestacional e as condições clínicas específicas, exigindo individualização – especialmente em RNPT e pacientes críticos.<sup>2,6,7,12,16</sup>

O método de Holliday-Segar superestima as necessidades hídricas dos neonatos. Em recém-nascidos a termo (RNT), as demandas diárias de líquidos variam com os dias de vida: 50-60 mL/kg, no primeiro dia; 70-80 mL/kg, no segundo; 80-100 mL/kg, no terceiro; 100-120 mL/kg, no quarto; e 120-150 mL/kg entre o quinto e o vigésimo oitavo dias. Essas necessidades podem variar conforme a idade gestacional e o peso do neonato.<sup>12,22,40</sup> A suplementação de sódio no período neonatal geralmente se inicia após o segundo dia de vida, com doses entre 2 e 4 mEq/kg/dia, visando manter o sódio sérico entre 135 e 145 mEq/L.<sup>12,40</sup> Em RNPT com doenças críticas, como encefalopatia hipóxico-isquêmica ou síndrome do desconforto respiratório, a oferta de sódio deve ser limitada nos primeiros dias, até que haja diurese adequada e perda de mais de 5% do peso pós-natal. Após esse período, as necessidades devem ser individualizadas; em prematuros extremos, pode ser necessário administrar de 6 a 8 mEq/kg/dia de sódio, devido à imaturidade tubular e à limitada capacidade de reabsorção e conservação de sódio.<sup>24,40</sup> Em casos de prematuridade extrema ou recuperação de injúria renal aguda, a suplementação de bicarbonato de sódio pode ser indicada.<sup>22</sup> Além disso, no período neonatal, a glicose deve ser administrada para manter a glicemia acima de 60 mg/dL, com taxas de infusão variando entre 4 e 9 mg/kg/min.<sup>19,22,24,40</sup>

### 5.2.1. SOLUÇÕES HIPOTÔNICAS E HIPONATREMIA

A hiponatremia (sódio sérico <135 mEq/L) é a anormalidade eletrolítica mais frequente em crianças hospitalizadas, acometendo cerca de 15% a 30% dos casos.<sup>2</sup>

Em crianças, o equilíbrio hídrico é regulado principalmente pela modulação da perda urinária de água, mediada pelo hormônio antidiurético (HAD) e pelo mecanismo da sede. A liberação fisiológica de HAD ocorre em torno de 280-290 mOsm/kg, sendo mais intensa nas crianças em comparação com os adultos com osmolaridade semelhante.<sup>8,41</sup> O HAD (arginina vasopressina) é um hormônio produzido nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo e armazenado na hipófise posterior. A principal ação do HAD ocorre nos rins, especificamente no duto coletor, com ligação ao receptor V2 (AVPR2) na membrana basolateral, ativando canais de aquaporina 2. Esses canais permitem que a água seja reabsorvida do interior do túbulo para a circulação sanguínea. Com isso, o HAD reduz a perda de água pela urina e ajuda o corpo a reter líquidos, mantendo o equilíbrio hídrico.<sup>41</sup> Entretanto, essa regulação pode ser comprometida em crianças hospitalizadas, frequentemente expostas a condições que promovem liberação excessiva de HAD. O aumento da osmolaridade plasmática, a hipovolemia e a hipotensão arterial constituem os principais gatilhos para a secreção aumentada de HAD.<sup>8,41</sup> A síndrome da secreção inapropriada de HAD (SIADH) é caracterizada pela redução da excreção de água livre, levando à hiponatremia. Essa condição é comum no ambiente hospitalar e em situações como pós-operatório, imobilização, doenças neurológicas ou pulmonares, dor, estresse, ansiedade e uso de certos medicamentos, entre outros fatores (Tabela 5). A SIADH é a principal causa de hiponatremia euvolêmica em crianças, sendo frequentemente associada à osmolaridade plasmática inferior a 275 mOsm/Kg, à osmolaridade urinária acima de 100 mOsm/Kg e ao sódio urinário superior a 40 mEq/L.<sup>42</sup>

As soluções de manutenção hipotônicas, como a salina 0,2% com glicose 5%, estão associadas ao risco elevado de hiponatremia hospitalar – especialmente em pacientes com secreção aumentada ou inapropriada de HAD. Evidências científicas também mostram que mesmo crianças saudáveis que recebem essas soluções podem desenvolver hiponatremia iatrogênica, em alguns casos, levando a crises convulsivas, coma e complicações graves, incluindo sequelas neurológicas permanentes e óbito.<sup>8,9,36,43-45</sup> O risco de encefalopatia hiponatrêmica e edema cerebral é maior nos menores de 16 anos, devido à maior proporção do volume cerebral em relação à caixa craniana.<sup>23,46</sup> Esse risco é amplificado por diversas condições e comorbidades, especialmente em cenários que comprometem a regulação do volume e a perfusão celular cerebral, como hipoxemia, encefalopatias infecciosas ou metabólicas com edema citotóxico e/ou vasogênico, além de situações que reduzem a capacidade craniana, como tumores, hematomas intracranianos e hidrocefalia.<sup>8,9</sup>

**Tabela 5.** Drogas, medicamentos, doenças, cenários e condições associadas com síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e risco de hiponatremia.

| Drogas que secretam ou facilitam a ação periférica do HAD   | Cenários e Doenças  |
|---|---|
| <p>Opioides<br/>– Morfina e outros narcóticos</p> <p>Barbitúricos</p> <p>Anti-inflamatórios não-hormonais</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Vincristina</p> <p>Antidepressivos tricíclicos</p> <p>Carbamazepina</p> <p>Depakote</p> <p>Halotano</p> <p>Haloperidol</p> <p>Sulfonilureias<br/>– Clorpropamida, tolbutamida</p> <p>Nicotina</p> <p>Ecstasy (MDMA)</p> <p>Desmopressina</p> <p>Ocitocina</p> <p>Inibidores seletivos da recaptção da serotonina<br/>– Fluoxetina, sertralina</p> <p>Vinblastina</p> <p>Cisplatina</p> <p>Melphalan</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Interferon</p> <p>Interleucina-2</p> <p>Levamisole</p> <p>Prostaglandina</p> <p>Fenotiazinas</p> <p>Tiazídicos</p> <p>Anticorpos monoclonais</p> <p>Acetaminofen</p> <p>Indometacina</p> <p>Salicilatos</p> <p>Colchicina</p> <p>Clofibrato</p> <p>Metformina</p> | <p>Cenários</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Náuseas, vômitos, dor, estresse emocional</li> <li>– Soluções de manutenção hipotônicas</li> <li>– Alterações da temperatura</li> </ul> <p>Ventilação mecânica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pressão positiva</li> <li>– Alterações da pCO<sub>2</sub>, da pO<sub>2</sub> e do pH</li> </ul> <p>Pós-operatórios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Neurocirúrgicos</li> <li>– Otorrinolaringológicos</li> <li>– Cardiovasculares, etc.</li> </ul> <p>Doenças pulmonares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pneumonias</li> <li>– Bronquiolite</li> <li>– Asma</li> <li>– Pneumotórax</li> <li>– Outras pneumopatias</li> </ul> <p>Doenças do Sistema Nervoso Central</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Meningites; encefalites</li> <li>– Trauma craneioencefálico</li> <li>– Tumores ou abscessos cerebrais</li> <li>– Polirradiculoneurites</li> <li>– Hemorragias subaracnoide e subdural</li> <li>– Psicose aguda</li> <li>– Hipopituitarismo, etc.</li> </ul> <p>Doenças gastrointestinais</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gastroenterites</li> </ul> <p>Neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Linfomas; timomas</li> <li>– Sarcoma de Ewing</li> <li>– Mesotelioma</li> </ul> <p>– Carcinomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncogênico; pâncreas; duodeno</li> <li>• Ureter; bexiga; próstata</li> </ul> <p>– Outras inúmeras condições</p> |

**HAD:** Hormônio Antidiurético. Fonte: Adaptado das referências<sup>8,9,66,67</sup>

### 5.2.2. INDICAÇÕES PARA SOLUÇÕES HIPOTÔNICAS

É importante destacar que alguns pacientes podem necessitar, inicialmente, da infusão de soluções hipotônicas. Esses casos incluem aqueles com perdas excessivas de água livre associadas à poliúria, como no *diabetes insipidus* nefrogênico ou na incapacidade de liberar HAD (*diabetes insipidus* central). Situações de perdas significativas de água em doenças extrarrenais, como diarreia aquosa volumosa ou queimaduras graves, também justificam o uso de soluções hipotônicas. Nesses pacientes, o uso de soluções isotônicas pode aumentar o risco de hipertonicidade, exigindo uma abordagem criteriosa e personalizada.<sup>2</sup>

Crianças com anemia falciforme (AF) representam uma população que pode se beneficiar do uso de soluções hipotônicas para manutenção. Esses pacientes frequentemente apresentam uma capacidade reduzida de concentração urinária, o que torna o uso de solução salina normal um risco para o desenvolvimento de hipernatremia. A hipernatremia, por sua vez, pode levar à desidratação das hemácias, aumentando o risco de falcização. Portanto, a solução salina normal deve ser reservada exclusivamente para situações de hipovolemia nas crianças com AF.<sup>47</sup>

### 5.2.3. SOLUÇÕES ISOTÔNICAS

As soluções isotônicas mantêm a osmolalidade próxima à do plasma, evitando a movimentação excessiva de água para dentro das células e minimizando os distúrbios eletrolíticos.<sup>2</sup> Ensaios clínicos e metanálises confirmaram que as soluções isotônicas, quando comparadas com fluidos de manutenção hipotônicos, diminuem significativamente a incidência de hiponatremia iatrogênica, principalmente nas primeiras 24 h após o início da administração.<sup>1,11,48-52</sup> A partir destes achados, diversos autores e sociedades médicas recomendam que a maioria dos pacientes entre 28 dias e 18 anos de idade receba fluidos isotônicos, com ou sem glicose 5%, como terapia de manutenção inicial padrão, em vez de fluidos hipotônicos.<sup>2,36,53</sup>

Em resposta, a Academia Americana de Pediatria (AAP), o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a *European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care* (ESPNIC) atualizaram suas diretrizes, recomendando o uso de soluções isotônicas para terapia hídrica de manutenção em crianças nos anos de 2018, 2020 e 2022, respectivamente.<sup>2</sup> Uma metanálise de 2024, avaliando 33 ensaios clínicos randomizados, confirma a superioridade dos líquidos isotônicos na terapia de manutenção em pediatria.<sup>54</sup>

A AAP recomenda que “pacientes de 28 dias a 18 anos de idade, que necessitam de terapia de manutenção hídrica intravenosa, devem receber soluções isotônicas com adição apropriada de cloreto de potássio e dextrose, com objetivo de redução significativa do risco de desenvolvimento de hiponatremia (qualidade de evidência: A; ‘força de recomendação’: forte)”.<sup>2</sup>

O NICE recomenda o uso de cristaloides isotônicos (contendo sódio entre 131 e 154 mEq/L), com ajustes na adição de potássio e glicose, conforme os valores de eletrólitos plasmáticos e glicemia. Para reposição de perdas contínuas, recomenda-se a utilização de solução salina 0,9% com potássio. Em pacientes com risco de retenção hídrica ou SIADH, a recomendação adicional é a restrição de fluidos em 50-80% das necessidades ou redução da oferta hídrica, com base nas perdas insensíveis (300-400mL/m<sup>2</sup>/24h) e débito urinário.<sup>12,55,56</sup> No neonato, a diretriz atualizada do NICE recomenda a oferta inicial de solução isotônica na manutenção de rotina naqueles neonatos a termo com mais de 7 dias de vida.<sup>55</sup>

A ESPNIC recomenda o uso de soluções balanceadas na fluidoterapia de manutenção em crianças gravemente enfermas, para reduzir o tempo de internação (forte consenso com nível de evidência A). O grupo destaca que não há evidência que suporte a suplementação rotineira de magnésio, cálcio, fósforo ou vitaminas e oligoelementos nas soluções de manutenção, exceto em caso de deficiência. O grupo publicou uma metanálise com 16 recomendações de consenso para a fluidoterapia em crianças, abordando indicações, tipo de solução, composição e volume de infusão (Tabela 6). Destaca-se a ênfase na prevenção de sobrecarga hídrica, com orientações específicas para ajustar o volume conforme o contexto clínico.<sup>4</sup>

**Tabela 6.** Recomendações – Terapia de manutenção em pediatria – Sociedade Europeia de Cuidados Intensivos Neonatal e Pediátrico (ESPNIC) – 2022.

| Recomendação  | Nível de evidência | Grau de concordância |
|---|--------------------|----------------------|
| <b>Indicação de terapia de manutenção IV</b>  |                    |                      |
| Em crianças agudamente enfermas, a via enteral ou oral para a administração de fluidos deve ser considerada, se tolerada, para reduzir os riscos inerentes ao acesso venoso e aos custos.                               | C                  | Consenso forte       |
| Em crianças criticamente enfermas, com melhora da condição hemodinâmica, a via enteral ou oral para administração de fluidos deve ser considerada, se tolerada, para reduzir o tempo de internação em neonatos a termo. | BPC                | Consenso forte       |
| <b>Uso de fluidos isotônicos</b>  |                    |                      |
| Em crianças criticamente enfermas, fluidos de manutenção isotônicos devem ser utilizados para reduzir o risco de hiponatremia.  | A                  | Consenso forte       |

*continua...*

... *continuação*

| Recomendação  | Nível de evidência | Grau de concordância |
|---|--------------------|----------------------|
| <b>Uso de soluções balanceadas</b>  |                    |                      |
| Em crianças criticamente enfermas, soluções balanceadas devem ser preferidas para a fluidoterapia de manutenção, com o intuito de reduzir o tempo de permanência.   | B                  | Consenso forte       |
| Em crianças enfermas, soluções utilizando lactato como tampão devem ser evitadas em contexto de disfunção hepática grave, para evitar a ocorrência de acidose láctica.  | D                  | Consenso             |
| <b>Composição da fluidoterapia (eletrólitos, glicose e micronutrientes)</b>   |                    |                      |
| Em crianças enfermas, a oferta de glicose nos fluidos de manutenção deve ser considerada em quantidades suficientes, para evitar a ocorrência de hipoglicemia, sendo sugerida monitorização de glicemia pelo menos 1x/dia.                                    | BPC                | Consenso             |
| Em crianças enfermas, a oferta de glicose nos fluidos de manutenção não deve ser excessiva, para evitar a ocorrência de hiperglicemia, sendo sugerida monitorização de glicemia pelo menos 1x/dia.  | B                  | Consenso             |
| Em crianças enfermas, não há evidência suficiente para recomendar a suplementação rotineira de cálcio, magnésio e fósforo nos fluidos de manutenção.  | BPC                | Consenso Forte       |
| Em crianças enfermas, uma quantidade apropriada de potássio deve ser incluída nos fluidos de manutenção, considerando o estado clínico da criança e uma monitorização regular dos níveis de potássio, com o intuito de prevenir a ocorrência de hipocalcemia. | BPC                | Consenso             |
| Em crianças enfermas, não há evidência suficiente para recomendar a suplementação rotineira de vitaminas e oligoelementos nos fluidos de manutenção, a não ser que haja sinais clínicos que indiquem deficiência.   | BPC                | Consenso forte       |

*continua...*

... continuação

| Recomendação  | Nível de evidência | Grau de concordância |
|---|--------------------|----------------------|
| <b>Volume de fluidos de manutenção administrado</b>   |                    |                      |
| Em crianças enfermas, todas as formas de ofertas de fluidos (ex.: medicamentos, hemoderivados, oferta enteral etc.), exceto reposição de fluidos e em contexto de transfusão maciça, devem ser consideradas, na elaboração da terapia de manutenção, com o intuito de evitar sobrecarga hídrica.  | D                  | Consenso forte       |
| Em crianças enfermas, deve-se evitar a sobrecarga hídrica e o balanço hídrico positivo acumulado, com o intuito de reduzir o tempo de internação e de ventilação mecânica.  | D                  | Consenso forte       |
| Em crianças gravemente enfermas, com risco de aumento da secreção endógena de hormônio antidiurético (HAD), deve-se considerar algum grau de restrição do volume administrado na fluidoterapia de manutenção (calculada pela fórmula de Holliday-Segar), com o objetivo de prevenir a redução da natremia. No entanto, o grau ideal de restrição e a duração dessa estratégia ainda são incertos. | C                  | Consenso forte       |
| Em crianças enfermas, com risco de aumento da secreção endógena de hormônio antidiurético, deve-se considerar restrição do volume na terapia de manutenção (calculada pela fórmula de Holliday-Segar), em 65% a 80% das necessidades diárias, para evitar sobrecarga hídrica.   | BPC                | Consenso forte       |
| Em crianças com risco elevado de estados edematosos (como insuficiência cardíaca, renal ou hepática), recomenda-se considerar a restrição do volume na fluidoterapia de manutenção (calculada pela fórmula de Holliday-Segar), para cerca de 50% a 60% das necessidades diárias, com o objetivo de prevenir sobrecarga hídrica.   | BPC                | Consenso forte       |
| Em crianças enfermas em uso de fluidoterapia de manutenção intravenosa, recomenda-se, no mínimo, reavaliação diária do balanço hídrico e do estado clínico, além de monitoramento regular dos eletrólitos, com especial atenção para os níveis de sódio.  | D                  | Consenso             |

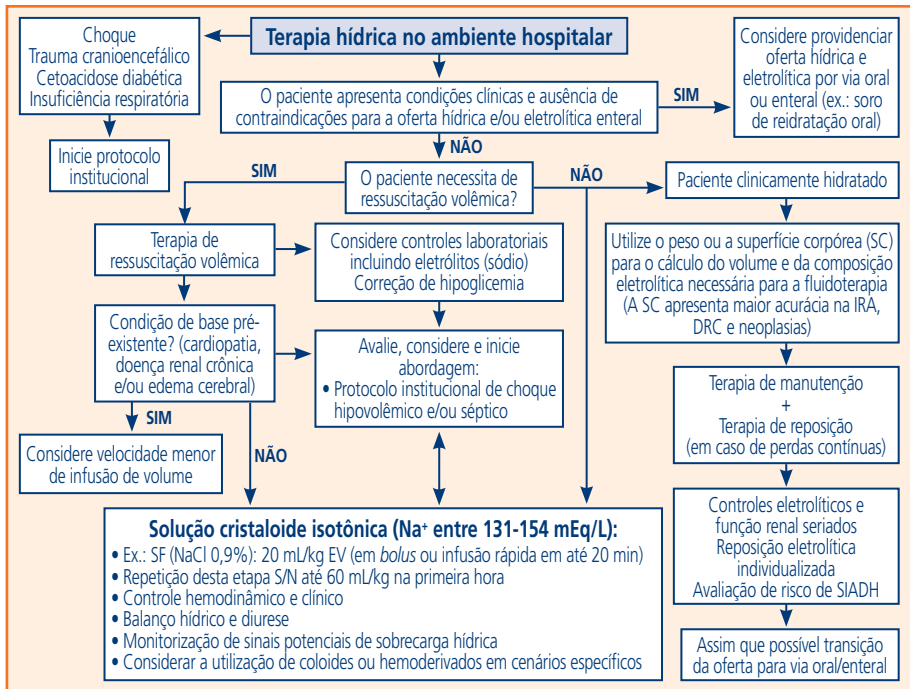
**BPC:** Boa prática clínica. **Consenso:** > 90% de concordância. **Consenso forte:** > 95% de concordância.

Fonte: Adaptado da referência<sup>4</sup>

As diretrizes recentes da AAP não especificam qual solução isotônica deve ser utilizada, deixando a escolha a critério clínico.<sup>2</sup> Em contrapartida, as recomendações da ESPNIC sugerem a preferência por cristaloides balanceados.<sup>4</sup> A maioria dos estudos emprega a salina a 0,9% como solução isotônica padrão.<sup>57</sup> No Brasil, um exemplo frequentemente utilizado é uma solução isotônica com 136 mEq/L de Na<sup>+</sup>, 25 mEq/L de K<sup>+</sup> e 570 mOsm/L, conhecida como “1.000:40:10”. Sua formulação consiste em SG 5% (1.000 mL) + NaCl 20% (40 mL) + KCl 19,1% (10 mL). O volume deve ser ajustado conforme o peso e a condição clínica do paciente.

Protocolos canadenses sugerem a estratificação do tratamento hídrico com base nos níveis de sódio plasmático: para Na<sup>+</sup> < 138 mEq/L, recomendam-se soluções isotônicas; para Na<sup>+</sup>, entre 138 e 144 mEq/L, a indicação preferencial também é de soluções isotônicas, embora soluções hipotônicas (77 mEq/L) possam ser consideradas como alternativa. Na Figura 3, apresenta-se um fluxograma para a abordagem da terapia hídrica em crianças no ambiente hospitalar. Na figura 4, propõe-se um fluxograma específico para a escolha da solução de manutenção, levando em consideração a doença de base e a variação do sódio plasmático.<sup>53</sup>

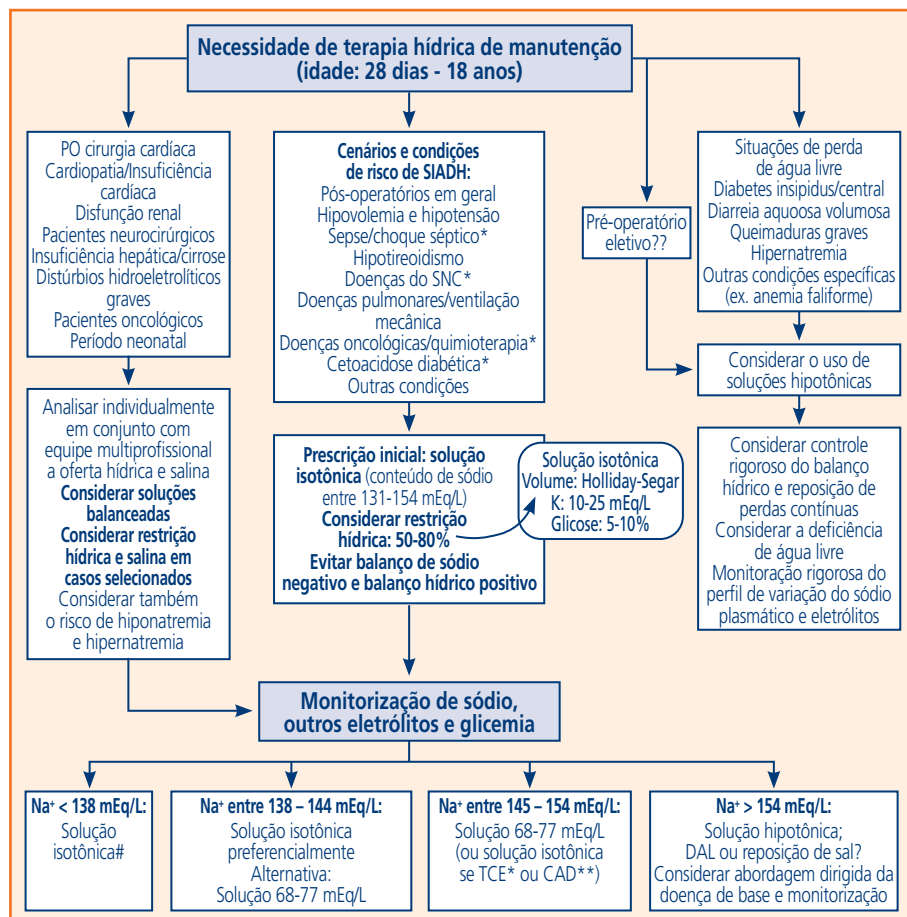
**Figura 3.** Fluxograma com princípios da terapia hídrica em crianças e adolescentes no ambiente hospitalar.



**IRA:** injúria renal aguda. **DRC:** doença renal crônica. **SIADH:** síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Fonte: Adaptado das referências<sup>2,12,17,55,56</sup>

**Figura 4.** Sugestão de fluxograma de abordagem da terapia hídrica de manutenção em pediatria (28 dias a 18 anos de idade).



**PO:** pós-operatório. **SIADH:** secreção inapropriada de hormônio antidiurético. **SNC:** sistema nervoso central. **TCE:** trauma cranioencefálico. **CAD:** cetoacidose diabética. **DAL:** Deficiência de água livre. # Solução isotônica preferencialmente adicionada de glicose 5%.

\* Considerar protocolo institucional específico. Pacientes com TCE apresentam risco de edema cerebral e não devem receber soluções hipotônicas.

\*\* Considerar protocolo institucional específico em casos de CAD.

Decisões sobre o uso de solução isotônica versus hipotônica, habitualmente com adição de potássio para terapia de manutenção e terapia de déficit, também dependem do julgamento clínico, com base no paciente, no estado de hidratação e na progressão da concentração de sódio e da osmolaridade plasmática. Soluções isotônicas (SF 0,9%) ou soluções balanceadas (Ringer lactato ou Plasma-lyte®) são preferenciais às soluções hipotônicas. A terapia de manutenção deve respeitar uma reidratação lenta, devendo-se evitar volumes de infusão elevados inicialmente. A transição de oferta para via oral deve ser realizada, assim que possível, nas primeiras 24 h da CAD.

Fonte: Adaptado das referências<sup>2,3,12,70</sup>

#### 5.2.4. SEGURANÇA DAS SOLUÇÕES ISOTÔNICAS

Embora o uso de soluções isotônicas, como a solução salina 0,9%, seja amplamente recomendado, algumas críticas sobre possíveis efeitos adversos têm sido apontadas. A sobrecarga hidrossalina, com a expansão do LEC, hipernatremia e acidose metabólica hiperclorêmica são riscos potenciais, especialmente em pacientes com distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. No entanto, apesar de esses eventos serem pouco relatados, tal temática tem recebido maior atenção ao longo dos últimos anos.<sup>15,36,48,58</sup>

Um dos mecanismos que explica a acidose metabólica associada à infusão de solução salina a 0,9% é a “acidose dilucional”, decorrente da rápida expansão de volume, com retenção de cloreto e redução nos níveis séricos de bicarbonato. A hipercloremia poderia estar relacionada potencialmente com eventos adversos – como anormalidades da coagulação, vasoconstrição de arteríola aferente e redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (mediada por *feedback* tubuloglomerular), lesão endotelial, distúrbios da contratilidade cardíaca, hipotensão e aumento da resposta pró-inflamatória –, fatores que podem contribuir para maior incidência de injúria renal aguda.<sup>58</sup> Diante dessas complicações, algumas sociedades pediátricas recomendam o uso de soluções isotônicas balanceadas, contendo dextrose e eletrólitos, como abordagem de primeira linha para crianças hospitalizadas, devido à sua eficácia na prevenção de hiponatremia e outros distúrbios hidroeletrólíticos.<sup>4</sup>

As diretrizes da AAP para terapia de manutenção com soluções isotônicas apresentam exceções importantes, incluindo os pacientes neurocirúrgicos, portadores de cardiopatias congênitas ou adquiridas, hepatopatias, neoplasias, insuficiência adrenal, disfunção renal, *diabetes insipidus*, diarreia aquosa volumosa, queimaduras graves e os pacientes com hipernatremia ou distúrbios eletrólíticos graves, além de adolescentes com mais de 18 anos.<sup>2</sup>

Pacientes com edema, insuficiência cardíaca, cirrose ou síndrome nefrótica possuem capacidade reduzida de excretar água livre e sódio, sendo propensos à sobrecarga hídrica e à hiponatremia dilucional ao receberem soluções isotônicas. Situações similares ocorrem em glomerulopatias, disfunção renal (hipervolemia, retenção de sódio, redução da TFG e limitação na excreção de água livre) e tubulopatias, como as nefropatias perdedoras de sal ou água livre.<sup>2</sup> Essas condições demandam ajustes rigorosos na prescrição de fluidos intravenosos, para evitar complicações associadas.

Apesar das considerações e das situações de exceção discutidas, as soluções isotônicas são preferíveis na terapia de manutenção em comparação com as soluções hipotônicas. Essa escolha é fundamentada na importância de prevenir a hiponatremia intra-hospitalar iatrogênica, a qual está associada a graves sequelas neurológicas. Evidências recentes reforçam a superioridade das soluções isotônicas, demonstrando redução significativa do risco de hiponatremia em crianças hospitalizadas e até mesmo em neonatos em unidades de terapia intensiva.<sup>15,54,55</sup>

Conclui-se que o uso indiscriminado de soluções hipotônicas deve ser evitado, considerando-se suas limitações e a ampla disponibilidade de alternativas mais seguras, para minimizar riscos e melhorar os desfechos em pediatria hospitalar.

## 6. ABORDAGEM PRÁTICA NA PEDIATRIA E EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

A terapia de manutenção em crianças deve ser conduzida com a mesma precisão aplicada à prescrição de medicamentos, ajustando cuidadosamente a dose, a velocidade de infusão e a composição dos fluidos às necessidades individuais e ao contexto clínico de cada paciente.

A avaliação clínica detalhada é fundamental na prescrição da terapia de manutenção, considerando fatores como estado de hidratação e volemia, comorbidades, distúrbios eletrolíticos e ácidos-bases, além de perdas sensíveis e insensíveis. Na ausência de choque ou se este já foi controlado, a terapia de correção do déficit hídrico foca na reposição de perdas hídricas prévias.

O distúrbio hídrico é estimado, preferencialmente, pela perda de peso do paciente no momento do diagnóstico ou, na ausência de registros recentes, por meio de sinais clínicos de desidratação (Tabela 7).<sup>12,23</sup> Esse distúrbio está frequentemente relacionado a fontes potenciais de hipovolemia, como gastroenterite, vômitos, hemorragias ou sequestro para o terceiro espaço. É importante destacar que a estimativa inicial do grau de desidratação é aproximada, devendo ser reavaliada e monitorada com base em dados clínicos e laboratoriais. Lembrar que, em casos de hipernatremia, o grau de desidratação pode ser subestimado, exigindo maior atenção.

**Tabela 7.** Sinais compatíveis com desidratação e depleção volêmica em crianças e lactentes\*. O diagnóstico pode ser estabelecido na evidência de ao menos três dos dados clínicos apresentados.

|   | <b>Desidratação leve</b>                      | <b>Desidratação Moderada</b>                                      | <b>Desidratação grave</b> |
|---|---|---|---------------------------|
| <b>Perda de peso aproximado (dependente da idade)</b> | 3-5%  | 6-9%  | 10-15%                    |
| <b>Sinais sistêmicos e aparência geral</b>            | Irritabilidade, porém, alerta; Sinais de sede | Apatia ou irritabilidade#; hipotensão postural (crianças maiores) | Letargia ou coma#         |
| <b>Qualidade do pulso Radial</b>                      | Normal e cheio                                | Rápido  | Rápido e fraco#           |
| <b>Reperusão capilar</b>                              | Normal  | ~ 2-3 segundos  | >3 segundos               |

*continua...*

... continuação

|  | <b>Desidratação leve</b>     | <b>Desidratação Moderada</b> | <b>Desidratação grave</b>                    |
|--|------------------------------|------------------------------|--|
| <b>Pressão arterial sistólica</b>                      | Normal                       | Normal para reduzida         | Reduzida                                     |
| <b>Qualidade e frequência da respiração</b>            | Normal                       | Amplitude profunda           | Amplitude profunda e taquipneia <sup>#</sup> |
| <b>Mucosa bucal</b>                                    | Levemente seca               | Seca                         | Francamente seca                             |
| <b>Fontanela anterior</b>                              | Normal                       | Deprimida                    | Francamente deprimida                        |
| <b>Olhos</b>   | Normal                       | Encovados                    | Intensamente encovados <sup>#</sup>          |
| <b>Lágrimas</b>  | Presente                     | Ausente                      | Ausente                                      |
| <b>Turgor cutâneo**</b>                                | Normal                       | Reduzido <sup>#</sup>        | Pastoso <sup>#</sup>                         |
| <b>Pele</b>  | Normal                       | Fria                         | Fria; mosqueada; acrocianose                 |
| <b>Volume urinário (incluindo informação dos pais)</b> | Normal ou levemente reduzido | Moderadamente reduzido       | Ausente por horas (anúria)                   |
| <b>Gravidade específica da urina</b>                   | < 1.020                      | 1.020-1.030                  | >1.030                                       |

\* A avaliação dos sinais clínicos de desidratação pode estar prejudicada em função das variações do sódio plasmático (em situações de hipernatremia, os sinais clínicos de desidratação podem estar clinicamente subestimados).

\*\* A avaliação do turgor cutâneo pode estar comprometida em pacientes desnutridos e conforme o sódio plasmático (a hipernatremia pode tornar o turgor cutâneo pastoso).

# “Red flags” para sinais clínicos de desidratação.

Fonte: Adaptado das referências<sup>12,23,56,68</sup>

As estratégias de tratamento variam conforme a doença de base, a presença de manifestações clínicas e os distúrbios eletrolíticos associados. Na prática, a terapia hídrica é planejada para as 24 horas seguintes, incorporando o volume do distúrbio hídrico, a terapia de manutenção e a reposição de perdas contínuas. Do volume total programado, subtraem-se os fluidos isotônicos previamente administrados durante a fase de expansão.

## 6.1. DESIDRATAÇÃO

Com base nas perdas proporcionais de sal e água e na concentração de sódio plasmático, a desidratação pode ser classificada em: hiponatrêmica ou hipotônica ( $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$ ); isonatrêmica ou isotônica ( $\text{Na}^+$  entre 135 e 145  $\text{mEq/L}$ ); e hipernatrêmica ou hipertônica ( $\text{Na}^+ > 145 \text{ mEq/L}$ ). Na prática clínica, a desidratação isonatrêmica é a apresentação mais frequente.<sup>29</sup>

Dependendo do grau e do tipo de desidratação, bem como da duração do distúrbio, a estratégia da terapia de manutenção deve ser continuamente reavaliada. Essa revisão deve considerar a oferta e a concentração de eletrólitos, com atenção especial ao sódio sérico, além de ajustar a velocidade de infusão de líquidos conforme necessário.<sup>12,29,56,59</sup>

Em crianças desidratadas com suspeita ou evidência de alcalose metabólica, como em casos de vômitos isolados ou estenose hipertrófica de piloro, o uso de soluções como Ringer Lactato ou Plasma-Lyte® deve ser evitado, devido à presença de lactato ou acetato, que podem agravar a alcalose metabólica. Nessas situações, a infusão de solução salina a 0,9% é a escolha mais racional e adequada.<sup>32</sup>

## 6.2. CENÁRIOS CLÍNICOS ESPECIAIS

A condução da fluidoterapia hídrica apresenta particularidades específicas em cenários clínicos – como sepse e choque séptico, trauma crânioencefálico, cetoacidose diabética (CAD) e pós-transplante renal. Esses contextos exigem adesão a protocolos institucionais e consideração das evidências mais recentes da literatura, para garantir um tratamento adequado e seguro.

Uma metanálise recente destacou que o uso de cristaloides balanceados na reposição de fluidos no período perioperatório de transplante renal pode estar associado à menor incidência de função tardia do enxerto, além de melhor controle eletrolítico e ácido-base, quando comparado ao uso de solução salina 0,9%. Essas evidências reforçam a necessidade de personalizar a escolha das soluções com base no contexto clínico e nas condições do paciente.<sup>60</sup>

As diretrizes internacionais da Campanha de Sobrevivência à Sepse para o tratamento do choque séptico e da disfunção orgânica associada à sepse em crianças recomendam, entre outras medidas, o uso de cristaloides balanceados/tamponados, em vez da solução salina a 0,9%, durante a fase inicial de ressuscitação volêmica. Embora não haja recomendação específica quanto ao tipo de solução para manutenção, há uma ênfase na necessidade de uma fluidoterapia criteriosa e individualizada após essa fase inicial, com o objetivo de evitar a sobrecarga hídrica (SH) e outras complicações associadas<sup>61</sup>.

Na CAD, diversos fatores estão associados ao risco de edema cerebral, incluindo o rápido declínio da glicemia após o início da insulinoterapia, as alterações na pressão

oncótica, o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, as mudanças no fluxo sanguíneo cerebral e a reidratação excessiva com soluções hipotônicas. A terapia de manutenção na CAD deve priorizar uma reidratação lenta, evitando a administração inicial de volumes elevados de infusão. A transição para reposição oral deve ser realizada assim que possível, preferencialmente nas primeiras 24 horas de tratamento, para minimizar complicações e promover uma recuperação mais segura.<sup>62</sup>

As diretrizes da *Internacional Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)*, de 2022, recomendam o uso de solução salina com concentração entre 0,45% e 0,9% ou cristaloides balanceados para reposição do distúrbio de fluidos em pacientes com CAD, sugerindo ainda que a expansão na primeira hora seja realizada com salina 0,9%. Essas recomendações são embasadas pelo estudo multicêntrico "PECARN FLUID trial", incluindo 1.389 casos de pacientes pediátricos com CAD. Nesse estudo, foram comparados quatro grupos de tratamento, sendo utilizadas solução salina 0,45% ou 0,9%, com taxas de infusão rápida (reposição do distúrbio hídrico em 36 h) e lenta (reposição do déficit hídrico em 48 h), não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à ocorrência de edema cerebral ou outras sequelas neurológicas.<sup>69</sup>

Existem diferentes possibilidades de abordagem na condução da oferta de fluidos para pacientes pediátricos com CAD, destacando-se a importância da adesão a protocolos institucionais.

## 7. ABORDAGEM DAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À TERAPIA HÍDRICA

### 7.1. HIPONATREMIA

Em caso de hiponatremia assintomática, evidenciada durante a oferta hídrica intravenosa em RNT, lactentes e crianças, devemos revisar o estado de hidratação e, se o paciente estiver recebendo fluido hipotônico, devemos mudar para a oferta de solução isotônica.<sup>55</sup>

Em pacientes hipervolêmicos ou com SIADH, o tratamento inicial envolve restrição hídrica (50 a 80% do volume de manutenção, ou perda insensível – 300 a 400mL/m<sup>2</sup>/dia – acrescida do débito urinário) e tratamento da causa subjacente.<sup>55</sup>

Na hiponatremia aguda sintomática, que se desenvolve durante a fluidoterapia intravenosa, as manifestações são variadas, podendo se apresentar com cefaleia, náuseas, vômitos, zumbido, irritabilidade, letargia, fadiga e câibras. Essa condição deve ser

---

tratada com *bolus* de solução salina hipertônica (NaCl 3%), 2 mL/Kg (máximo de 100mL) em 10 a 15 minutos. Caso os sintomas persistam, um segundo *bolus* pode ser administrado durante os próximos 10 a 15 minutos. Se os sintomas persistirem após o segundo *bolus*, deve-se verificar o nível de sódio plasmático e considerar administrar um terceiro *bolus* – durante 10 a 15 minutos. A concentração de sódio plasmático deve ser aferida pelo menos a cada hora. À medida que os sintomas se resolvam, pode-se diminuir a frequência das aferições de sódio plasmático com base na resposta ao tratamento.<sup>55</sup>

A reversão da hiponatremia precisa ser monitorada cuidadosamente, para evitar correção excessiva e consequente desmielinização. A correção máxima ideal deve ser entre 8 e 10 mEq/L/24 horas ou 15 e 20 mEq/L/48 horas.<sup>41,55</sup>

## 7.2. SOBRECARGA HÍDRICA

A síndrome de sobrecarga de fluidos ou sobrecarga hídrica (SH) é uma complicação decorrente do acúmulo excessivo de fluidos por via parenteral, podendo levar a edema intersticial, disfunção orgânica progressiva e aumento da morbimortalidade. Esse acúmulo prejudica a difusão de oxigênio e metabólitos, altera a arquitetura tecidual, bloqueia o fluxo sanguíneo capilar e a drenagem linfática, além de comprometer as interações celulares. Crianças gravemente doentes, especialmente as admitidas em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP), são particularmente vulneráveis a essa condição, com uma prevalência de SH em aproximadamente um terço dos casos.<sup>63</sup> Uma metanálise recente descreveu que, para cada aumento de 1% na SH, há o incremento de 6% no risco de mortalidade. O estudo também mostrou que percentuais de SH (%SH) de 5% e de 10%, nas primeiras 24h de internação em UTIP, foram associados a chance de 7,9 e 8,7 vezes maior de mortalidade, respectivamente.<sup>63</sup>

Em pacientes hipervolêmicos, a abordagem inicial envolve restrição hídrica, com oferta de 50% a 80% do volume de manutenção ou ofertando o equivalente à perda insensível (300 a 400mL/m<sup>2</sup>/dia) acrescida do débito urinário.<sup>55</sup>

## 7.3. HIPERNATREMIA

Em caso de hipernatremia (sódio sérico >145 mEq/L) observada durante a terapia hídrica, a avaliação inicial deve incluir o estado de hidratação do paciente. Havendo sinais de desidratação ou hipovolemia, considerando a urgência da situação, deve-se proceder à hidratação venosa com cloreto de sódio 0,9% (10 a 20 mL/kg), com velocidade de infusão adequada ao contexto clínico individual de cada paciente. Após a restauração da volemia e da perfusão tissular, deve ser realizada a correção da deficiência de água livre, com período de correção individualizado, de acordo com a magnitude da alteração da natremia

(145 a 157 mEq/L – 24 horas, 158 a 170 mEq/L – 48 horas, 171 a 183 mEq/L – 72 horas, 184 a 196 mEq/L – 96 horas). Para pacientes assintomáticos, é possível dar preferência para a oferta de água livre por via enteral. Nos demais casos, utilizam-se fluidos hipotônicos, sendo preciso levar em conta, além da deficiência de água livre, as necessidades de manutenção e as perdas contínuas concomitantes.<sup>55</sup>

Certifique-se de fazer a correção de forma lenta (preferencialmente < 0,5 mEq/L/h, não excedendo 12 mEq/L em 24h). Devemos evitar correções rápidas com solução hipotônicas, principalmente na hipernatremia crônica, devido ao risco de edema cerebral. Avalie as concentrações plasmáticas de sódio a cada 4-6 horas nas primeiras 24 horas e, posteriormente, ajuste a frequência das aferições conforme a resposta ao tratamento.<sup>55</sup>

## 8. MONITORAMENTO CLÍNICO E LABORATORIAL DURANTE A FLUIDOTERAPIA

O monitoramento da terapia intravenosa em crianças envolve a avaliação contínua do estado volumétrico, das alterações no sódio sérico e do peso corporal, além do balanço hídrico. No momento da admissão e ao longo da internação, medidas objetivas e subjetivas devem ser usadas para avaliar o estado de hidratação da criança. Aferições de entradas e perdas, peso corporal, pulso, pressão arterial, aparência das mucosas, turgor cutâneo, tempo de enchimento capilar, aspecto da fontanela e presença de lágrimas permitirão estimar o estado de hidratação.<sup>64</sup> A frequência de avaliação depende da gravidade do quadro e da necessidade de ajustes na terapia. Pesagens diárias ajudam a detectar retenção (aumento de peso) ou perda de água livre (redução de peso) e devem ser mantidas em pacientes hospitalizados em terapia intravenosa (IV) prolongada. É essencial monitorar rigorosamente o balanço hídrico em crianças hospitalizadas e criticamente enfermas. Em pacientes críticos, o balanço pode ser avaliado até três vezes ao dia. Para casos estáveis, avaliações diárias são suficientes. Estudos utilizam definições heterogêneas para avaliação da percentagem da SH, reforçando a necessidade urgente de critérios padronizados para a SH em doenças críticas pediátricas.<sup>63</sup> A métrica mais usada para avaliar a SH é o percentual de SH (%SH), calculado pela equação:

$$\%SH = \left( \frac{\text{Total de líquidos administrados (L)} - \text{Total de perdas (L)}}{\text{Peso na admissão}} \right) \times 100$$

A análise de amostras de sangue e urina também são ferramentas úteis na avaliação da hidratação e de mudanças do balanço hídrico. As diretrizes do NICE, do Reino Unido, de 2020, também destacam a importância de monitorar a glicemia e as

concentrações de eletrólitos plasmáticos no início da terapia e, no mínimo, a cada 24 horas<sup>55</sup>. Aferições seriadas do sódio sérico identificam mudanças na água corporal. O aumento do sódio indica perda de água, necessitando reposição, enquanto a sua redução sugere retenção hídrica, indicando restrição de volume. Geralmente, mede-se o sódio inicialmente, após 6 a 12 horas, e depois conforme a estabilidade do paciente, com maior frequência (1 a 4 horas) em casos graves<sup>55,65</sup>.

## 9. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Concluindo, na prática clínica pediátrica, as seguintes orientações são recomendadas para a terapia hídrica e para a escolha da solução de manutenção:<sup>2,4,55</sup>

01. A terapia de fluidos intravenosos em crianças deve ser realizada com a mesma precisão da prescrição de medicamentos, ajustando dose, velocidade e composição às necessidades individuais do paciente. É fundamental considerar indicações, contraindicações e possíveis efeitos adversos graves, elaborando um plano de terapia hídrica individualizado, com reavaliações frequentes para garantir segurança e eficácia.
02. Sempre que possível, priorize a ingestão espontânea de líquidos por via oral ou enteral, permitindo que a criança autorregule sua hidratação, em vez de recorrer à administração intravenosa. A hidratação oral ou enteral também favorece a realimentação precoce.
03. Antes de iniciar a terapia intravenosa de manutenção, avalie fatores de risco para SIADH, o perfil eletrolítico prévio e o risco de distúrbios eletrolíticos conforme a doença de base.
04. Neonatos a termo com mais de sete dias, lactentes, crianças e adolescentes, que necessitem de terapia hídrica de manutenção, devem receber, na maioria dos cenários clínicos, soluções isotônicas adicionadas de glicose (inicialmente 5%), embora existam controvérsias no período neonatal. O potássio é adicionado, conforme função renal, diurese e nível sérico.
05. Apesar da recomendação da diretriz da ESPNIC pelo uso de soluções balanceadas na fluidoterapia de manutenção, os cristaloides isotônicos ainda são amplamente utilizados na prática clínica. Isso se deve, principalmente, ao menor custo, à ampla disponibilidade e ao suporte de evidências que respaldam sua administração concomitante com medicamentos. No entanto, espera-se que, com o avanço das evidências científicas e a atualização das diretrizes, as soluções balanceadas sejam progressivamente mais aceitas e incorporadas como padrão de cuidado em um futuro próximo.

06. O cálculo da taxa de manutenção hídrica geralmente é baseado no peso corporal atual, mas, em casos de sobrecarga hídrica ou desidratação, o uso do peso seco pode ser mais adequado.
07. A limitação de volumes e a individualização do tratamento são estratégias fundamentais para prevenir complicações associadas à hiponatremia, garantindo maior segurança no cuidado pediátrico. Em pacientes com risco de SIADH e hiponatremia iatrogênica, recomenda-se restringir a oferta hídrica para 50-80% das necessidades de manutenção.
08. Situações especiais – como neonatos prematuros, cardiopatas, hepatopatas, pacientes com disfunção renal, diabetes insipidus, diarreia volumosa, queimaduras graves, insuficiência adrenal, distúrbios eletrolíticos graves, condições neurocirúrgicas ou oncológicas – exigem uma abordagem individualizada e multiprofissional para a terapia hídrica, considerando sempre o custo-benefício e os riscos envolvidos. Em casos específicos de perdas excessivas de água livre, como diabetes insipidus (central ou nefrogênico), diarreia volumosa ou queimaduras extensas, pode ser necessária a utilização inicial de soluções hipotônicas.
09. A fluidoterapia em casos de sepse e CAD deve ser avaliada com base nas diretrizes atualizadas das sociedades científicas, considerando-se adicionalmente, os protocolos institucionais.
10. Quando a terapia de manutenção é indicada, é fundamental monitorar regularmente o curso clínico, o estado neurológico, o balanço hídrico, o peso diário e o perfil eletrolítico. A detecção ativa de hiponatremia, hipernatremia e distúrbios de potássio, cálcio, fosfato, magnésio e equilíbrio ácido-base é crucial para ajustar a composição hidroeletrólítica e a velocidade de infusão das soluções intravenosas, considerando a gravidade da doença, a doença de base e os perfis hemodinâmico e eletrolítico do paciente.
11. É essencial avaliar continuamente o volume e a composição hidroeletrólítica da terapia parenteral, bem como a justificativa para sua manutenção intravenosa, buscando transicionar para a via oral ou enteral assim que viável.
12. A dupla checagem das recomendações, bem como da composição e da velocidade de infusão das soluções intravenosas, pelos profissionais de saúde, é altamente recomendada – para prevenir efeitos adversos e minimizar potenciais desfechos clínicos indesejáveis.

## REFERÊNCIAS

01. McNab S. Intravenous maintenance fluid therapy in children. *J Paediatr Child Health*. 2016 Feb;52(2):137-140. doi:10.1111/jpc.13076.

- 
02. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, Basu RK, Conway EE Jr, Fehr JJ, Hawkins C, Kaplan RL, Rowe EV, Waseem M, Moritz ML; Subcommittee on Fluid and Electrolyte Therapy. Clinical practice guideline: Maintenance intravenous fluids in children. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20183083. doi:10.1542/peds.2018-3083.
  03. Somers M. Maintenance intravenous fluid therapy in children. UpToDate, Somers M, ed. Acesso em: 12 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
  04. Brossier DW, Tume LN, Briant AR, et al. ESPNIC intravenous maintenance fluid therapy in acute and critically ill children Group. ESPNIC clinical practice guidelines: Intravenous maintenance fluid therapy in acute and critically ill children - a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022 Dec;48(12):1691-1708. doi:10.1007/s00134-022-06882-z.
  05. Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Dis Child*. 2007 Jun;92(6):546-550. doi:10.1136/adc.2006.106377.
  06. Herrin J. Management of Fluid and Electrolyte Abnormalities in Children. In: Mount D, Sayegh M, Singh A, editors. *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acido-Base Balance*. Springer; 2013:147-170.
  07. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957 May;19(5):823-832.
  08. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):227-230. doi:10.1542/peds.111.2.227.
  09. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1350-1360. doi:10.1056/NEJMra1412877.
  10. Choong K, Bohn D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May;83(2 Suppl):S3-S10. doi:10.2223/JPED.1614.
  11. McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T, Davidson A, Dorofaeff T. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 18;2014(12):CD009457. doi:10.1002/14651858.CD009457.pub2.
  12. Neilson J, O'Neill F, Dawoud D, Crean P, Group GD. Intravenous fluids in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2015 Dec 9;351:h6388. doi:10.1136/bmj.h6388.
  13. Friedman JN, Beck CE, DeGroot J, Geary DF, Sklansky DJ, Freedman SB. Comparison of isotonic and hypotonic intravenous maintenance fluids: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2015 May;169(5):445-451. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3809.
-

14. Duke T. Maintenance intravenous fluids for children: enough evidence, now for translation and action. *Paediatr Int Child Health*. 2016 Aug;36(3):165-167. doi:10.1080/20469047.2016.1180774.
15. Langer T, Limuti R, Tommasino C, van Regenmortel N, Duval E, Caironi P, Malbrain MNG, Pesenti A. Intravenous fluid therapy for hospitalized and critically ill children: rationale, available drugs and possible side effects. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018;50(1):49-58. doi:10.5603/AIT.a2017.0058.
16. Bockenhauer D. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Children. In: Yu A, Chertow G, Luyckx V, et al, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 11th ed. Elsevier; 2020. p.2378-2378-2405.e4.
17. Greenbaum L. Maintenance and Replacement Therapy. In: Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22nd ed. Elsevier; 2025p. 525-529.e1.
18. Bockenhauer D, Zieg J. Electrolyte disorders. *Clin Perinatol*. 2014 Sep;41(3):575-590. doi:10.1016/j.clp.2014.05.007.
19. Vogt B. The Kidney and Urinary Tract of the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 12th ed. Elsevier; 2025. p. 1966-1989.
20. McEwen S, Vogt B. The Kidney. In: Fanaroff AA., Fanaroff JM, editors. *Klaus and Fanaroff's Care of the High-Risk Neonate*. Elsevier; 2020. p. 333-351.e2.
21. McAleer I, Chiang K. Renal Development. In: Gleason CA, Sawyer T, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 11th ed. Elsevier; 2024. p.1087-2099.e1.
22. Wright C, Posencheg M, Seri I. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Balance. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, editors. *Klaus and Fanaroff's Care of the High-Risk Neonate*. Elsevier; 2020. p. 231-252.e4.
23. Ellis D, Moritz M. Regulation of Fluids and Electrolytes. In: *Smith's Anesthesia for Infants and Children*. 9th ed. 2017. p. 108-144.e5.
24. Ringer S. Physiological Management of Fluid and Electrolyte Therapy in Newborns. In: Lorenz JM, Baum MG, Brennan KG, editors. *Neonatology Questions and Controversies: Renal, Fluid & Electrolyte Disorders*. 2024. p. 62-73.
25. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol*. 2016 Dec;31(12):2213-2222. doi:10.1007/s00467-016-3320-x.
26. O'Brien F, Walker IA. Fluid homeostasis in the neonate. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jan;24(1):49-59. doi:10.1111/pan.12326.
27. Rees L, Bockenhauer D, Webb N, Punaro M. *Paediatric Nephrology*. 3rd ed. Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics. Oxford University Press; 2019.

- 
28. Bohn D. Fluids and electrolytes in pediatrics. In: Fink MP, Abraham E, Vincent J, Kochanek P, editors. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Elsevier Saunders; 2005. p. 1131–1137.
  29. Feld L, Friedman A, Massengill S. Disorders of Water Homeostasis. In: Feld L, Frederik J, Kaskel, editors. *Fluid and Electrolytes in Pediatrics. A Comprehensive Handbook*. Humana Press; 2010: p. 3-46.
  30. Bohn D. Fluid and Electrolytes in Pediatrics. In: JL Vincent, Abraham E, Moore FA, Kochanek PM, Fink MP, editors. *Textbook of Critical Care*. 7th ed. 2017. p. 766-772.e2.
  31. Simonetti G, Lava S, Milani G, Bianchetti G. Differential Diagnosis and Management of Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. In: Schaefer F, Greenbaum LA, editors. *Pediatric Kidney Disease*. 3rd ed. Springer; 2023. p. 905-965.
  32. Greenbaum L. Electrolyte and Acid-Base Disorders. Composition of Body Fluids. In: Kliegman RM, St Geme JW, et al., editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 22nd ed. 2025. p. 485-525.e1.
  33. Chan J, Santos F. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Children. In: Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 10th ed. 2016. p. 2365-2401.e6.
  34. Madden, N, Trachtman H. Physiology of the Developing Kidney: Sodium and Water Homeostasis and Its Disorders. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL. editors. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer; 2016. p. 181-217.
  35. Hall A, Chen J, Patel D, Moritz M. Parenteral Fluid Therapy for Infants and Children. In: Kellerman R, Heidelbaugh J, Lee E, editors. *Conn's Current Therapy Elsevier*; 2025. p. 1409-1414.
  36. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia--why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Jul;3(7):374-382. doi:10.1038/ncpneph0526.
  37. Powers KS. Dehydration: Isotremic, Hyponatremic, and Hypernatremic Recognition and Management. *Pediatr Rev*. 2015 Jul;36(7):274-83; quiz 284-5. doi:10.1542/pir.36-7-274.
  38. Friedman A. Fluid and electrolyte therapy: a primer. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):843-6. doi:10.1007/s00467-009-1189-7.
  39. Friedman AL. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):380-8. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00092.x.
  40. Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed B. *Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. 8th ed. McGraw Hill; 2020.

41. Driano JE, Lteif AN, Creo AL. Vasopressin-Dependent Disorders: What Is New in Children? *Pediatrics*. 2021 May;147(5):e2020022848. doi:10.1542/peds.2020-022848.
42. Bardanzellu F, Marcialis MA, Frassetto R, Melis A, Fanos V. Differential diagnosis between syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome in children over 1 year: proposal for a simple algorithm. *Pediatr Nephrol*. 2022 Jul;37(7):1469-1478. doi:10.1007/s00467-021-05250-1.
43. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ*. 1992 May 9;304(6836):1218-22. doi:10.1136/bmj.304.6836.1218.
44. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM*. 2006 Dec;99(12):877-80. doi:10.1093/qjmed/hcl120.
45. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1279-84. doi:10.1542/peds.113.5.1279.
46. Moritz ML, Ayus JC. New aspects in the pathogenesis, prevention, and treatment of hyponatremic encephalopathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jul;25(7):1225-38. doi:10.1007/s00467-009-1323-6.
47. Field JJ, Vichinsky EP. Sickle cell disease: Overview of management during hospital admission. Acesso em: 17 de janeiro 2025. Disponível em: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
48. McNab S, Duke T, South M, et al. 140 mmol/L of sodium versus 77 mmol/L of sodium in maintenance intravenous fluid therapy for children in hospital (PIMS): a randomised controlled double-blind trial. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1190-7. doi:10.1016/S0140-6736(14)61459-8.
49. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child*. 2006 Mar;91(3):226-32. doi:10.1136/adc.2005.084103.
50. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010 Feb;156(2):313-9.e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2009.07.059.
51. Choong K, Arora S, Cheng J, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):857-66. doi:10.1542/peds.2011-0415.

- 
52. Shamim A, Afzal K, Ali SM. Safety and efficacy of isotonic (0.9%) vs. Hypotonic (0.18%) saline as maintenance intravenous fluids in children: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2014 Dec;51(12):969-74. doi:10.1007/s13312-014-0542-5.
  53. Friedman JN, Committee AC, Sniderman J, Buba M, Chan K. Risk of acute hyponatremia in hospitalized children and youth receiving maintenance intravenous fluids. Canadian Paediatric Society. Updated Jul 15, 2024. Acesso em: 19 de janeiro de 2025. Disponível em: <https://cps.ca/documents/position/acute-hyponatremia-inhospitalized-children-and-youth>
  54. Amer BE, Abdelwahab OA, Abdelaziz A, et al. Efficacy and safety of isotonic versus hypotonic intravenous maintenance fluids in hospitalized children: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatr Nephrol.* 2024 Jan;39(1):57-84. doi:10.1007/s00467-023-06032-7.
  55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020 *Surveillance of intravenous fluid therapy in children and young people in hospital (Guideline NG29)*. NICE: 2020.
  56. National Clinical Guideline Centre *IV Fluids in Children: Intravenous Fluid Therapy in Children and Young People in Hospital*. NICE; 2015.
  57. Girdwood ST, Parker MW, Shaughnessy EE. Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: Maintenance Intravenous Fluids in Infants and Children. *J Hosp Med.* 2019 Mar;14(3):170-1. doi:10.12788/jhm.3177.
  58. Stenson EK, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Hyperchloremia Is Associated With Complicated Course and Mortality in Pediatric Patients With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Feb;19(2):155-60. doi:10.1097/PCC.0000000000001401.
  59. Slotik I, Skorecki K. Disorders of Sodium Balance. In: Yu A, Chertow G, Luyckx V, et al, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 11th ed. 2020. p. 390-442.e13.
  60. Carvalho Pereira L, Carvalho Pereira I, Dias Delfino Cabral T, Viana P, Mendonça Ribeiro A, Amaral S. Balanced Crystalloids Versus Normal Saline in Kidney Transplant Patients: An Updated Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis. *Anesth Analg.* 2024 Jul;139(1):58-67. doi:10.1213/ANE.0000000000006932.
  61. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic Shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(Suppl 1):10-67.
-

62. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:155-177. doi:10.1111/pedi.12701.
63. Lintz VC, Vieira RA, Carioca FL, et al. Fluid accumulation in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024 Aug;74:102714. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102714.
64. Alexander E, Weatherhead J, Creo A, Hanna C, Steien DB. Fluid management in hospitalized pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2022 Oct;37(5):1033-49. doi:10.1002/ncp.10876.
65. Meyers R. Management of Pediatric Parenteral Fluids. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2024 Aug;29(4):346-53. doi:10.5863/1551-6776-29.4.346.
66. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007 Dec;15(12):1341-7. doi:10.1007/s00520-007-0309-9.
67. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581-9. doi:10.1056/NEJM200005253422107.
68. Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics*. 1997 May;99(5):E6. doi:10.1542/peds.99.5.e6.
69. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2275-87. doi:10.1056/NEJMoa1716816.
70. Betcherman L, Ulrich E, Sullivan K, Noone D. Fluids, electrolytes, and acid–base. In: Silver S, Schonfeld D, Neville S, Diskin C, editors. *The Hospital for Sick Children Handbook of Pediatrics*. 12th ed, 2022. P. 327-60.

---

## Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

### Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. A hiponatremia é a anormalidade eletrolítica mais comum em crianças hospitalizadas, com prevalência entre 15% e 30%.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
02. A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é a principal causa de hiponatremia hipervolêmica em crianças.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
03. A administração de soluções hipotônicas em crianças com risco de SIADH pode agravar a hiponatremia e aumentar o risco de encefalopatia hiponatrêmica.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
04. Na hiponatremia sintomática aguda, o tratamento inclui *bolus* de solução salina hipertônica (NaCl 3%) de 2 mL/kg administrado em 10 a 15 minutos.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
05. A correção de hiponatremia, quando não se sabe seu tempo de início, deve ser rápida, para evitar complicações como edema cerebral.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
06. Os requisitos e as necessidades das soluções de manutenção variam, dependendo do estado clínico, da presença de comorbidades e de outros dados do paciente, especialmente em crianças hospitalizadas e pós-operatórias.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
07. As crianças apresentam menor possibilidade de perdas sensíveis e insensíveis e, assim, menor suscetibilidade aos episódios de desidratação, distúrbios metabólicos e eletrolíticos.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]

08. No final do primeiro ano e na vida adulta, cerca de 2/3 da água corporal total estão no líquido extracelular (LEC) e 1/3 no líquido intracelular (LIC).  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
09. A composição de solutos do Líquido Intracelular - LIC e do Líquido Extracelular - LEC é bem diferente, sendo o sódio e o cloro os cátions e os ânions, respectivamente, dominantes no LEC.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
10. A tonicidade se relaciona com a habilidade de um fluido exercer uma força osmótica pela membrana celular, modulando secundariamente a translocação de água entre o intracelular - LIC e o extracelular - LEC.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
11. Estímulos não osmóticos podem cursar com síndrome de antidiurese inapropriada (SIADH), entre eles: dor, ventilação mecânica, bronquiolite, cenários de pós-operatórios, doenças oncológicas e inúmeras medicações.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
12. Deve-se evitar correções rápidas de hipernatremia com soluções hipotônicas, principalmente nos casos de hipernatremia crônica, devido ao risco de edema cerebral.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
13. Em situações de hipernatremia, o grau de desidratação pode ser superestimado com base na avaliação clínica.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
14. A solução salina 0,9% é considerada uma solução não balanceada e, assim, a infusão de grandes volumes pode ocasionar hiperclôremia e acidose metabólica.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
15. No ambiente hospitalar, pacientes de faixa etária entre 28 dias e 18 anos de idade, para os quais há a necessidade de terapia hídrica de manutenção, a oferta de soluções isotônicas deve ser a preferência inicial, adicionadas de glicose (inicialmente 5%) e potássio (inicialmente 10 a 25 mEq/L).  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]



**PRONAP-SBP**  
CICLO XXVII - NÚMERO 1

## **TEMA 2**

# Tubulopatias: O que o pediatra precisa saber

Texto Base:

Olberes Vitor Braga de Andrade<sup>1</sup>

Marta Liliane de Almeida Maia<sup>2</sup>

Emilia Maria Dantas Soeiro<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Prof. Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)  
Mestre em Nefrologia pela UNIFESP-EPM e Doutor em Medicina (Área de Concentração em Pediatria) pela FCMSCSP  
Membro do Departamento de Nefrologia Pediátrica da SBN e do Comitê de Nefrointensivismo (Pediatria) da AMIB (2024-2025)  
Médico da Equipe de Nefrologia Pediátrica do Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo
- <sup>2</sup> Mestre e Doutoranda em Medicina pela UNIFESP-EPM  
Médica da Equipe de Nefrologia Pediátrica do HIDV  
Responsável pelo Ambulatório de Tubulopatias da UNIFESP-EPM
- <sup>3</sup> Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo  
Professora Adjunta na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)  
Coordenadora de Tutores na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)  
Médica Nefrologista Pediatra no IMIP

## Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

### Assinale se as questões abaixo são verdadeiras (V) ou falsas (F):

01. Manifestações clínicas frequentes, embora inespecíficas, e que podem indicar a presença de uma tubulopatia incluem ganho pômbero-estatural insuficiente, síndrome poliúria-polidipsia e sinais de raquitismo.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
02. A avaliação do equilíbrio ácido-base nos pacientes com acidose tubular renal (ATR) primária se caracteriza por acidose metabólica de ânion gap (AG) elevado, refletindo a necessidade de tamponamento e eletroneutralidade, devido à retenção de ácidos secundária à disfunção tubular.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
03. A Síndrome de *Fanconi* é um distúrbio tubular renal caracterizado pela disfunção generalizada do túbulo proximal, levando à perda excessiva de glicose, aminoácidos, fosfato, bicarbonato e outros solutos na urina, resultando em glicosúria normoglicêmica, hipofosfatemia, acidose metabólica e raquitismo hipofosfatêmico.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
04. Na acidose tubular renal distal (ATR tipo 1), o pH urinário se encontra abaixo de 5,5, devido à incapacidade dos túbulos renais de excretar adequadamente ions hidrogênio, levando à acidificação excessiva da urina.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
05. Na Síndrome de *Fanconi*, a reposição de eletrólitos é essencial para corrigir as perdas urinárias excessivas de fosfato, bicarbonato, potássio e outros solutos, sendo frequentemente necessária a administração de citrato de potássio e bicarbonato de sódio para compensar a acidose metabólica proximal e prevenir complicações como o raquitismo hipofosfatêmico e a osteomalácia  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
06. A Síndrome de *Gitelman* é uma tubulopatia que se caracteriza por alcalose metabólica hipercalêmica e hipertensão arterial sistêmica, cursando com hipomagnesemia.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]

- 
07. Na Síndrome de *Bartter*, os achados laboratoriais incluem hipertensão arterial, hipocalemia e acidose metabólica devido à disfunção do transporte de eletrólitos na alça espessa de Henle.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
08. Na Síndrome de *Liddle*, há aumento da atividade dos canais de sódio epiteliais (ENaC) no ductor colector renal, devido a mutações que impedem sua degradação, resultando em reabsorção excessiva de sódio, hipertensão arterial precoce, hipocalemia e supressão da renina e aldosterona.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
09. Na Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH), os pacientes apresentam hipernatremia, hiperosmolalidade plasmática e diurese aumentada, devido à secreção excessiva de hormônio antidiurético.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
10. O *diabetes insipidus* nefrogênico (DIN) é caracterizado pela incapacidade de concentração urinária devido à ausência da produção da arginina vasopressina (hormônio antidiurético).  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
11. A vitamina D ativa ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, enquanto o paratormônio (PTH) eleva a calcemia estimulando a reabsorção óssea e a reabsorção renal de cálcio, ao mesmo tempo em que reduz a reabsorção de fósforo, promovendo sua excreção urinária.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
12. No raquitismo, o quadro clínico é caracterizado por deformidades ósseas (genu varo ou valgo), atraso no crescimento, fraqueza muscular, craniotabes e dor óssea, resultantes da mineralização inadequada da matriz óssea devido deficiência ou distúrbios da vitamina D, cálcio ou fósforo.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
13. No raquitismo, os níveis séricos de fosfatase alcalina estão reduzidos, devido à diminuição da atividade osteoblástica e da remodelação óssea.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
14. O raquitismo calcipênico resulta da deficiência de cálcio; geralmente é devido à insuficiência de vitamina D, levando à hipocalcemia, ao aumento do PTH e à hipofosfatemia secundária, enquanto o raquitismo fosfopênico é causado por deficiência primária de fósforo, como na hipofosfatemia ligada ao X, onde os níveis de cálcio são normais e há aumento da fosfatúria devido à ação do FGF23.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
15. Em relação aos subtipos específicos de raquitismo hereditário, no raquitismo vitamina D dependente tipo 2A, entre os sinais específicos associados, destaca-se a presença de alopecia.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
-

# Tubulopatias: O que o pediatra precisa saber

## I. INTRODUÇÃO

Os túbulos renais são responsáveis pela reabsorção de 99% do ultrafiltrado glomerular, incluindo uma grande quantidade de volume e uma variedade de solutos. Pela da reabsorção, secreção e outros mecanismos complexos, os túbulos determinam a composição final da urina e apresentam papel importante para o metabolismo e a homeostase do organismo.

As tubulopatias constituem um grupo heterogêneo de doenças que podem comprometer diferentes segmentos do túbulo renal. Elas podem ser classificadas em primárias, em geral de caráter genético e hereditário, e secundárias ou adquiridas, relacionadas a várias etiologias presentes ao longo da vida. Também podem ser subdivididas como simples ou isoladas, quando afetam um distúrbio único do transporte tubular, ou complexas ou generalizadas, quando envolvem múltiplos e complexos sistemas de transportadores tubulares.<sup>1,2</sup>

Vários distúrbios podem ser identificados – incluindo os relacionados aos mecanismos de acidificação e do equilíbrio ácido-base (EAB); ao metabolismo da água e da concentração urinária; à homeostase hidroeletrolítica; ao controle do transporte de sal e de inúmeros íons; e ao transporte de proteínas, oligoelementos, entre outros.

As doenças relacionadas às funções do túbulo renal podem, por sua vez, também estar associadas às alterações do interstício e do glomérulo, envolvendo uma ampla diversidade de comprometimento. Desta forma, as tubulopatias podem se correlacionar com inúmeras complicações em curto e em longo prazos, com aumento de morbimortalidade e com perda de qualidade de vida.<sup>3-5</sup>

Além de alterações fisiológicas e metabólicas variáveis, tradicionalmente foco do estudo da apresentação das tubulopatias, os avanços na biologia molecular e na genética vieram trazer uma ampla compreensão destes achados.<sup>1,6,7</sup> Desta forma, o estudo genético dirigido é importante não só para o diagnóstico, como para orientações complementares de comprometimento de outros sistemas orgânicos e acompanhamento evolutivo – além do aconselhamento genético.

Neste texto, são descritas as tubulopatias hereditárias – consideradas as mais frequentes e importantes, conforme o perfil preponderante de manifestações metabólicas e eletrolíticas, considerando também a topografia principal em que ocorrem estes distúrbios.<sup>8,9</sup> É importante mencionar que, invariavelmente, o comprometimento principal primário em um sítio tubular específico se correlaciona com disfunções secundárias concomitantes em outros setores do nefron.

## II. QUANDO PENSAR EM UMA TUBULOPATIA?

Em decorrência das alterações da enfermidade primária ou dos distúrbios fisiopatológicos secundários, várias manifestações clínico-laboratoriais podem levantar a possibilidade de uma tubulopatia – muitas vezes insidiosa e inespecífica. Por sua vez, outras apresentações podem ser adicionadas, relacionadas com complicações em longo prazo ou estabelecidas somente na vida adulta.<sup>3-5,10</sup>

A manifestação de cada condição varia conforme a função tubular afetada, apresentando idade de início, sintomas clínicos, manifestações orgânicas, alterações laboratoriais, gravidade e prognóstico específicos. Entretanto, grande heterogeneidade pode ser observada nas diversas tubulopatias – inclusive em pacientes com a mesma condição genética.<sup>10</sup>

Desta forma, achados persistentes e/ou recorrentes, das condições apresentadas no **Quadro 1**, devem levantar a suspeita para uma investigação diagnóstica de uma possível disfunção túbulo-intersticial decorrente de uma enfermidade primária renal ou de um processo metabólico sistêmico.<sup>2,4,8,9</sup>

**Quadro 1.** Principais manifestações clínico-laboratoriais, mecanismos fisiopatológicos e consequências associadas com as tubulopatias.

| Características e manifestações  | Correlações observadas  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencial caráter genético e hereditário com vários modos de transmissão.</li> <li>• Importância do aconselhamento genético.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consanguinidade.</li> <li>• História familiar.</li> <li>• Potencial risco de recorrência da mesma condição em membros da família.</li> </ul> |

*continua...*

... *continuação*

| <b>Características e manifestações</b>   | <b>Correlações observadas</b>   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contexto de doenças sistêmicas e/ou síndromicas de caráter genético ou metabólico.</li> <li>• Manifestações múltiplas, variáveis e inespecíficas, conforme doença de base.</li> <li>• Utilização de medicações potencialmente nefrotóxicas.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distúrbios metabólicos variáveis.</li> <li>• Distúrbios endócrinos e/ou autoimunes.</li> <li>• Distúrbios neurológicos.</li> <li>• Encefalopatias metabólicas.</li> <li>• Ataxia; epilepsia; síndrome convulsiva.</li> <li>• Distúrbios cardiovasculares.</li> <li>• Distúrbios neuromusculares.</li> <li>• Alterações oculares.</li> <li>• Alterações auditivas (surdez neurossensorial).</li> <li>• Alteração de outros sistemas orgânicos.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliúria/polidipsia.</li> <li>• Enurese.</li> <li>• Sede e avidez ao sal.</li> <li>• Episódios de desidratação intermitente, especialmente na ausência de perdas extrarrenais.</li> <li>• Febre de origem indeterminada.</li> <li>• Polidrânio.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inabilidade nos mecanismos de concentração urinária.</li> <li>• Diurese osmótica com perda de solutos urinários.</li> <li>• Aumento excessivo do volume urinário intrauterino.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliúria e polidipsia.</li> <li>• Redução da ingestão calórica</li> <li>• Perdas urinárias de: <math>\text{HCO}_3^-</math>, <math>\text{Na}^+</math>, <math>\text{K}^+</math>, <math>\text{Ca}^{++}</math>, P, glicose, aminoácidos e outros elementos.</li> <li>• Distúrbios hormonais.</li> <li>• Deficiência/resistência ou disfunção do eixo GH/IGF-1.</li> <li>• Redução de <math>1,25(\text{OH})_2\text{D}</math>.</li> <li>• Distúrbio dos hormônios tireoidianos</li> <li>• Aumento de <math>\text{FGF-23}^1</math>.</li> <li>• Aumento de atividade da aldosterona.</li> <li>• Outras alterações hormonais.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiência pômbero-estatural.</li> <li>• Comprometimento do crescimento.</li> <li>• Desnutrição.</li> <li>• Anorexia.</li> <li>• Manifestações variáveis dos distúrbios eletrolíticos.</li> <li>• Sinais de raquitismo.</li> <li>• Acidemia metabólica.</li> <li>• Distúrbios hidroeletrólitos (DHE): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipocalemia e hipocalcemia.</li> <li>– Hiponatremia e hipernatremia.</li> <li>– Hipofosfatemia e hipomagnesemia.</li> <li>– Hipertensão arterial.</li> </ul> </li> </ul> |

*continua...*

... continuação

| Características e manifestações   | Correlações observadas  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mecanismos compensatórios da acidemia metabólica.</li> <li>• Distúrbios endócrinos ou hormonais associados.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vômitos recorrentes e taquipneia.</li> <li>• Anorexia e adinamia.</li> <li>• Diarreia e febre.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distúrbios ácidos-bases, DHE<sup>2</sup> e metabólicos persistentes/recorrentes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acidose metabólica (AG normal).</li> <li>– Alcalose metabólica (salinorresistente).</li> <li>– ↓ P; ↓ K<sup>+</sup>; ↓ Ca<sup>++</sup>; ↓ Na<sup>+</sup>; ↓ Mg<sup>++</sup>.</li> </ul> </li> <li>• Desnutrição</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotonia.</li> <li>• Hipotrofia e/ou fraqueza muscular.</li> <li>• Paralisia periódica e tetania.</li> <li>• Espasmos musculares e câibras.</li> <li>• Manifestações neuromusculares.</li> <li>• Manifestações cardiovasculares.</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desidratação, poliúria e vômitos.</li> <li>• Hipocalcemia crônica.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Constipação.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosfatúria, hipofosfatemia e/ou hipocalcemia.</li> <li>• Distúrbios da vitamina D.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquitismo e comprometimento de crescimento.</li> <li>• Doença óssea metabólica e deformidades ósseas.</li> <li>• Fraturas ósseas patológicas.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações tubulares primárias ou secundárias podendo cursar com manifestações renais e/ou sistêmicas diversas e variáveis.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glicosúria e aminoacidúria.</li> <li>• Proteinúria tubular.</li> <li>• Hiper calciúria, hipocalciúria e hipocitratúria.</li> <li>• Hipermagnesiúria e hipomagnesiúria.</li> <li>• Urina alcalina na vigência de acidemia metabólica persistente.</li> <li>• Nefrocalcinose e urolitíase.</li> <li>• Uropatia obstrutiva e pielonefrite.</li> </ul> |

<sup>1</sup> FGF-23 – Fator de Crescimento de Fibroblastos<sup>23</sup>

<sup>2</sup> DHE – Distúrbios Hidroeletrólíticos

Fonte: Quadro elaborado pelos autores.

O ganho pômdero-estatural insuficiente, a síndrome poliúria-polidipsia, o quadro de doença óssea e/ou o raquitismo secundário são achados clínicos frequentes, embora inespecíficos em inúmeras tubulopatias (Quadro 1).

A avaliação da função renal, do equilíbrio ácido básico (EAB) e eletrolítico, e os exames séricos e urinários, algumas vezes com necessidade de determinações seriadas, são fundamentais para o diagnóstico de grande parte das tubulopatias. No contexto da realização destes exames, deve-se considerar as condições hemodinâmicas e de hidratação, além da concomitância de processos infecciosos, para uma interpretação adequada desses distúrbios.

Na prática clínica, manifestações relacionadas com determinados distúrbios ácido-bases (DAB) — como acidose metabólica hiperclorêmica ou alcalose metabólica hipocalêmica — e/ou com distúrbios hidroeletrólíticos (DHE) recorrentes ou persistentes, frequentemente representam um ponto de partida racional para a investigação das tubulopatias<sup>8,9,11</sup>. A avaliação da volemia, a presença ou não de hipertensão arterial (HA) e a verificação de várias características fenotípicas e laboratoriais auxiliam neste raciocínio diagnóstico (Figura 1).

Os diversos cenários associados com poliúria (volume urinário > 4-5 mL/kg/h ou > 2000 mL/m<sup>2</sup>/dia) também podem representar uma disfunção tubular renal, podendo estar relacionados com inabilidade da reabsorção de solutos (em geral, túbulo proximal ou alça espessa ascendente de Henle) ou inabilidade na concentração urinária (ducto coletor).<sup>2,12</sup>

É importante considerar cenários diferenciais de doença renal crônica (DRC) em progressão, relacionadas à anomalia congênita do rim e do trato urinário (CAKUT) ou com uma ciliopatia, as quais, em determinado momento, podem apresentar manifestações similares a uma tubulopatia primária.

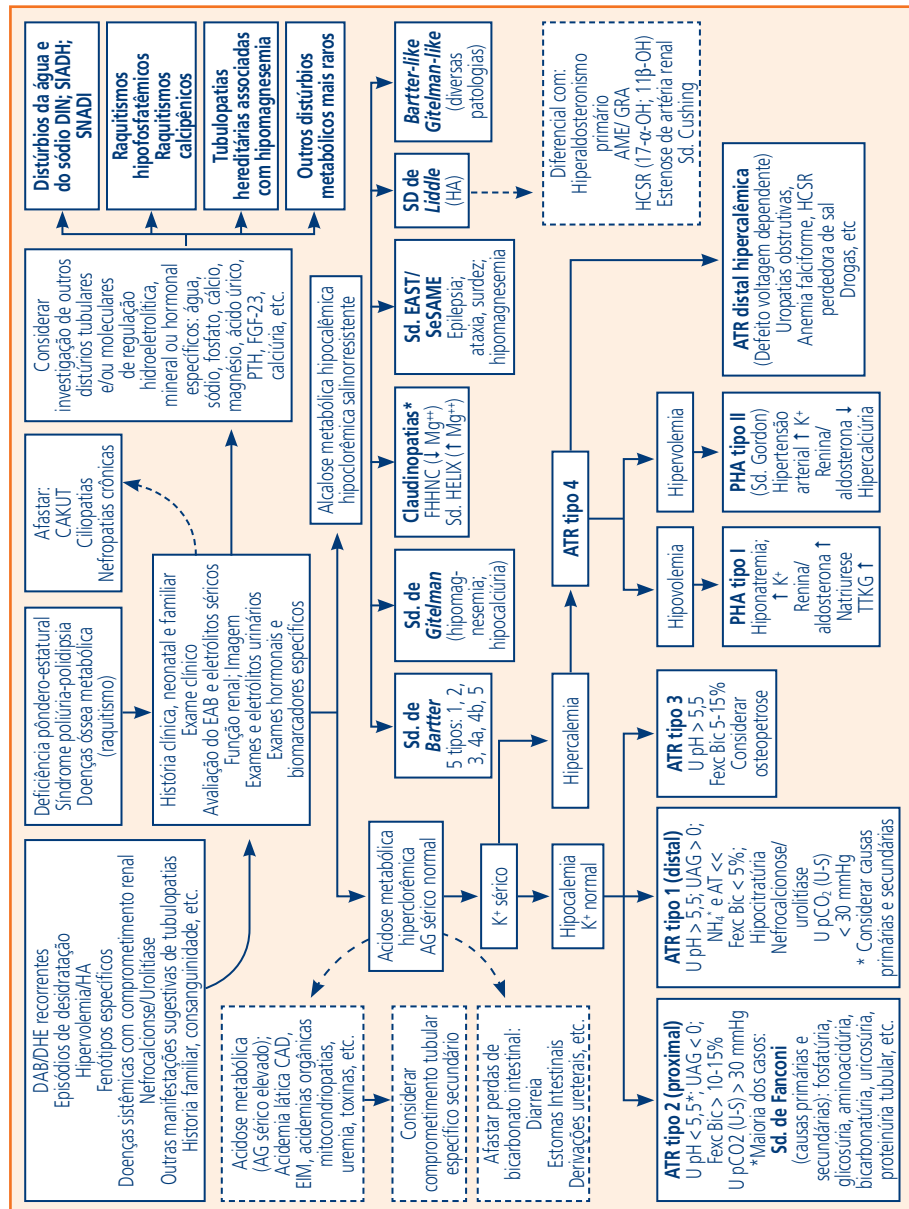
Na investigação inicial, podem-se observar vários DAB e DHE isolados ou associados com outras manifestações, tais como: acidose metabólica, alcalose metabólica, hipo ou hipercalemia, hipo ou hipernatremia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipercalcúria ou hipocalcúria, urolitíase e/ou nefrocalcinose.

A ausência inicial de DAB nos leva a investigar a possibilidade de outras condições ou de outras tubulopatias, conforme a apresentação preferencial de um determinado distúrbio eletrolítico (ex.: distúrbios primários da água e do sódio, fosfato, cálcio, magnésio, ácido úrico, entre outros, além de distúrbios primários da concentração urinária).

Em relação aos distúrbios da água e do sódio, destacam-se o *diabetes insipidus* nefrogênico (DIN) e a síndrome nefrogênica de antidiurese inapropriada (SNADI). Nos distúrbios do fosfato e cálcio, destacam-se os diversos tipos de raquitismo hereditários. Outras possibilidades são as tubulopatias associadas com hipomagnesemia, além de outros distúrbios metabólicos mais raros e que não serão abordados neste capítulo.

Na figura 1, apresenta-se um fluxograma geral de diagnóstico para avaliação das principais tubulopatias, conforme a presença ou não de DAB e distúrbios eletrolíticos.

**Figura 1.** Fluxograma de investigação diagnóstica inicial para avaliação das principais tubulopatias, conforme apresentação de distúrbios do equilíbrio ácido-base e/ou eletrolítico.



continua...

... continuação da **Figura 1**

Algumas características clínicas citadas fazem parte de um contexto clínico-laboratorial mais completo.

\* Considerar os diversos tipos de raquitismos hereditários, tubulopatias associadas aos distúrbios do cálcio, magnésio, *diabetes insipidus* nefrogênico, entre outras doenças. **DAB:** distúrbios ácidos-bases. **DHE:** distúrbios hidroeletrolíticos. **CAD:** cetoacidose diabética. **EIM:** erros inatos do metabolismo (doenças genéticas metabólicas). **EAB:** equilíbrio ácido-base. **CAKUT:** anomalias congênitas do rim e do trato urinário. **ATR:** acidose tubular renal. **U pH:** pH urinário. **UAG:** ânion gap urinário. **Fexc Bic:** fração de excreção de bicarbonato. **AT:** acidez titulável. **UpCO<sub>2</sub> (U-S):** diferença entre pCO<sub>2</sub> urinário e sérico. **TTKG:** gradiente transtubular de potássio. **PHA:** pseudo-hipoaldosteronismo. **FHHNC:** hipomagnesemia com hipercaleiúria e nefrocalcinose familiar. **HELIX:** hipoidrose, hipomagnesemia, alacrima, ictiose e xerostomia. **EAST:** epilepsia, ataxia, surdez neurossensorial e tubulopatia. **AME:** síndrome de excesso aparente de mineralocorticoide. **GRA:** hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoides. **HCSR:** hiperplasia congênita da suprarenal. **DIN:** diabetes insipidus nefrogênico. **SIADH:** síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ou síndrome de anti-diurese inapropriada). **SNADI:** síndrome nefrogênica de anti-diurese inapropriada. **PHA:** pseudo-hipoaldosteronismo. **FGF-23:** fator de crescimento dos fibroblastos 23. <sup>a</sup> Após infusão e restauração da bicarbonatemia acima de 22 mEq/L; alguns autores consideram diferença significativa de 20 e não 30 mmHg. <sup>b</sup> pH urinário sob acidemia metabólica. Algumas mitocondriopatias podem cursar com tubulopatias. Considerar gasometria arterial em casos específicos e duvidosos. Na ATR proximal, o UAG pode ser negativo, refletindo a capacidade de manutenção de excreção de amônio.

Obs: alguns autores não discriminam a ATR distal hipercaleêmica, considerando esta variante como do tipo 4.

Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores e adaptado<sup>1,8,9,12,13,15,16,21,23,25,35</sup>.

### III. AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E FERRAMENTAS PARA INVESTIGAÇÃO

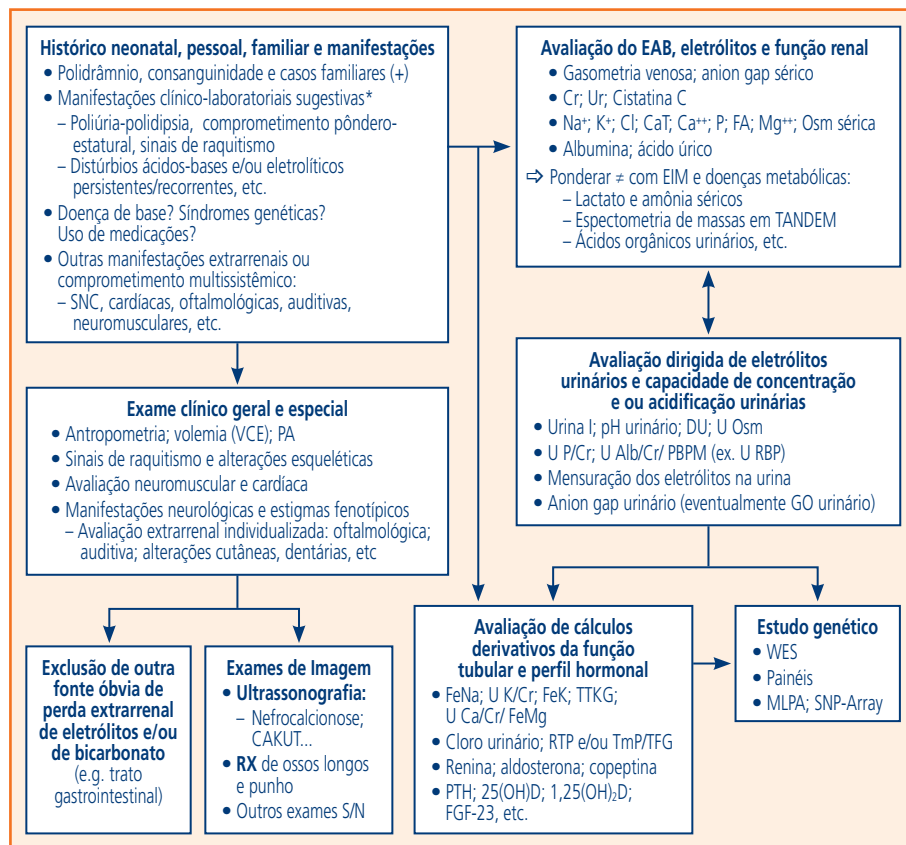
O raciocínio diagnóstico baseia-se, inicialmente, em uma anamnese e uma propedêutica detalhadas, que incluem a investigação dos históricos pessoal e familiar (como consanguinidade ou análise de casos familiares por heredograma), além de um exame físico abrangente. Esta avaliação inclui o registro de pressão arterial, estatura, peso corporal, velocidade de crescimento e a detecção de inúmeras alterações fenotípicas. É importante avaliar a presença de anorexia, vômitos recorrentes, constipação, diarreia, poliúria-polidipsia, sinais de raquitismo, alterações dentárias, alterações esqueléticas, alterações oculares ou de acuidade auditiva, manifestações neuromusculares, entre outras.

Os exames laboratoriais, para avaliação da função renal e tubular, e os exames de imagem são essenciais para a confirmação diagnóstica. Várias ferramentas e testes diagnósticos podem auxiliar na investigação de um distúrbio tubular.<sup>2,8,9,11-17</sup> A avaliação pode ser ampla e complexa, estando, infelizmente, sujeita a normatizações heterogêneas que variam conforme a faixa etária, o estado metabólico, a metodologia empregada e os valores de referência laboratoriais utilizados.

Entre os diversos exames, incluem-se o exame de urina I (EAS), os exames de imagem e os exames séricos, hormonais e urinários (Figura 2). Na linha de investigação, vários

cálculos derivativos podem ser realizados para avaliação funcional do manuseio dos eletrólitos e minerais pelo túbulo renal. Estes parâmetros buscam avaliar o papel dos rins como responsável pela perda ou retenção urinária desses elementos. Alguns destes testes e ferramentas de investigação estão descritos mais detalhadamente no Quadro 2.

**Figura 2.** Fluxograma de ferramentas de investigação geral em quadro suspeito de uma tubulopatia.



**VCE:** volume circulante efetivo. **EIM:** erros inatos do metabolismo. **DU:** densidade urinária. **PBPM:** proteínas de baixo peso molecular. **U RBP:** proteína ligada do retinol urinária. **GO:** gap osmolar. **PTH:** hormônio paratireoideano. **RTP:** reabsorção tubular de fosfato. **TmP/TFG:** taxa máxima de reabsorção de fosfato corrigida pela taxa de filtração glomerular. **WES:** sequenciamento completo do exoma. **MLPA:** *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*. **TTKG:** gradiente transtubular de potássio. **FeNa:** Fração de excreção de sódio. **U K/Cr:** Razão potássio/creatinina em amostra isolada de urina. **FeK:** Fração de excreção de potássio. **U Ca/Cr:** Razão cálcio/creatinina em amostra isolada de urina. **FeMg:** Fração de excreção de magnésio. **SNP-Array:** *single nucleotide polymorphism array* (método de triagem genômica).

Fonte: Fluxograma elaborado pelos autores e adaptado<sup>1,12,13,15,16,21,23,25,35</sup>.

**Quadro 2.** Testes diagnósticos e valores derivados de auxílio para investigação e interpretação dos principais distúrbios tubulares.

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas  | Comentários  |
|--|--|
| <p><b>Urina I (EAS)</b></p> <p>a) pH urinário</p> <p>b) Glicosúria</p> <p>c) Densidade urinária (DU)</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>O pH urinário alcalino em jejum ou na vigência de acidemia</b> pode ser uma triagem de auxílio na investigação dos distúrbios de acidificação urinária e na urolitíase (vide abaixo)</li> <li>• A mensuração usualmente é realizada através da leitura da fita reagente em amostra fresca.</li> <li>• <b>Apresenta melhor acurácia com eletrométrica e potenciometria.</b></li> <li>• O pH urinário ácido favorece a cristalização de ácido úrico e cistina, enquanto o pH alcalino favorece a precipitação de fosfato de cálcio. A formação de oxalato de cálcio depende mais das concentrações de cálcio e oxalato do que do pH.</li> <li>• A presença de glicosúria ou substâncias redutoras sob glicemia normal pode ser sugestiva de glicosúria renal ou disfunção tubular generalizada (síndrome de Fanconi)</li> <li>• DU reduzida (e.g. &lt; 1.007) é observada na polidipsia associada ao <i>diabetes insipidus</i>, na necrose tubular aguda e em patologias com comprometimento túbulo-intersticial. Recém-nascidos podem ter DU baixa devido à imaturidade tubular fisiológica nesse grupo de crianças. Sua análise pode ser afetada por excesso de solutos, tais como albumina, glicose, agentes osmóticos e por outras variáveis.</li> </ul> |
| <p><b>Ânion gap sérico (AGs)</b></p> <p>a) Ânion gap sérico:<br/><math>Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)</math></p> <p>b) Ânion gap sérico corrigido (AGc):<br/><math>AGs + [2,5 \times (4,4 - albumina \text{ em g/dL})]</math></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interpretação do mecanismo etiofisiopatogênico das acidoses metabólicas.</li> <li>• Valores normais habituais: <math>12 \pm 4 \text{ mEq/L}^d</math>.</li> <li>• ATR distal: Acidose metabólica de AGs normal, hiperclorêmica.</li> <li>• Vide texto para explicação mais detalhada!</li> </ul>   |

continua...

... continuação

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas  | Comentários   |
|--|---|
| <p><b>Reabsorção de bicarbonato</b><br/> <b>Análise de acidificação urinária</b></p> <p>a) <b>Fração de excreção de bicarbonato (<math>F_{\text{ExcBic}}</math>)</b><br/> b) <b>pH urinário (<math>U_{\text{pH}}</math>)</b><br/> c) <b><math>U_{\text{pCO}_2}</math> (urinária – sérica): <math>U_{\text{pCO}_2}</math> (U-S)</b><br/> d) <b>Ânion gap urinário (UAG): <math>U_{\text{Na}^+} + U_{\text{K}^+} - U_{\text{Cl}^-}</math></b><br/> e) <b>Gap osmolar urinário (UGO): <math>NH_4^+ = (U_{\text{Osm mens}} - U_{\text{Osm calc}}) / 2^b</math></b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>F_{\text{ExcBic}}</math>:</b> avaliada durante infusão parenteral ou oral de bicarbonato (com bicarbonatemia 22-25 mEq/L). Classicamente, pacientes com ATR proximal/síndrome de Fanconi apresentam valores &gt; 15%.</li> <li>• <b><math>U_{\text{pH}}</math>:</b> O ideal é a mensuração em amostra de urina fresca e matinal e sob óleo mineral (análise eletrométrica e determinação potenciométrica - pHmetro). A urina não pode estar infectada.</li> <li>• Sob acidemia sistêmica, o <math>U_{\text{pH}}</math> deve estar &lt; 5,5. Com <math>U_{\text{pH}} &lt; 5,5</math>, ATR distal clássica é improvável, mas não exclui outros tipos de ATR tipo 4 e defeitos voltagem-dependentes. Se <math>U_{\text{pH}} &lt; 6,3</math>, sob bicarbonatemia &lt; 16 mEq/L: baixa probabilidade de ATR proximal.</li> <li>• Um pH urinário baixo não certifica acidificação distal normal (se excreção de amônio é baixa) e vice-versa.</li> <li>• O pH urinário precisa ser avaliado em conjunção com o <math>NH_4^+</math> para avaliação adequada da acidificação distal.</li> <li>• Em casos suspeitos específicos e sem acidose franca, a avaliação do <math>U_{\text{pH}}</math> pode ser refinada após testes de sobrecarga ácida (cloreto de amônio ou furosemida parenteral).</li> <li>• <b><math>U_{\text{pCO}_2}</math>(U-S):</b> Avaliação da capacidade de acidificação distal, realizada habitualmente após sobrecarga parenteral de bicarbonato e sob coleta anaeróbica. Valores diferenciais &lt; 30 mmHg sugerem ATR distal<sup>d</sup>.</li> <li>• <b><math>U_{\text{AG}}</math>:</b> Estimativa da excreção urinária de cátions não mensuráveis (<math>\sim NH_4^+</math>) sob acidemia metabólica. Interpretação da capacidade do túbulo distal na acidificação urinária.</li> <li>• Com <math>AG=zero</math>, o <math>NH_4^+</math> urinário corresponde a ~ 80 mmol/L.</li> <li>• Excreção normal diária de <math>NH_4^+</math> ~ 0,7-0,8 mmol/kg sem acidemia.</li> <li>• <b>Sob acidemia: normalmente 3-5 mmol/Kg.</b> Alguns autores estimam a excreção urinária de <math>NH_4^+</math> correlacionando-a com a excreção de creatinina urinária normal (125-150 micromol/kg/dia ou 14-17 mg/kg/dia).</li> <li>• <b><math>U_{\text{AG}}</math>: valores negativos:</b> adequada excreção urinária de amônio.</li> <li>• <b><math>U_{\text{AG}}</math>: valores positivos:</b> redução da excreção urinária de amônio. Em situações de ânion gap urinário positivo não podemos concluir necessariamente quanto à presença ou à ausência de <math>NH_4^+</math> na urina porque o amônio pode ser excretado com outros ânions que não o cloro (ex. lítio, cetonas e hipurato). Considerar o cenário clínico e a avaliação do UGO.</li> <li>• <b>UGO:</b> Outra forma de estimativa indireta da excreção de <math>NH_4^+</math> urinária. A concentração de <math>NH_4^+</math> é equivalente à metade do gap osmolar urinário<sup>d</sup>. No contexto de acidose metabólica, concentração estimada &lt; 20 mmol/L indica impedimento da excreção urinária de <math>NH_4^+</math>.</li> <li>• <math>U_{\text{Osm}}</math> calculada: <math>[(2 (U_{\text{Na}^+} + U_{\text{K}^+}) + (U \text{ ureia}/6) + (U \text{ glicose}/18))^b]</math>.</li> </ul> |

continua...

... continuação

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas   | Comentários   |
|---|---|
| <p><b>Alcalemia metabólica</b></p> <p>a) Amostra isolada do cloro urinário: <b>UCI</b></p> <p>b) Fração de excreção de Cl<sup>-</sup> (<b>FeCl</b>)<br/> <b>FeCl: (UCI x PCr) / (Cl pl x UCr) x 100</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interpretação do mecanismo etiofisiopatogênico das alcaloses metabólicas.</b></li> <li>• UCI- &lt; 15-20 mEq/L: alcalose metabólica salinossensível.</li> <li>• UCI- &gt; 20-25 mEq/L: alcalose metabólica salinorresistente<sup>d</sup>.</li> <li>• <b>FeCl &gt; 0,5%: sugere perda renal de cloro</b></li> <li>• Outras avaliações séricas complementares podem ser importantes também, tais como Na, K, Cl, renina e aldosterona.</li> </ul>   |
| <p><b>Alterações do potássio plasmático</b></p> <p>a) Gradiente transtubular de K- <b>TTKG</b>:<br/> <b>[UK x Osm pl] / [K pl/UOsm]<sup>c</sup></b></p> <p>b) (Fração de excreção de K - <b>FeK</b>):<br/> <b>(UK x PCr) / (PK x UCr) x 100<sup>c,d</sup></b></p> <p>c) Outros testes</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TTKG</b>: Estimativa indireta da excreção tubular de K<sup>+</sup> sob influência da aldosterona (ex. diagnóstico de ATR tipo 4). Recentemente, a utilização do TTKG vem recebendo críticas quanto à sua acurácia.</li> <li>• Considerar o TTKG quando <b>UNa<sup>+</sup> &gt; 25 mEq/L</b> e quando UOsm excede a plasmática (há limitações do teste com urina diluída ou em situações de alto fluxo urinário). Uso limitado em neonatos prematuros.</li> <li>• Valores esperados normais: hipercalemia: &gt;7-8 e hipocalemia: &lt;2,5-5,0<sup>d</sup>.</li> <li>• <b>TTKG &gt; 4</b> (sob hipocalemia): sugere perda renal</li> <li>• <b>TTKG &lt; 7-8</b> (sob hipercalemia): sugere inadequada secreção distal de K<sup>+</sup> por deficiência ou irresponsividade à aldosterona<sup>d</sup>.</li> <li>• <b>FeK</b>: na vigência de hipercalemia: valores &lt; 15% indicam inapropriada secreção de K<sup>+</sup> (ATR tipo 4). Na vigência de hipocalemia: FEK &gt; 30-40% sugere perda renal<sup>d</sup>. Considerar variações conforme dieta e a TFG (ideal uso de nomogramas).</li> <li>• <b>Potássio urinário (amostra isolada)</b>: Na vigência de hipocalemia: U K &gt; 20 mEq/L ou, mais apropriadamente, U K/Cr &gt; 15 mEq/g, sugere perda renal de potássio</li> <li>• <b>Outros testes e avaliações</b>: dosagem de renina, aldosterona, cortisol, eletrólitos séricos (principalmente Na<sup>+</sup>), pH, bicarbonato, UNa e UOsm.</li> </ul> |

continua...

... continuação

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas  | Comentários   |
|--|---|
| <p><b>Fosfato sérico:</b><br/><b>hipofosfatemia</b></p> <p>a) Reabsorção tubular de fosfato - RTP:<br/><math>1 - \left[ \frac{UP/PPO_4}{PCr / UCr} \right] \times 100^{d,e}</math></p> <p>b) Taxa máxima de reabsorção de fosfato (corrigida pela taxa de filtração glomerular – TFG – TmP/TFG comparável à concentração máxima de fosfato sérico, após a qual a fosfatúria se estabeleceria):<br/><math>\frac{[Pp - (Up \times PCr)]}{UCr}^{d,e}</math></p> <p>Se RTP &lt; 86%:<br/>– <math>TmP/TFG = RTP \times Pp</math></p> <p>Se RTP &gt; 86%:<br/>– <math>TmP/TFG = \frac{[(0.3 \times RTP)]}{(1 - (0.8 \times RTP))} \times Pp</math></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Avaliação da fosfatúria</b> por perda renal na vigência de hipofosfatemia.</li> <li>• <b>Investigação na síndrome de Fanconi e nos diversos tipos de raquitismo.</b></li> <li>• Excreção urinária normal: 20-25 mg/kg/dia.</li> <li>• Valores normais para <b>RTP</b>: &gt; 85% sob hipofosfatemia (considerar variações conforme a dieta e faixa etária)<sup>d</sup>.</li> <li>• <b>RTP &lt; 80-85% com hipofosfatemia: sugere perda renal de P (sofre influência das mudanças do Ps e da TFG; se RTP &gt;80% ⇒ avaliar TmP/TFG)</b></li> <li>• Em geral, valores normais de <b>TmP/RFG</b> entre 2,8 e 4,4 mg/dL. Alguns autores consideram nomogramas específicos e variações conforme a idade: a) crianças &gt; 2 anos: 4-6 mg/dL; b) 20 anos de idade: 2,8-4,2 mg/dL<sup>d</sup>.</li> <li>• Ponderar <b>análise de outros parâmetros</b>: Ca, P, Mg, PTH, 25(OH)D, 1.25(OH)<sub>2</sub>D, FGF-23, estudo genético etc.</li> </ul> |
| <p><b>Aminoacidúria</b><br/><b>Proteinúria</b><br/><b>Citraturia</b></p> <p><b>Avaliação qualitativa/quantitativa dos aminoácidos, proteínas de baixo peso molecular (PBPM) e citraturia</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aminoacidúria</b> presente de forma variável em aminoacidúrias hereditárias específicas e na síndrome de Fanconi.</li> <li>• <b>PBPM</b>: RBP urinária (URBP), N-acetil-glucosaminidase etc., presentes na Doença de Dent (URBP &gt; 5-10 x acima do normal), síndrome de Fanconi e algumas doenças túbulo-intersticiais.</li> <li>• <b>Hipocitraturia</b> na vigência de acidemia metabólica e hipercalcúria contribuem para o diagnóstico de ATR distal.</li> </ul>   |

continua...

... continuação

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas   | Comentários   |
|---|---|
| <p><b>Sódio urinário</b></p> <p><b>Fração de excreção de sódio - FeNa</b></p> <p><b>FeNa: <math>[(UNa \times PCr) / (PNa \times UCr)] \times 100</math></b></p>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FeNa &gt; 1%: sugere perda renal de sal</li> <li>• Entretanto, nas tubulopatias perdedoras de sal, os mecanismos compensatórios (ex. SRAA) aumentam a reabsorção distal de Na<sup>+</sup> e a perda renal é geralmente &lt; 1%</li> <li>• No PHA tipo 1: FeNa ↑ ↑</li> <li>• Na IRA, FeNa &gt; 2%: sugere etiologia por IRA intrínseca</li> </ul>  |
| <p><b>Cálcio urinário</b></p> <p><b>Avaliação da hipercalcúria e hipocalcúria (UCa:Cr) ou UCa/24h</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercalcúria: relação UCa/Cr em amostra isolada, variável conforme a idade e a ingestão de cálcio<sup>d</sup>. <b>Valores normais de U Ca/Cr:</b> até 6 m: &lt; 0,8; 7-12 m: &lt; 0,6; 1-3 anos: &lt; 0,53; 3-5 anos: &lt; 0,39; 5-7 anos: &lt; 0,28; &gt; 7 anos: &lt; 0,21.</li> <li>• <b>Hipercalcúria na urina de 24 h:</b> &gt; 4 mg/Kg/dia.</li> <li>• Presente em várias condições: ATR, síndrome de <i>Bartter</i>, hipercalcúria idiopática etc.</li> <li>• <b>Hipocalcúria:</b> &lt; 0,5 mg/kg/dia ou &lt; 0,05 mg/mg em amostra isolada de urina. Considerar na síndrome de <i>Gitelman</i> e em outras condições tubulares mais raras.</li> </ul> |
| <p><b>Magnésio urinário</b></p> <p><b>Fração de Excreção de Magnésio Urinário</b></p> <p><b>FE<sub>Mg</sub>: <math>(UMg \times PCr) / (0,7 \times PMg \times PCr) \times 100</math></b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valores normais: 5% do Mg filtrado é excretado. Em neonatos, 2-4%.</li> <li>• <b>FeMg &gt; 4%: sugere perda renal de Mg na vigência de hipomagnesemia</b></li> <li>• <b>FeMg &lt; 2%: sugere perda extrarrenal</b></li> </ul>  |

continua...

... continuação

| Exames, Distúrbios, Testes e Ferramentas Diagnósticas  | Comentários  |
|--|--|
| <p><u>Habilidade na Concentração urinária</u></p> <p>a) <b>Densidade urinária: (DU)</b></p> <p>b) <b>U Osm, POsm e UOsm/POsm</b></p> <p>c) <b>Teste de restrição hídrica (TRH) e administração de acetato de desmopressina - DDAVP</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Auxílio no diagnóstico inicial dos quadros de hipertonicidade, hipotonicidade, poliúria e avaliação do diabetes insipidus (DI).</b> Avaliar conjuntamente com eletrólitos e outros metabólitos séricos e urinários,</li> <li>• <b>DU:</b> Após jejum noturno, geralmente &gt; 1.020. Isostenúria sugere defeito na concentração urinária. Triagem urinária com primeira urina matinal com DU &gt; 1010 torna pouco provável o diagnóstico de diabetes insipidus.</li> <li>• Em geral: U Osm: ~ DU x 40.000 (ex: DU: 1,010 ⇒ 0,010 x 40.000 = 400 mOsm/Kg. Limitações de análise devido a presença de solutos urinários (glicose e albumina). Em geral, DU normal na polidipsia primária.</li> <li>• <b>UOsm matinal:</b> valores normais esperados de osmolalidade urinária após jejum ou TRH: &gt; 750-800 mOsm/Kg. Valores esperados após teste com DDAVP: aumento em 50% do basal (em geral, &gt; 800 mOsm/Kg em crianças maiores e &gt; 600 mOsm/Kg em lactentes).<sup>d</sup></li> <li>• <b>TRH:</b> limitado e perigoso em lactentes e contraindicado na vigência de hipernatremia ou hiperosmolalidade plasmática. Realização monitorada em ambiente hospitalar. Muitas vezes dispensável. Suspensão do teste se perda de peso &gt;3% ou POsm &gt;300 mOsm/Kg<sup>d</sup>.</li> <li>• <b>UOsm/POsm:</b> avaliação aproximada do clearance de água livre e na interpretação dos distúrbios da água e do sódio.</li> <li>• <b>UOsm/POsm: Valores normais esperados:</b><br/>Se POsm &gt; 290 (mOsm/L): &gt;2,5; Se POsm &lt; 275: &lt;1.<br/>Evidência de UOsm &lt; POsm na presença de osmolalidade plasmática elevada é sugestiva de <i>diabetes insipidus</i><sup>d</sup>.</li> <li>• <b>DDAVP:</b> protocolos variáveis e heterogêneos. Em geral: DI central: UOsm &gt;800 mOsm/Kg e &gt; 600 mOsm/kg em crianças e lactentes, respectivamente. DI nefrogênico: UOsm sem mudanças e DI nefrogênico parcial: UOsm: 300-600 mOsm/kg<sup>d</sup>.</li> </ul> |

**a** O UAG não deve ser valorizado: na ausência de acidemia, em hipovolemia, UNa<sup>+</sup> < 25 mEq/L, em situações com aumento da excreção de outros ânions não mensuráveis (ex.: lítio, cetonas e hipurato) e na faixa neonatal. A acurácia se reduz com o UpH > 6,5. **b** Valores expressos em mmol/L. **c** Limitações de interpretação sob urina muito diluída ou fluxo urinário elevado. Valores muito variáveis, conforme a dieta e o ritmo de filtração glomerular. Pode ser usado na impossibilidade de realização do TTKG. **d** Considerar valores de normatização conforme instituição, fonte consultada, parâmetros dietéticos, faixa etária, entre outras variáveis. **e** Na vigência de hipofosfatemia, sob dieta e função renal normais. **TFG:** taxa de filtração glomerular. Algumas ferramentas e testes diagnósticos foram omitidos. **PHA:** pseudo-hipoaldosteronismo. **IRA:** injúria renal aguda.

Fonte: Quadro elaborado pelos autores e adaptado<sup>1,12,13,15,16,21,23,25,35</sup>.

Muitas tubulopatias cursam, inicialmente, com função renal preservada; entretanto, dependendo da etiologia e, na presença de causas secundárias, evolutivamente pode ocorrer perda progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), com elevação da creatinina e da ureia séricas, assim como com alteração de outros biomarcadores da função renal, tais como a cistatina C.

No exame de urina I, a avaliação da densidade urinária na primeira urina matinal, demonstrando a urina inapropriadamente diluída na presença de osmolaridade sérica elevada, pode sugerir um defeito na habilidade de concentração urinária, como presente no DIN.<sup>12,18</sup> Diversos parâmetros urinários de metabólitos também podem ser úteis, tais como a avaliação da presença de glicosúria, hipercalcúria, hipermagnesiúria, hipocitrátúria, entre outros. A proteinúria tubular (proteínas de baixo peso molecular), tais como a proteína transportadora de retinol urinária (U RBP), entre outras, pode estar presente em distúrbios túbulo-intersticiais e, particularmente, em algumas tubulopatias que comprometem o túbulo proximal (Quadro 2).

Na investigação de situações de acidemia metabólica, a análise do ânion gap sérico (AGs) é de grande utilidade.<sup>19,20</sup> O AGs equivale ao  $[Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)]$  com valores de normalidade habitualmente entre 12 +/- 4 mEq/L, dependendo de critérios laboratoriais de cada instituição. Nos casos de AGs elevado, existe adição ou retenção primária de cargas ácidas (ex.: acidose lática, cetoacidose diabética, erros inatos do metabolismo etc.). Desta forma, devido à presença de cargas ácidas, há a necessidade de elevação das cargas aniônicas (ânions não mensuráveis – ANM) com desvio do intracelular para o intravascular para manutenção de eletro neutralidade, sem necessidade de alteração do cloro sérico.

Assim, um AGs elevado reflete um aumento de ANM (usualmente, ácidos orgânicos que não são normalmente incluídos nas determinações padronizadas de outros ânions, tais como bicarbonato e cloretos).<sup>20</sup> Como a albumina é um componente importante dos ANM (cerca de 75%), em pacientes com acidose metabólica com AGs elevado, a hipoalbuminemia pode mascarar a presença deste distúrbio. Devemos utilizar um fator de correção entre a albuminemia e o AGs, estabelecendo o ânion gap corrigido (AGc):  $AGc = AGs + [2,5 \times (4,4 - \text{albumina em g/dL})]$ .<sup>21</sup>

Nos casos de acidose metabólica com AGs normal, existe perda primária de bicarbonato (tratos gastrointestinal ou urinário) sem existir adição de cargas ácidas, não havendo necessidade de elevação da somatória de cargas aniônicas; o organismo compensa a eletroneutralidade, em alguns casos, aumentando a reabsorção de cloreto pelo túbulo proximal. Nesta situação, encaixam-se os casos de acidose tubular renal (ATR) e os casos de diarreia (diagnóstico diferencial importante e frequente), além de fístulas ureterointestinais, entre outras causas.<sup>22</sup>

A avaliação do potássio sérico e do pH urinário e análise de outras características clínicas e laboratoriais auxiliam na diferenciação dos diversos tipos de ATR (Figura 1). O pH urinário elevado na presença de acidemia é sugestivo de ATR distal (tipo 1). Entretanto, um baixo pH urinário, com acidemia, não exclui a possibilidade de um distúrbio de acidificação.<sup>12,23</sup>

O cálculo do ânion gap urinário (UAG) pode ser uma estimativa da presença da excreção de amônio na urina. Derivado igualmente do conceito de eletro neutralidade de cátions e ânions urinários, o UAG é definido como  $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ . Quando a excreção urinária de  $Cl^-$  excede a de  $Na^+$  e  $K^+$ , o UAG é negativo, indicando provável concentração adequada de  $NH_4^+$  urinário. Ao contrário, se a excreção de  $Na^+$  e  $K^+$  excede a de  $Cl^-$  (UAG positivo), provavelmente, tem-se concentração insuficiente de  $NH_4^+$  na urina. Outro teste diagnóstico utilizado para avaliação da excreção urinária de  $NH_4^+$  urinário é a avaliação do gap osmolar urinário (Quadro 2).

A presença de alcalose metabólica hipocalêmica e hipoclorêmica, na suspeita de condições associadas às tubulopatias, pode sugerir o diagnóstico de síndrome de *Bartter* (SB) e de outras tubulopatias mais raras, como a síndrome de *Gitelman* (SG), a síndrome de *Liddle* (SL) e a síndrome de EAST-SeSAME.<sup>24,25</sup> Nestas situações, habitualmente o perfil é de uma alcalose metabólica salino resistente com cloro urinário elevado. Em situações de hipovolemia e hipocloremia (ex.: vômitos), há a necessidade de reabsorção de cloro pelo rim (túbulo proximal), com redução do cloro urinário (alcalose metabólica salinossensível, em geral com  $UCl^- < 15-20$  mEq/L em amostra isolada de urina).

Cenários de alcalose metabólica hipocalêmica e normotensão arterial (ex.: SB e SG) sugerem distúrbios tubulares com perda de função dos transportadores envolvidos, cursando com alcalose metabólica salino resistente. Nestes casos e em outras tubulopatias, pode ocorrer aumento de atividade mineralocorticoide ou outros distúrbios tubulares cursando com perdas urinárias de potássio e cloro ( $UCl^- > 20-25$  mEq/L – em geral,  $> 40$  mEq/L), não ocorrendo resposta duradoura ao distúrbio com a administração de cloreto de sódio.<sup>21</sup> A alcalose metabólica hipocalêmica combinada com HA pode estar relacionada com situações de excesso de atividade mineralocorticoide, presença de moléculas aldosterona-*like* ou distúrbios tubulares sugestivos de ganhos de função dos canais epiteliais de sódio (ENaC).<sup>25</sup>

Deve-se lembrar que em situações de instabilidade hemodinâmica, desidratação, infecções ou imaturidade tubular (como no período neonatal), há a possibilidade de os pacientes apresentarem DHE e DAB diversos da patologia de base, sendo necessários a correção, o equilíbrio e a interpretação evolutiva adequada destes fatores.<sup>13,26</sup>

Assim, a avaliação do potássio sérico e do potássio e cloro urinários pode ser de utilidade, conjuntamente com outros dados clínicos e laboratoriais, no diagnóstico de algumas tubulopatias.<sup>13,25</sup> A hipocalemia é observada na ATR (exceto ATR tipo 4) e nas síndromes de *Fanconi*, SB, SG e *Liddle*. A hipercalemia, por sua vez, é evidenciada na ATR tipo 4, incluindo o pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1. Episódios de hipernatremia associada à inabilidade na concentração urinária são típicos do diabetes insipidus nefrogênico.

O potássio sérico normal ou, mais frequentemente, a hipocalemia, é observado na ATR dos tipos 1, 2 e 3. A análise do pH urinário sob acidemia e a verificação de outros dados clínicos, laboratoriais e imagem podem auxiliar na distinção destes tipos (Figura 2). Na **ATR tipo 1**, há predisposição de nefrocalcinose e urolitíase. Nos exames laboratoriais, encontramos pH urinário alcalino (sob acidemia), hipocitraturia, fração de

excreção de bicarbonato ( $\text{FE}_{\text{HCO}_3^-}$ ) < 5% após restauração da bicarbonatemia sérica, redução de amônio e acidez titulável (AT) e  $\text{pCO}_2$  (urinária – sérica) < 30 mmHg.<sup>13,27,28</sup> No caso da **ATR tipo 2** (proximal), a sintomatologia em geral é mais intensa, quando comparada à ATR do tipo 1; a perda de bicarbonato é maior, observando-se  $\text{F}_{\text{ExcBic}} > 10\text{-}15\%$  (após restauração da bicarbonatemia), a  $\text{pCO}_2$  (urinária – sérica) encontra-se > 30 mmHg e, na grande maioria dos casos, acompanha a síndrome de *Fanconi* (disfunção generalizada do túbulo proximal), que cursa com glicosúria, aminoacidúria, fosfatúria, uricosúria, proteinúria tubular, entre outras alterações funcionais do túbulo proximal. Na ATR do tipo 2, o pH urinário sob acidemia tende a ser ácido, pois, em situações de reabsorção diagnóstica com bicarbonatemia sérica reduzida, apesar da deficiência de reabsorção proximal, como o nefron distal se encontra íntegro, estabelecem-se condições de acidificação urinária, evidenciando-se, neste cenário, pH urinário < 5,5.<sup>13,16,25,27,28</sup>

A **ATR do tipo 3** (ou mista) caracteriza-se por  $\text{F}_{\text{ExcBic}}$  entre 5 e 15%, correspondendo, conforme a maioria dos autores, a um distúrbio distal com disfunção proximal provisória (ATR tipo 1 com perda de bicarbonato), encontrada temporariamente em crianças. A deficiência da isomerase da anidrase carbônico tipo 2 (ACII), presente nas células do túbulo proximal e distal, é o distúrbio básico evidenciado na osteopetrose e que pode cursar com ATR tipo 3.<sup>25,27,28</sup>

A presença de hipercalemia pode sugerir ausência ou falta de resposta tubular à aldosterona – condição relacionada com ATR tipo 4. A presença ou não de HA e a análise de renina e aldosterona séricos e metabólitos urinários da suprarenal podem auxiliar na distinção entre as causas.<sup>27</sup> Classicamente, na ATR tipo 4, a capacidade de acidificação urinária é preservada e o pH urinário sob acidemia é < 5,5.<sup>25,27-29</sup>

Deve-se levar em conta que a hipercalemia também pode estar presente nos casos de ATR distal hipercalêmica (defeito voltagem-dependente) onde o pH urinário apresenta-se > 5,5 sob acidemia. Esta condição pode ser observada em associação com nefrocalcinose/urolitíase, hipercalcúria e com defeitos no transporte do sódio (uropatias obstrutivas, anemia falciforme, uso de drogas como a pentamidina etc.), diferenciando-se da ATR tipo 4. No entanto, nem todos os autores reconhecem esta diferenciação.

Nos distúrbios do potássio, a avaliação do potássio urinário em amostra isolada de urina (U K/Cr) e da fração de excreção urinária de potássio (FEK) e a avaliação do gradiente transtubular de  $\text{K}^+$  (TTKG) também constituem elementos de investigação<sup>13,14</sup> (Quadro 2).

Distúrbios eletrolíticos primários e/ou de concentração urinária e outros achados específicos podem estabelecer desordens tubulares primárias ou secundárias, de caráter genético ou não, sem necessariamente comprometer diretamente o EAB.

A presença de poliúria-polidipsia pode estar relacionada ao DIN. A irritabilidade, o ganho pôndero-estatural insatisfatório, a febre, a desidratação ou a hipernatremia podem ser compatíveis com esta condição. Enurese noturna pode estar presente em crianças mais velhas. Além do DIN, poliúria e resposta inadequada ao hormônio antidiurético também podem ser observados na SB, cistinose, uropatias obstrutivas e nefronoftise – entre outras situações.<sup>27</sup>

Diversas doenças podem cursar com disfunção isolada na reabsorção de determinados elementos pelo túbulo renal, podendo apresentar curso assintomático ou manifestações específicas ou secundárias de uma doença sistêmica ou de um erro inato do metabolismo. Podem estar presentes vômitos, diarreia, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, alteração do sensório, ataxia, coma, alterações dermatológicas, hepatoesplenomegalia, alteração de cor/odor urinária, litíase renal etc. Essas manifestações podem estar presentes nas aminoacidúrias hereditárias, na glicosúria renal, na doença de *Hartnup*, na cistinúria e em algumas citopatias mitocondriais, entre outras enfermidades metabólicas.

Os distúrbios do metabolismo de cálcio, fósforo e vitamina D podem se relacionar com tubulopatias específicas, as quais podem estar inseridas no diferencial dos raquitismos hereditários, hipofosfatêmicos e calcipênicos. Dados clínicos, exames urinários (calciúria, fosfatúria), cálculos derivativos (ex.: RTP e TmP/RFG) e exames séricos auxiliam no diagnóstico dos diversos tipos de raquitismo, ressaltando-se os valores séricos de cálcio, fosfato, PTH, 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D e FGF-23 quando disponível.

## IV. TUBULOPATIAS E ACIDOSE METABÓLICA

### TÚBULO PROXIMAL E PRINCIPAIS DISTÚRBIOS<sup>8,9,18,23,25,30-34</sup>

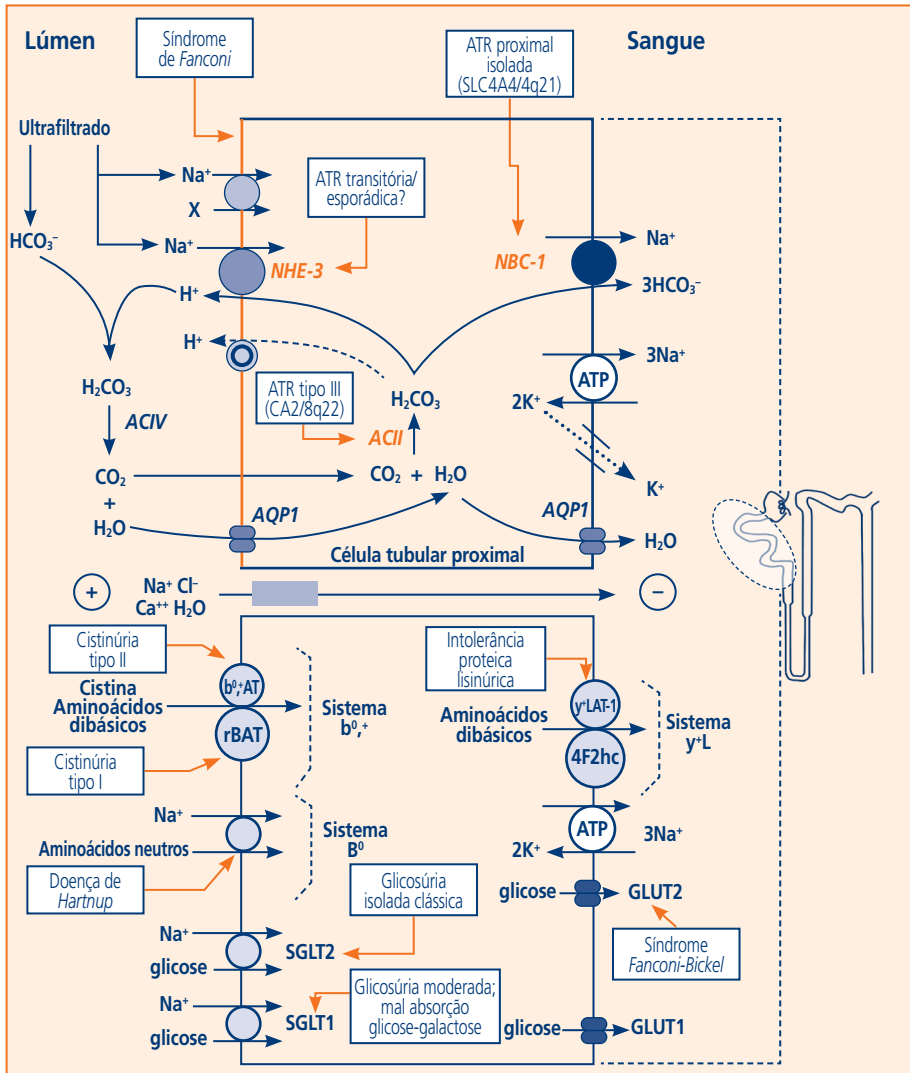
O túbulo proximal (TP) é o segmento tubular mais rico em mitocôndrias, sendo responsável pela reabsorção de íons e outras substâncias do filtrado glomerular, por canais de proteínas transportadores ou trocadores. Alterações nestas proteínas, direta ou indiretamente, podem causar tubulopatias. Dentre as substâncias reabsorvidas no TP, por meio destas proteínas, temos potássio, fosfato, cálcio, magnésio, ureia, ácido úrico, aminoácidos, glicose e bicarbonato – além de mais da metade de sódio, cloro e água filtrados. Este processo ocorre através das microvilosidades, permitindo reabsorção passiva de água, sódio e cloro. Além disso, o TP secreta drogas e produz amônia por glutamina, gerando bicarbonato ( $\text{Glutamina} \leftrightarrow 2\text{NH}_4^+ + \text{Ânion}_2 \leftrightarrow 2\text{HCO}_3^- + 2\text{NH}_4^+$ ).

De forma resumida, entre outras inúmeras propriedades, as duas principais funções do túbulo proximal (TP) são: a) a reabsorção de praticamente todo aminoácido, glicose, fosfato e bicarbonato filtrados e b) a reabsorção de mais da metade de sódio, cloro e água filtrados.<sup>12,16,29</sup>

Na Figura 3, ilustram-se vários aspectos do transporte de água e solutos no TP e uma descrição de alguns distúrbios de transporte hereditários neste segmento. Cerca de 80-90% do bicarbonato filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Por troca eletroneutra entre  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  na membrana luminal via transportador específico (NHE-3) e, graças à anidrase carbônica presente na membrana luminal (ACIV), o íon  $\text{H}^+$  no lúmen tubular é conjugado com o  $\text{HCO}_3^-$ , produzindo ácido carbônico e, secundariamente, água e  $\text{CO}_2$  – que se difundem para a célula tubular.<sup>16,25,28,29</sup>

No intracelular, a reação inversa, catalisada por uma isomerase da AC (ACII), resulta na formação de ácido carbônico pela hidratação do CO<sub>2</sub>. O ácido carbônico ioniza-se e o H<sup>+</sup> é secretado através de troca com o Na<sup>+</sup> luminal, enquanto o bicarbonato é reabsorvido na membrana basolateral, pelo cotransporte passivo 1Na<sup>+</sup>-3HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, pelo transportador específico (NBC-1) presente na membrana basolateral (Figura 3).

**Figura 3.** Modelo esquemático geral de transporte de solutos, água e reabsorção de bicarbonato, aminoácidos e glicose pelo túbulo proximal.



continua...

... continuação da **Figura 3**

O modelo celular superior demonstra a reabsorção de bicarbonato. A  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  basolateral gera um gradiente eletroquímico aos transportadores de sódio presentes na membrana luminal, facilitando a troca  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  e a reabsorção de  $\text{Na}^+$  acoplado a vários elementos (X): aminoácidos, glicose, ácido úrico, fosfato, proteínas etc. A reabsorção do bicarbonato luminal ocorre de forma indireta. A secreção apical de  $\text{H}^+$  ocorre pela  $\text{H}^+\text{-ATPase}$  e pela troca  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ , modulada pelo trocador  $\text{NHE-3}$ . O  $\text{HCO}_3^-$  filtrado e o  $\text{H}^+$  secretado formam o ácido carbônico que, através da ação da anidrase carbônica tipo IV (ACIV), promove a geração luminal de água e  $\text{CO}_2$ , o qual sofre retrodifusão para a célula. A hidratação intracelular de  $\text{CO}_2$ , através da anidrase carbônica tipo II (ACII), gera  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ . Este é transferido para o capilar peritubular através do cotransportador NBC-1 que promove a troca  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  na membrana basolateral, resultando na reabsorção peritubular. O modelo celular inferior demonstra as vias de transporte de glicose e de alguns aminoácidos através das membranas luminal e basolateral. A síndrome de Fanconi se refere aos vários distúrbios genéticos ou adquiridos, relacionados com mecanismos fisiopatológicos diversos, cursando com disfunção generalizada dos mecanismos de reabsorção no túbulo proximal. Em destaque, as principais síndromes hereditárias relacionadas aos defeitos de transporte do túbulo proximal – entre elas, acidose tubular renal proximal, síndrome de Fanconi, diversas aminoacidúrias, como a cistinúria e a Doença de Hartnup e a glicosúria hereditária. AQP1=aquaporina 1 (texto e Quadro 3 para outros detalhes).

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

## ACIDOSE TUBULAR RENAL PROXIMAL- ATRP

A acidose tubular renal proximal (ATRp) é uma doença rara, de causa genética ou adquirida, que se caracteriza por redução do transporte máximo de bicarbonato no TP e da capacidade de reabsorção de bicarbonato, resultando em redução no bicarbonato plasmático, causando acidose metabólica hiperclorêmica com AGs normal. Essa incapacidade de reabsorver bicarbonato pode ser ocasionada por defeito genético na NBC1 basolateral (autossômica recessiva – AR; *gene SLC4A4; 4q21*), causando, além da acidose, baixa estatura, alterações oculares (incluindo glaucoma, catarata e ceratopatia), defeitos do esmalte dos dentes permanentes, função psicomotora e cognitiva prejudicadas e opacificação dos gânglios da base (Quadro 3).

Há relatos de caso de um padrão raro de herança autossômica dominante de ATRp, com baixa estatura e acidose metabólica, sem evidência de doença óssea ou hipercalciúria e sem evidência de mutações genéticas, embora, em modelos experimentais, tenha sido identificado o gene *SLC9A3* como potencial candidato. A disfunção do canal de potássio basolateral (Kir 4.2) leva à diminuição da eletronegatividade da célula, resultando em menor saída de bicarbonato acoplada aos íons de sódio via NBC-1 para o sangue e, conseqüentemente, acidose tubular renal.

Algumas proteínas tubulares são expressas apenas após o nascimento e podem cursar com ATRp transitória, como o trocador sódio-hidrogênio proximal (NHE3), resultando em bicarbonatúria transitória – o que pode interferir no crescimento e no apetite da criança – associada com taquipneia e/ou vômitos recorrentes. A resolução dos sintomas e o rápido ganho estatural são observados com a terapia alcalina.

O diagnóstico de ATRp ocorre pela presença associada de pH urinário <5,5 na vigência de bicarbonatemia <18 mEq/L e subsequente elevação do pH acima de 6,0 – quando a bicarbonatemia se apresenta > 20-22 mEq/L. Nesta última situação, a fração de excreção do  $\text{HCO}_3^-$  é maior do que 10-15%.

O comprometimento da ACII causa uma síndrome autossômica recessiva (AR) rara, denominada ATR mista (tipo 3), também conhecida como Síndrome de *Guibaud-Vainsel* (ou “doença do cérebro de mármore”), apresentando características de ATRp e distal, osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental. O crescimento excessivo do osso facial ocasiona dismorfismo facial, perda auditiva condutiva e, devido a um estreitamento dos forames dos nervos cranianos, ocorre cegueira pela compressão do nervo óptico. Este tipo de ATR pode ser mimetizado bioquimicamente com o uso de topiramato ou acetazolamida.

A ATRp raramente apresenta-se como um defeito isolado. A maioria dos casos de ATRp ocorre associada a um defeito múltiplo de transporte proximal, envolvendo distúrbios complexos da reabsorção, com perdas urinárias de glicose, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, citrato, proteínas tubulares, entre outras substâncias – constituindo a síndrome de *Fanconi* (SF).

## SÍNDROME DE FANCONI (SF)

A SF pode estar relacionada a causas genéticas ou secundárias a algum comprometimento tubular – sendo que ambas as causas apresentam baixo ganho pondero-estatural, hipovolemia, raquitismo (devido acidose, hipofosfatemia e baixos níveis de vitamina D) e fraqueza muscular (potássio sérico < 3 mEq/L).

Na criança, além de causas primárias, várias doenças se associam à SF, incluindo diversos erros inatos do metabolismo (cistinose, galactosemia, glicogenose/síndrome de *Fanconi-Bickel*, citopatias mitocondriais, doença de *Wilson*, intolerância hereditária à frutose, Doença de *Dent* etc.), quadros sindrômicos (síndrome de *Lowe*), drogas (quimioterápicos e metais pesados) e outras inúmeras condições. A ifosfamida constitui a principal causa de SF secundária na atualidade. Entre as causas genéticas, se destaca a cistinose. No Quadro 3, descrevemos as várias causas relacionadas com ATR proximal e síndrome de Fanconi.

**Quadro 3.** Causas de acidose tubular renal proximal (ATRp) e síndrome de *Fanconi*.

|                            | <b>Gene, proteína e localização</b>   | <b>Herança</b> | <b>Localização</b>   | <b>Ação</b>                         | <b>Principais manifestações</b>   |
|----------------------------|---|----------------|----------------------|-------------------------------------|---|
| <b>ATRp genética</b>       | SLC4A4<br>NBC1<br>(membrana basolateral)  | AR             | Membrana basolateral | Cotransportador do $\text{HCO}_3^-$ | Baixa estatura; alterações oculares e do esmalte dentário; distúrbios das funções psicomotora e cognitiva |
|                            | SLC9A3 (?)<br>NHE3<br>(membrana apical)   | AD             | Membrana apical      | Trocador $\text{Na}^+/\text{H}^+$   | Acidose metabólica e baixa estatura   |
|                            | KCNJ15<br>Kir 4.2<br>(membrana basolateral)   | AD             | Membrana basolateral | Transportador de potássio           | Acidose metabólica e baixa estatura   |
| <b>ATRp adquirida</b>      | Topiramato, acetazolamida, hidroclorotiazida<br>Outras drogas e medicações  |                |                      |                                     |   |
| <b>Síndrome de Fanconi</b> | <p><b>Causas genéticas e/ou secundárias</b></p> <p>Cistinose, síndrome de <i>Lowe</i>, Doença de <i>Dent</i>, galactosemia, glicogenose, tirosinemia, intolerância hereditária à frutose, Doença de <i>Wilson</i>, citopatias mitocondriais, leucodistrofia metacromática, acidemia metilmalônica, síndrome de <i>Fanconi-Bickel</i>, síndrome de <i>Sjogren</i>, amiloidose, doenças císticas medulares/nefronoftise, síndrome nefrótica, trombose de veia renal, mieloma múltiplo, hipergamaglobulinemias, osteopetrose, hemoglobínúria paroxística noturna, deficiência de piruvato carboxilase, deficiência de anidrase carbônica, transplante renal, gestação, hemoglobínúria paroxística noturna etc.</p> |                |                      |                                     |   |
|                            | <p><b>Drogas e medicações</b></p> <p>Ifosfamida, ácido valproico, aminoglicosídeos (gentamicina), cefalotina, sulfas, metais pesados, chumbo, cádmio, mercúrio, tetraciclina vencida, tolueno, cisplatina, ciclosporina, tacrolimo, azatioprina, estreptozotocina, ácido maleico, mercaptopurina, lisol, acetazolamida, ranitidina, suramin, paraquat, adefovir, cidofovir, tenofovir, ddi (didenozinossina) etc.</p>   |                |                      |                                     |   |

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos implicados são múltiplos, como redução na produção de energia e ATP, defeitos em transportadores específicos (GLUT2, frutose-1-fosfato aldolase), defeitos de carreadores e distúrbios primários de receptores, como a megalina e a cubilina, dentre outros.

As manifestações clínicas da SF dependem da doença de base, quando presentes e, geralmente, estão associadas aos DHE, ocasionando hipotonia, câibras, tetania e hipertermia de origem indeterminada, associados a episódios de desidratação. A nefrocalcinose e a urolitíase são incomuns, visto que estes pacientes apresentam normo ou hipercitraturia e, frequentemente, quando descompensados, o pH urinário é ácido. Os achados laboratoriais encontrados são acidose metabólica hiperclorêmica associada à hipofosfatemia, hipouricemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hiperclorúria, hiperaminoacidúria, hipericosúria e glicosúria. Observa-se diminuição da reabsorção tubular de fosfato ( $\downarrow$  RTP ou do TmP/TFG) e proteinúria tubular, caracterizando a SF.

Quanto ao tratamento da SF, se houver causa secundária, esta deve ser corrigida ou removida quando possível (ex.: drogas), com probabilidade ou não da correção dos DHE e metabólicos estabelecidos. Caso isto não ocorra, a terapêutica de reposição deve ser instituída. A quantidade de álcalis necessária varia entre os pacientes, de 10 a 40 mEq/kg/dia de álcali, com elevação gradual e individual, tendo como alvo um bicarbonato sérico próximo do normal. A oferta de álcalis com bicarbonato de sódio ou a oferta de soluções de citrato de sódio (ex.: solução de Sholl) e/ou potássio, preferencialmente, constituem a primeira escolha da terapêutica. A associação de tiazídicos (1-2 mg/Kg/dia) e inibidores da prostaglandina (ex.: indometacina, 1-5 mg/Kg/dia) pode ser utilizada como tentativa de modulação mais controlada do distúrbio metabólico, lembrando que o diurético tiazídico aumenta as perdas de potássio na urina e que a associação com diurético poupador de potássio (amiloride ou espironolactona) pode reduzir a necessidade de suplementos de potássio. Em alguns casos, está indicada a utilização criteriosa de indometacina, porém deve-se atentar para a função renal e para o risco de enterocolite necrosante neonatal, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, além de ser necessário utilizar um protetor gástrico como prevenção de lesões da mucosa gastroduodenal. A hipofosfatemia, associada à doença óssea metabólica, também deve ser abordada com soluções de fosfato (solução fosfatada, xarope de fosfato ou cápsulas manipuladas). O tratamento do hipotireoidismo e a suplementação de hormônio do crescimento estão indicados em situações individualizadas. Em alguns casos, pode-se associar L-carnitina para melhorar a eficiência funcional do TP, apresentando algum papel nos casos de SF associada com valproato de sódio, ifosfamida e cistinose.

## CISTINOSE

É uma doença de transmissão AR, que se caracteriza por acúmulo de cistina dentro do lisossomo de diferentes órgãos e tecidos, ocasionada por defeito no gene que

codifica a cistinosina (CTNS/cromossomo:17p13), que é a proteína que transporta a cistina para fora do lisossomo. Caso isso não ocorra, haverá acúmulo de cistina dentro dos lisossomos, formando cristais e contribuindo com estresse oxidativo, disfunção e apoptose celular. No rim, a cistinose está associada à depleção de ATP e à diminuição da expressão da megalina, da cubilina e dos canais dependentes de sódio, causando disfunção tubular. Existem três formas clínicas, relacionadas com o mesmo gene: a) Forma infantil (nefropática), que apresenta sintomatologia mais precoce; b) Forma de início tardio (juvenil), menos grave; e c) Forma adulta, benigna, ocular ou não nefropática – que se caracteriza, quando diagnosticada, por depósitos de cristais na córnea, causando fotofobia.

Os pacientes com cistinose apresentam, geralmente, cabelos alourados e pele branca (ação da *CNTS* na melanogênese), com idade de manifestação da SF entre três e seis meses. Observa-se, frequentemente, a presença de poliúria, polidipsia, baixo ganho pondero-estatural, vômitos, constipação, fraqueza, febre e desidratação aguda. A acidose metabólica pode se apresentar com taquipneia; a hipocalcemia com câimbras, hipotonia e paralisia; a hipofosfatemia se associa com o raquitismo secundário, com fronte proeminente, fraturas, dores musculares, genu valgo e, dependendo da intensidade, cursando com hipóxia grave e hemólise (por redução na síntese de 2,3-difosfoglicerato – que é um intermediário glicolítico capaz de se ligar à hemoglobina e promover a liberação de oxigênio aos tecidos).

Além do comprometimento renal, a cistina deposita-se em outros órgãos, propiciando manifestações sistêmicas, dentre elas: puberdade atrasada, fotofobia e blefaroespasm (devido aos depósitos de cistina na córnea e na conjuntiva, evidentes no exame de lâmpada de fenda após os 12 meses de idade); hepatoesplenomegalia; hipotireoidismo (frequente entre oito e 12 anos), fraqueza muscular e diabetes insulino dependente. Podem ocorrer comprometimentos mais graves com a evolução, como neurológico – com perda de memória, diminuição da função intelectual e quadro demencial. O diagnóstico se estabelece pela demonstração da presença ocular de cristais de cistina ou na medula óssea, além do aumento da cistina intraleucocitária. Há possibilidade de diagnóstico molecular e genético.

O tratamento consiste na reposição das medicações já relatadas da SF, associadas à cisteamina de liberação rápida (bitartrato de cisteamina) ou de liberação lenta. É necessário lembrar que esta medicação não tem ação na córnea, quando administrada por via oral, o que torna importante a associação com a terapia tópica com colírios.

## SÍNDROME DE LOWE

A síndrome de Lowe (SLo), também conhecida como óculo-cérebro-renal, é uma desordem hereditária AR (cromossomo Xq24-26), que envolve diversos órgãos, incluindo olhos, sistema nervoso e rins. A disfunção renal se caracteriza

por proteinúria, aminoacidúria generalizada, perda de carnitina e fosfatúria no primeiro ano de vida. O gene mutante é o *OCRL-1* que codifica a fosfatidilinositol 4-5-bifosfato (PIP2) 5-fosfatase. Apesar de não estar bem esclarecido como a deficiência desta enzima resulta nas manifestações da síndrome, sabe-se que proteínas de ligação de actina são controladas pela PIP2 e que a actina desempenha um papel fundamental na formação, na manutenção e na função das vias paracelulares no TP (“tight junctions”). A síndrome afeta praticamente o sexo masculino, apresentando catarata e/ou glaucoma congênito, atraso neuropsicomotor, hipotonia, arreflexia, raquitismo e alterações renais evolutivas, como proteinúria (inicialmente tubular), aminoacidúria, ATR proximal, seguido de SF. Foram observadas, também, concentrações elevadas de enzimas musculares – como creatinquinase e aspartato aminotransferase (TGO) –, sugerindo envolvimento muscular. A terapêutica envolve abordagem neuro-ofthalmológica, fisioterapia especializada e terapia de alcalinização – além de suplementação de potássio, fosfato, cálcio e carnitina.

## DOENÇA DE DENT

A Doença de *Dent* (DD) é um distúrbio genético recessivo, ligado ao cromossoma X, predominante no sexo masculino, que se caracteriza por proteinúria de baixo peso molecular, hipercalcúria, nefrocalcinose, urolitíase e potencial evolução para DRC. Além disso, pode também apresentar raquitismo, acidose metabólica, hiperfosfatúria, aminoacidúria e glicosúria – entre outras manifestações. Eventualmente, constitui diferencial de síndrome nefrótica. Ocorre por mutações no gene *CLCN5*, localizado no cromossoma Xp11.22, que codifica a proteína CIC-5 (trocaador Cl/proton), localizada nos endossomos do túbulo proximal, ramo ascendente espesso medular e células intercaladas tipo A do ducto coletor, sendo conhecida como DD tipo 1 (60% dos casos). Existe uma minoria de pacientes com DD que apresenta mutações no gene *OCRL1* (15%), denominados DD tipo 2, com características fenotípicas similares à síndrome de *Lowe*, porém mais brandas. Em cerca de 20% dos casos, não se identificam mutações genéticas, sendo considerada DD tipo 3. A fisiopatogenia não está totalmente elucidada e compreendida, porém sabe-se que no TP os canais de cloro estão presentes nos endossomos e nos lisossomos junto com as H<sup>+</sup>-ATPases (V-ATPases), desempenhando um papel importante na acidificação do endossomo responsável pela degradação proteica, cuja ação comprometida prejudica a absorção de proteínas, resultando em proteinúria, hipercalcúria, hiperfosfatúria e urolitíase. Os mecanismos da hipercalcúria e hiperfosfatúria não são totalmente conhecidos, mas podem estar relacionados à reabsorção de PTH luminal reduzida, levando ao acúmulo intraluminal e estimulando a hidroxilação do colecalciferol em calcitriol, com consequente hipercalcúria, pelo aumento da reabsorção intestinal de cálcio. O PTH intraluminal também pode acarretar a inibição do cotransportador apical Na-fosfato (NaPi-2a), provocando a perda de fosfato urinário. Além disso, a hiper-

calciúria também pode ser potencializada pelo não bloqueio do canal de cálcio intestinal (TRPV6). O tratamento em geral engloba uma oferta hídrica adequada, medidas para redução da hipercalciúria e para redução da progressão da nefrocalcinose/urolitíase e da DRC. Habitualmente, empregam-se tiazídicos (controverso), citrato de potássio e, se necessário, suplementação de fosfato, vitamina D e retinol individualizados – além de estratégia antiproteinúrica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II (BRA2). Entretanto, o emprego e a eficácia de tiazídicos e dos IECA/BRA2 são discutíveis atualmente. Estudos recentes sugerem que os inibidores da PI3-quinase (ex.: alpelisibe) corrigem a polimerização aberrante da actina, com melhora da proteinúria e dos níveis celulares de megalina, podendo representar uma nova estratégia terapêutica.

## CITOPATIAS MITOCONDRIAIS

São doenças multissistêmicas e raras, envolvendo praticamente qualquer órgão no corpo – dentre eles, o rim –, evoluindo principalmente com SF. Podem ser representadas por síndrome de Pearson (aplasia de medula, SF e pancreatite), miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e episódios de acidente vascular *cerebral-like* (MELAS), dentre outras. O tratamento consiste na reposição de eletrólitos, L-carnitina, bicarbonato e antioxidantes, sendo, em alguns casos, controverso o uso de álcalis.

## CAUSAS ADQUIRIDAS DE SÍNDROME DE FANCONI

Algumas medicações têm ação tubular, podendo desencadear SF; dentre elas estão ifosfamida, cisplatina, aminoglicosídeos, ácido valproico, adefovir, cidofovir, tenofovir, entre outras (Quadro 3). Este efeito pode ser minimizado com hidratação, alcalinização e suspensão da droga precocemente. Pode ocorrer tubulopatia associada a intoxicações por metais pesados – como chumbo, cádmio, cobre e urânio. Sabe-se que a exposição em curto prazo ao chumbo e ao cádmio pode causar disfunção tubular proximal com aminoacidúria e glicosúria renal. O diagnóstico habitualmente é feito pela demonstração de concentrações séricas elevadas. Uma vez instituído o tratamento, inclusive com a remoção da exposição, a recuperação tubular pode ser incompleta.

## DUCTO COLETOR E PRINCIPAIS DISTÚRBIOS<sup>1,8,9,12,15,16,23,25,27-30,35-37</sup>

O ducto coletor (DC) é subdividido em ducto coletor cortical (DCC) e ducto coletor medular (DCM) e apresenta três tipos de células com especificidades estruturais e

funcionais: as células principais (CP – envolvidas principalmente na reabsorção de  $\text{Na}^+$ , reabsorção de água e secreção de  $\text{K}^+$ ); as células intercaladas A ou  $\alpha$  (envolvidas, basicamente, na secreção de  $\text{H}^+$ ) e as células intercaladas B ou  $\beta$  (basicamente: secreção de  $\text{HCO}_3^-$ ).<sup>12,16,23,25,29,35,37</sup>

Embora as porções finais do túbulo distal - TD e ducto coletor - DC sejam responsáveis por pouca reabsorção do bicarbonato filtrado luminal, os DC apresentam importante papel na excreção ácida e na acidificação urinária final.<sup>25,29,37</sup> Na célula intercalada A, a excreção de  $\text{H}^+$  é exercida pelas bombas  $\text{H}^+$ -ATPase e  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase, moduladas basicamente por pH intracelular, velocidade do fluido tubular, aldosterona e eletronegatividade do lúmen tubular.<sup>25,29,37</sup> A contínua excreção de  $\text{H}^+$  reduziria o pH luminal a níveis extremos, com possibilidade de lesão do epitélio tubular. Assim, fatores locais, como o bicarbonato, a amônia e o fosfato urinário exercem o tamponamento necessário (Figura 4). A redução de atividade da AC no lúmen do TD permite a degradação lenta do ácido carbônico formado. Como, neste setor, não há retrodifusibilidade de  $\text{CO}_2$ , a análise da  $\text{pCO}_2$  urinária e, mais apropriadamente, da diferença de  $\text{pCO}_2$  (urinária-séica), constitui um índice de excreção de  $\text{H}^+$  pelo nefron distal, como já comentado. O mesmo raciocínio é estabelecido para o pH urinário,  $\text{NH}_4^+$  e di-hidrato fosfato de sódio (acidez titulável). A presença da amônia ( $\text{NH}_3$ ), secretada pelo túbulo renal e proveniente do metabolismo da glutamina, também assume grande importância no mecanismo de tamponamento. O bicarbonato formado na região intracelular deixa a célula por um mecanismo envolvendo troca  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , facilitado por um transportador de troca aniônico (AE1 ou proteína banda 3).

A aldosterona influencia a acidificação distal pelos seguintes mecanismos: 1) aumentando o transporte de  $\text{Na}^+$ , com conseqüente aumento da diferença de potencial entre o lúmen e a célula, tornando o lúmen mais eletronegativo e favorecendo a secreção de  $\text{H}^+$  e  $\text{K}^+$ ; 2) aumentando a atividade da  $\text{H}^+$ -ATPase; e 3) aumentando a excreção de  $\text{NH}_4^+$ , por aumento da síntese de  $\text{NH}_3$ . Distúrbios envolvendo a integridade da bomba de excreção de  $\text{H}^+$ , o pH intracelular, a diferença de potencial transepitelial, a impermeabilidade do lúmen ao  $\text{H}^+$  e a ação da aldosterona podem estar implicados nas alterações da acidificação distal. Portanto, em situações de acidose metabólica, a resposta fisiológica normal no DC é a de acidificação urinária, elevação da  $\text{pCO}_2$  luminal e elevação da amônia e da acidez titulável. Estes mecanismos estão ilustrados na Figura 4.



... continuação da **Figura 4**

intracelular (ACII), resultando em secreção luminal de  $H^+$  através da  $H^+$ -ATPase ou da  $H^+$ - $K^+$ -ATPase. Os principais tampões urinários locais são o próprio  $HCO_3^-$ , ainda presente neste segmento tubular (resultando na formação de  $pCO_2$  e água), os sais de fosfato (resultando na formação de acidez titulável) e, principalmente, a amônia/ $NH_3$  (resultando na formação de amônio). Na célula intercalada B, o  $H^+$  é secretado para o interstício através da  $H^+$ -ATPase basolateral, enquanto o  $HCO_3^-$  é secretado para o lúmen através de troca com o cloro, através da atividade da pendrina na membrana apical. Em destaque, algumas tubulopatias genéticas causadas por defeitos no transporte destes mecanismos acima citados (texto e Quadro 4 para maiores detalhes). **PHA**: pseudo-hipoaldosteronismo. **AT**: acidez titulável; **MR**: mineralocorticoide. **ENaC**: canais epiteliais de sódio. **AR**: autossômica recessiva. **AD**: autossômica dominante.

Fonte: adaptado das referências<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

## ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL - ATR

A ATR é uma síndrome clínico-laboratorial, caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica, na ausência de insuficiência glomerular. Compreende um conjunto de distúrbios tubulares caracterizados, basicamente, por uma disfunção na reabsorção de bicarbonato e/ou na excreção de hidrogênio. Distúrbios primários ou secundários, envolvidos nos mecanismos de geração e de transporte iônicos, enzimáticos ou hormonais já citados, podem cursar com ATR. Dependendo do mecanismo envolvido, as ATR são classificadas em quatro grandes tipos: ATR tipo 1 (distal), tipo 2 (proximal), tipo 3 (mista) e tipo 4.<sup>1,15,16,28</sup>

A acidose tubular renal distal (ATRd) (clássica ou tipo 1) é caracterizada por uma inabilidade da acidificação urinária (em geral, o pH urinário permanece  $> 5,5$ ), na vigência de uma acidemia metabólica sistêmica de AGs normal e hiperclorêmica.<sup>1,15,16,23,28,35</sup> Diversos mecanismos fisiopatológicos são descritos, sendo os principais relacionados:

- 1) Falência das células tubulares distais em secretar íon  $H^+$  ("defeito secretório"), presente na maioria dos casos. Caracteriza a ATR distal clássica.
- 2) Inabilidade do túbulo distal em gerar e manter uma diferença de potencial intratubular negativo, devido a um defeito no transporte distal de sódio ("defeito voltagem-dependente"). Observada em situações como uropatia obstrutiva, anemia falciforme, hiperplasia congênita da suprarrenal perdedora de sódio ou administração de lítio, amilorida, trimetopim ou pentamidina. Quando há um processo voltagem-dependente, associa-se impedimento na secreção de  $K^+$ , levando à hipercalemia (ATR distal hipercalemica).
- 3) Inabilidade em manutenção de um gradiente ("defeito de gradiente"), devido retrodifusão de  $H^+$  para a célula tubular – observado, por exemplo, durante terapia com anfotericina B.

A ATRd é mais frequentemente observada em adultos do que em crianças. Na faixa pediátrica, as causas são principalmente entidades primárias, herdadas como traço autossômico dominante ou recessivo – vide Quadro 4.<sup>1,15,16,23,28,35</sup>

#### Quadro 4. Causas de acidose tubular renal distal.

### CAUSAS DE ACIDOSE TUBULAR RENAL DISTAL

#### PRIMÁRIA

##### Genéticas ou idiopáticas

**ATRd AR com surdez neurossensorial (12q13; ATP6V1B1): defeito na subunidade  $\beta$ 1 da H<sup>+</sup>-ATPase**

(Surdez neurossensorial; nefrocalcinose precoce; urolitíase)

**ATR d AR sem ou com surdez (7q33-34; ATP6VOA4): defeito da subunidade  $\alpha$ 4 da H<sup>+</sup>-ATPase**

(Surdez neurossensorial mais tardia; nefrocalcinose; urolitíase)

**ATR d AR com anemia hemolítica: mutações SLC4A1, AE1**

(Nefrocalcinose, osteomalácia; raramente evidência de anemia hemolítica)

**ATRd AD (SLC4A1; 17q21-22): mutação SLC4A1, AE1**

(Quadro mediano; apresentação mais frequente na adolescência. Surdez e anemia hemolítica raras)

**ATR mista (tipo 3) com osteopetrose: defeito na anidrase carbônica tipo II, CAII**

(Osteopetrose e outras manifestações; síndrome de Guibaud-Vainsel)

**Distúrbios e disfunções na H<sup>+</sup>-ATPase**

#### SECUNDÁRIA

##### Doenças sistêmicas genéticas ou hereditárias

Anemia falciforme, eliptocitose hereditária, síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan, deficiência de anidrase carbônica, doença de Fabry, Doença de Wilson, glicogenose tipo III, intolerância hereditária à frutose, Mieloma múltiplo, doenças císticas medulares renais, Rim em esponja medular, uropatias obstrutivas

##### Desordens do metabolismo do cálcio

Hipercalcúria idiopática, intoxicação por vitamina D

Hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo

##### Doenças autoimunes

S. Sjogren, lúpus eritematoso sistêmico, hipergamaglobulinemia, Crioglobulinemia, cirrose biliar primária, hepatite ativa crônica, Tiroidites autoimunes, Fibrose pulmonar idiopática, arterites

##### Drogas

Anfotericina B; Lítio, Analgésicos; ciclamatos; tolueno; vanádio

##### Doenças com comprometimento tubulointersticial

Pielonefrite crônica; hiperoxalúria; nefropatia dos Balkans, Uropatia obstrutiva; mal de Hansen, transplante renal

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

Mutações do gene *AE1*, *SLC4A1*, localizado no cromossomo 17q21-22, estão relacionadas com ATR distal de padrão autossômico dominante. Mutações no trocador AE1 (*SLC4A1*), causando ATRd de padrão autossômico recessivo em associação com anemia hemolítica, são descritas, principalmente, no sudeste asiático. O gene *ATP6V1B1*, localizado no cromossoma 12q13, que codifica a subunidade  $\beta_1$  da  $H^+$ -ATPase da célula intercalada A, relaciona-se com ATRd AR e com surdez neurossensorial de início precoce. A expressão deste gene na cóclea provavelmente afeta a função auditiva, interferindo no pH da endolinfa da orelha interna. Além dos genes citados acima, trabalhos recentes observaram que mutações no *FOXI1* e no *WDR72* podem evoluir com ATRd, sendo que a mutação no *FOXI1* está associada à surdez neurossensorial de início precoce e, no *WDR72*, está associada à amelogênese imperfeita.<sup>23</sup> Há relatos de mutações no canal de amônia (Rhcg), na membrana apical em nefron distal, cursarem com ATRd incompleta. Recentemente, a ATR distal é classificada geneticamente em quatro subtipos relacionadas com mutações genéticas específicas.

A ATR renal tipo 3, também denominada mista, foi assim designada para caracterizar a ATRd associada à perda importante de bicarbonato de origem proximal. O TP, ainda imaturo, apresentaria perda considerável de bicarbonato, situando a  $FE_{HCO_3^-}$  entre 5% e 15%. Ela é causada por mutações AR do gene *CAII* localizado no cromossomo 8q22, expresso nos rins, nos ossos e nos cérebros, manifestando-se por osteopetrose, calcificações cerebrais e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, caracterizando a síndrome de *Guibaud-Vainsel*.

Na infância, os principais sintomas e manifestações clínicas da ATRd são deficiência pondero-estatural, hipotonia e/ou fraqueza muscular, vômitos, desidratação, poliúria-polidipsia, constipação, tetania e doença óssea metabólica, caracterizada por osteomalácia, fraturas patológicas ou raquitismo.<sup>15,23,27,29,35</sup> Não é incomum haver antecedentes de longo acompanhamento com outros profissionais, para atendimento de doenças ortopédicas ou raquitismo carencial até a definição diagnóstica. A acidose metabólica promove descalcificação óssea e redução da produção de  $1,25-(OH)_2D$  nas células tubulares renais, proporcionando diminuição da absorção intestinal de cálcio. A hipocalcemia leva ao hiperparatireoidismo e à desmineralização óssea. A acidose intracelular, responsável pela hipocitraturia e pela hipercaleiúria, associadas ao pH urinário alcalino, propicia o desenvolvimento de urolitíase e nefrocalcinose. A acidose metabólica, além de induzir a doença óssea, inibe a liberação de hormônio do crescimento e a síntese de colágeno, condicionando o retardo do crescimento.<sup>15,21,23,27,29,35</sup> A urolitíase e a nefrocalcinose podem elevar o risco de pielonefrite e de progressão para nefropatia túbulo-intersticial e DRC, independentemente da etiologia de base. A hipocalcemia crônica pode causar paralisia periódica e poliúria, cursando com diabetes insipidus nefrogênico secundário. A nefrocalcinose pode resultar em diminuição da habilidade de concentração urinária, incrementando a poliúria.<sup>1,12,15,23,35</sup>

O diagnóstico laboratorial é suspeitado em paciente com acidose metabólica hiperclorêmica, hipocalemia, urina persistentemente alcalina e UAG positivo (Figura 2 e Quadro 2). A evidência de hiper calciúria, hipocitratúria e nefrocalcinose, pela ultrassonografia renal, complementa a investigação.

Em raros casos de pacientes pediátricos com ATRd parcial ou com ATRd incompleta, há a necessidade de uma prova de acidificação com sobrecarga ácida induzida, por exemplo, com cloreto de amônio, ou de uma prova com furosemida. A urina deve ser coletada, na ausência de infecção urinária, preferencialmente matinal, sob óleo mineral, para prevenção de perda de  $\text{CO}_2$ , e mensurada por pHmetria. A prova de acidificação avalia o pH urinário, a produção de amônio e a acidez titulável, na presença de acidose metabólica já instalada ou induzida. Após intervalo variável, avaliam-se os parâmetros já mencionados, além da bicarbonatúria, da análise da  $\text{pCO}_2$  urinária e do cálculo da  $\text{FE}_{\text{HCO}_3^-}$ , quando possível. Estes dois últimos parâmetros devem ser interpretados e valorizados em segunda avaliação, após infusão de bicarbonato (EV ou VO, preferencialmente), na presença de bicarbonato sérico  $> 22$  mEq/L. Deve-se ressaltar que, na maioria dos casos na infância, não há necessidade de prova de acidificação, em virtude da acidemia espontânea na apresentação diagnóstica.

A terapêutica da ATRd visa a neutralização da acidose metabólica, o incremento do desenvolvimento pondero-estatural e a prevenção de nefrocalcinose, doença óssea e doença renal crônica.<sup>23,35,36</sup> A terapia com álcalis objetiva a correção da acidemia e a manutenção do bicarbonato plasmático acima de 22 mEq/l e da calciúria abaixo de 4 mg/kg/dia. Utiliza-se bicarbonato de sódio ou, preferencialmente, soluções contendo citrato de potássio (2-10 mEq/Kg/dia), objetivando-se o aumento do citrato urinário; a correção gradual da hipocalemia e da acidose; e a prevenção da nefrocalcinose. Compostos de liberação prolongada com citrato de potássio e bicarbonato de potássio apresentam boa tolerância. A hipocalemia também deve ser corrigida, sendo que a reposição de potássio por via oral ou a associação de espironolactona pode ser necessária. A correção da acidemia deve ser lenta e vigiada clínica e laboratorialmente, devido à possibilidade de hipocalcemia e/ou hipocalemia sintomáticas e, eventualmente, fatais.

A ATR tipo 4 caracteriza-se por acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalemia, com redução da excreção renal de  $\text{K}^+$ , na ausência ou na redução leve da TFG, podendo resultar da deficiência ou da irresponsividade tubular à aldosterona nos ductos coletores (Figura 4). A redução da reabsorção de  $\text{Na}^+$ , mediada pelos ENaC nas CP, também contribui para o impedimento de secreção eletrogênica de  $\text{H}^+$  pelas células intercaladas A. Na prática clínica, a ATR tipo 4 é uma causa comum de ATR<sup>25,27</sup> e pode estar associada com várias condições (Quadro 5).

**Quadro 5.** Principais causas de acidose tubular renal tipo 4.**PRINCIPAIS CAUSAS DE ACIDOSE TUBULAR RENAL TIPO 4**

- Pseudo-hipoaldosteronismo tipo Ia (AD) – mutação do receptor mineralocorticoide
- Pseudo-hipoaldosteronismo tipo Ib (AR) – mutação do ENaC
- Pseudo-hipoaldosteronismo tipo II – mutações do WNK1 e WNK4
- Pseudo-hipoaldosteronismo secundário
  - Uropatias obstrutivas, refluxo vesicoureteral, pielonefrite
- Síndrome de *Bartter* (tipo 2)
- Insuficiência adrenal primária
- Doença de *Addison*, adrenalectomia bilateral
- Hiperplasia congênita de suprarenal (principalmente deficiência de 21-hidroxilase)
- Nefrite intersticial
- Nefropatia diabética
- Nefrite lúpica
- Nefropatia do HIV
- Glomerulonefrite com depósitos de fibronectina
- Nefropatia da anemia falciforme
- Hiperparatireoidismo com hipercalciúria (período neonatal)
- Amiloidose associada às gamopatias
- Drogas
  - Inibidores da calcineurina, heparinização prolongada
    - ▶ Inibidores da ECA (IECA), Bloqueadores AT1 da angiotensina II (BRA2)
  - Sulfametoxazol-trimetropim, anti-inflamatórios não hormonais
    - ▶ Amilorida, espironolactona, pentamidina, eplerenona
- Outras condições e drogas

**ENaC:** canais epiteliais de sódio. Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25, 35</sup>.

A aldosterona, como já citado, é importante no mecanismo de acidificação tubular distal, pela estimulação direta das bombas de íon hidrogênio, secretando H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. A aldosterona também estimula a produção de amônia tubular e, pela reabsorção preferencial de Na<sup>+</sup>, aumenta o gradiente elétrico e o potencial

negativo intraluminal, favorecendo a excreção de  $H^+$ . Nestes pacientes, a habilidade de acidificação urinária máxima é mantida, entretanto a excreção urinária de amônio e a excreção urinária de ácido [(acidez titulável + amônia) - bicarbonato urinário] são inapropriadamente reduzidas. Uma explicação para tal fato é que a redução na produção de amônia, decorrente da hipercalemia, promoveria menos amônio necessário para o tamponamento dos íons  $H^+$  secretados, desta forma, acidificando a urina. Assim, estes pacientes conseguem acidificar a urina após uma sobrecarga ácida ou sob acidemia, associada à excreção ácida subnormal devido ao baixo índice de excreção de  $NH_4^+$ . Embora curse com hipercalemia, ao contrário dos pacientes portadores de ATRd hipercalemíca (voltagem dependente), estes pacientes conseguem acidificar a urina em resposta à acidemia sistêmica –  $UpH < 5,5$ .<sup>25,27</sup> Na ATR tipo 4, a hipercalemia se associa com TTKG e FeK reduzidos (Quadro 2). Outra característica, agora clínica, é que nefrocalcinose e a urolitíase são habitualmente ausentes nesta doença, enquanto a doença óssea metabólica é observada somente naqueles pacientes com comprometimento da função renal. Além de duas condições primárias hereditárias de resistência à aldosterona, denominadas pseudo-hipoaldosteronismo tipo I e tipo II, várias condições secundárias se associam à ATR tipo 4 (Quadro 5).

## PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO TIPO I

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo I (PHAI) é um dos exemplos de condições que cursam com ATR tipo 4. Ocorre classicamente em neonatos e lactentes, os quais apresentam nefropatia perdedora grave de sal, comprometimento pondero-estatural, episódios de desidratação, hipercalemia grave, acidose metabólica hiperclorêmica, aumento da atividade plasmática da renina e aldosterona e irresponsividade aos mineralocorticoides.<sup>15,23,25</sup> Desta forma, estes pacientes apresentam sinais de hipovolemia – como demonstrado no fluxograma da Figura 1.

Há duas formas de transmissão, com diferentes mecanismos fisiopatogênicos.<sup>15,23, 25</sup> A forma autossômica dominante (PHA tipo Ia), restrita ao rim, é causada por mutações de perda de função no gene do receptor mineralocorticoide; comparativamente, o quadro é menos grave e remite em torno dos dois anos de idade. A forma AR (PHA tipo Ib) apresenta-se com defeitos no transporte de sódio em rins, pulmões, cólon, glândulas salivares e sudoríparas, apresentando quadro mais grave e cursando também com desidratação, vômitos eventuais, hipovolemia/hipotensão, comprometimento de crescimento e hipercalemia grave e potencialmente fatal. No PHA tipo Ib, há mutações de perda de função dos genes responsáveis pelas subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  dos ENaC, cursando com natriurese grave. Há necessidade de reposição de sal nas duas variedades, principalmente na forma AR. No PHA tipo Ib, invariavelmente, também é necessária a utilização individualizada de bicarbonato de sódio e de resinas trocadoras de potássio e/ou a realização de gastrostomia.

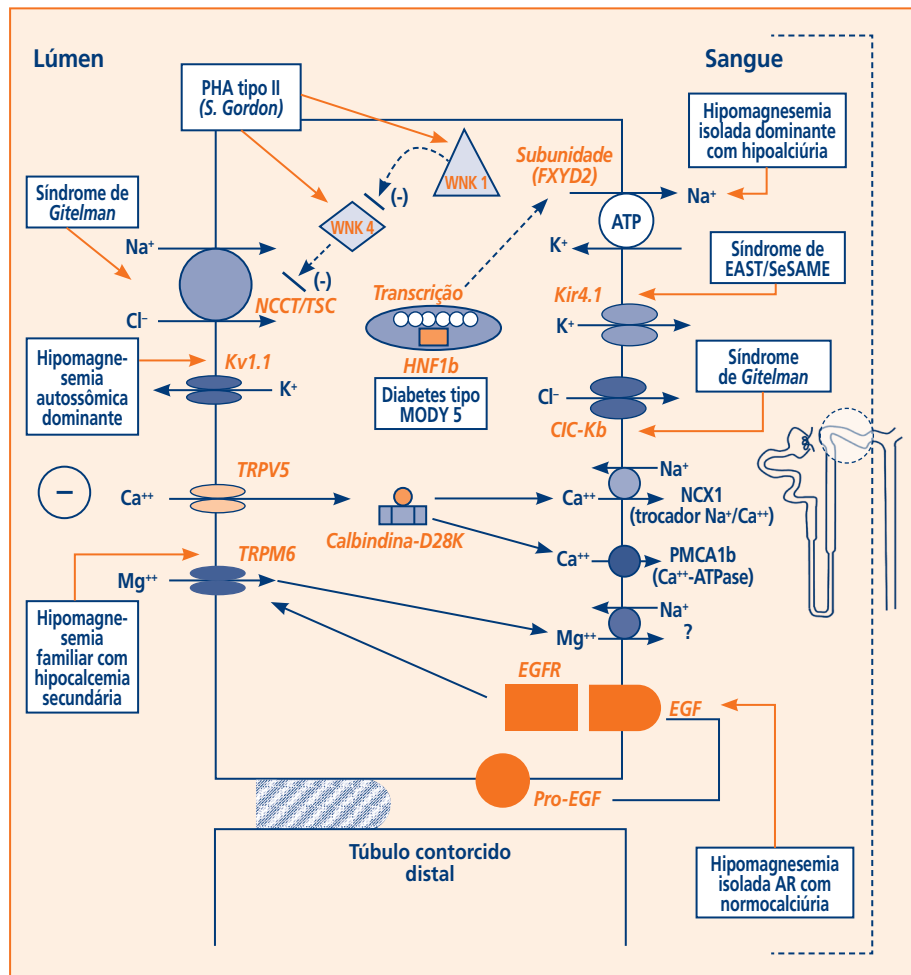
A ATR tipo 4 também pode ser causada por distúrbios da esteroidogênese adrenal com deficiência de aldosterona – como nos diversos tipos de hiperplasia congênita da suprarrenal.<sup>15,16,23,25</sup> PHA secundário pode ser observado transitoriamente em situações de uropatia obstrutiva (válvula de uretra posterior, retenção urinária e bexiga neurogênica), refluxo vesicoureteral e pielonefrite no período neonatal. Nestes casos, a suplementação de sal ou bicarbonato de sódio e a resolução do processo obstrutivo corrigem a acidose.

## PSEUDO-HIPOALDOSTERONISMO TIPO II

O pseudo-hipoaldosteronismo tipo II (PHaII), também conhecido como síndrome de *Gordon* ou hipertensão hipercaleêmica familiar, caracteriza-se pela presença de hipercalemia persistente, HA e hiporreninemia com função renal preservada. Trata-se de uma doença geneticamente heterogênea com *locus* nos cromossomos 17q21 e 12p13.<sup>1,23,25</sup> Os genes *WNK4* e *WNK1* codificam as proteínas WNK (WNK4 e WNK1 – proteínas da família das serinas treonina-quinases) que estão envolvidas na regulação de coordenação em cascata de diversos transportes iônicos presentes tanto no túbulo distal (TD), como no ducto coletor cortical. As mutações parecem ativar WNK1 (ganho de função) e inativar WNK4 (perda de função), promovendo o aumento de atividade do via cotransportador tiazínico-sensível (NCCT/TSC), com conseqüente aumento paracelular da reabsorção de cloreto de sódio no TD, resultando em reabsorção excessiva de sal, expansão intravascular e hipertensão arterial. Estes mecanismos estão demonstrados na Figura 5, ilustrando os principais mecanismos de transporte no TD. Desta forma, contrastando o PHaI, os pacientes com PHaII apresentam sinais de hipervolemia – como demonstrado no fluxograma da Figura 1.

Entretanto, os efeitos de mutação do WNK4 são distintos e divergentes – conforme o segmento do nefron. Enquanto a mutação de WNK4 resulta em perda da inibição do NCCT/TSC no TD, a mesma mutação promove uma inibição exagerada da ROMK no ducto coletor cortical (resultando em hipercalemia). Clinicamente, hipercalemia inexplicada é uma das primeiras manifestações, ocorrendo antes da evidência de hipertensão arterial. Outras manifestações são fraqueza muscular, baixa estatura e comprometimento neurológico. A redução da secreção de H<sup>+</sup> é acompanhada de acidose metabólica hiperclorêmica, atividade suprimida de renina e aldosterona com níveis variáveis, dependendo do nível de hipercalemia.<sup>1,23,25</sup> O perfil de apresentação do PHA tipo II, devido às mutações da WNK4(PHaIIB) e WNK1(PHaIIC), é considerado a “imagem em espelho” da síndrome de *Gitelman*, onde há redução da atividade da NCCT/TSC, resultando em hipocalemia e alcalose metabólica. Existem outros genes relacionados com a síndrome de *Gordon*, que são *PHA2A*(PHaIIIA), *CUL3*(PHaIIIE) e *KLHL3*(PHaIID), todos com transmissão autossômica dominante, sendo que o último também pode ter transmissão autossômica recessiva. O tratamento se baseia na utilização de tiazídicos e na restrição de sal.<sup>23,25</sup>

**Figura 5.** Principais mecanismos de transporte no túbulo contorcido distal.



A reabsorção luminal de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  ocorre via cotransportador tiazídico-sensível (NCCT/TSC), cuja atividade é modulada por vários fatores, entre os quais pela ação das WNKs (WNK4 e WNK1 – proteínas da família das serinas treonina-quinases). A atividade do NCCT é inibida pela WNK4 e a atividade do WNK4 é suprimida pela WNK1.  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  são transferidos da célula, pelas  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  (composta pelas subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e da CIC-Kb basolaterais, respectivamente. O  $\text{Ca}^{++}$  entra da célula pelo canal de cálcio luminal TRPV5, sendo transportado pela calbindina dependente-de-vitamina-D-28K (CaBP), saindo da célula, pela  $\text{Ca}^{++}\text{-ATPase}$  (isoforma PMCA1b) e pelo trocador  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$  (NCX1), transportadores basolaterais. Este processo é regulado pela  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  que aumenta a expressão de TRPV5, dos transportadores NCX1 e pelo PTH, aumentando a reabsorção de cálcio (não demonstrado na figura). O  $\text{Mg}^{++}$  entra da célula pelo canal de  $\text{Mg}^{++}$  luminal TRPM6 e sai da célula, pelo trocador basolateral  $\text{Na}^+\text{-Mg}^{++}$ .

*continua...*

... continuação da **Figura 5**

A atividade da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  mantém a concentração elevada de  $\text{K}^+$  intracelular, o qual favorece à extrusão deste íon através da ação dos canais de potássio  $\text{Kv1.1}$  (luminal) e  $\text{Kir 4.1}$  (basolateral), o qual recicla o  $\text{K}^+$  intracelular para o interstício, via  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , estabelecendo um gradiente elétrico positivo lúmen-célula. Este fato favorece a entrada de  $\text{Mg}^{++}$  na célula através do canal apical  $\text{TRPM6}$ . Assim, o  $\text{TRPM6}$  modula a entrada de  $\text{Mg}^{++}$  promovida pelo potencial negativo da membrana intracelular. Desta forma, a reabsorção de  $\text{Mg}^{++}$  está correlacionada ao potencial de membrana luminal induzido pelo canal  $\text{Kv1.1}$ . A subunidade  $\gamma$  da  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  ( $\text{FXD2}$ ) é regulada pelo fator nuclear hepatocítico 1b ( $\text{HNF1b}$ ). O receptor do EGF-fator de crescimento epidérmico ( $\text{EGFR}$ ), por sua vez, ativa o canal  $\text{TRPM6}$ , promovendo o aumento da reabsorção luminal de  $\text{Mg}^{++}$ . A identidade molecular do trocador  $\text{Na}^+/\text{Mg}^{++}$  ainda é desconhecida. Em destaque, várias tubulopatias genéticas causadas por defeitos no transporte de vários mecanismos acima citados (Tabelas 7 e 8) para outras informações.

**PHA:** pseudo-hipoaldosteronismo. **AR:** autossômica recessiva.

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

## V. TUBULOPATIAS E ALCALOSE METABÓLICA

A alça de Henle reabsorve de 25 a 30% do cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) filtrado, com uma taxa de absorção que é proporcionalmente mais elevada em relação à água. Este processo é essencial para a regulação da osmolalidade urinária. A porção ascendente espessa da alça de Henle (AEAH) apresenta alta permeabilidade para o transporte de  $\text{NaCl}$ , ao mesmo tempo em que é impermeável à água – um mecanismo fundamental para a criação da hipertonicidade do interstício medular. A reabsorção de  $\text{NaCl}$  na AEAH, sem a concomitante reabsorção de água, resulta em um fluido tubular hipotônico e em um interstício medular hipertônico. Essa dinâmica permite que a excreção e a reabsorção de água sejam ajustadas nos ductos coletores, principalmente mediadas pelo hormônio anti-diurético (HAD). Diversos  $\text{Co}$  transportadores localizados na AEAH são essenciais para a reabsorção de eletrólitos e para a manutenção do mecanismo de contracorrente multiplicador. Além disso, certas tubulopatias hereditárias podem estar associadas a disfunções nesses mecanismos de transporte. A Figura 1 sinaliza algumas das principais tubulopatias hereditárias relacionadas a distúrbios nesse segmento do néfron. Como comentado anteriormente, uma característica que diferencia as tubulopatias acompanhadas de alcalose metabólica é a presença ou não de hipertensão arterial.<sup>38</sup>

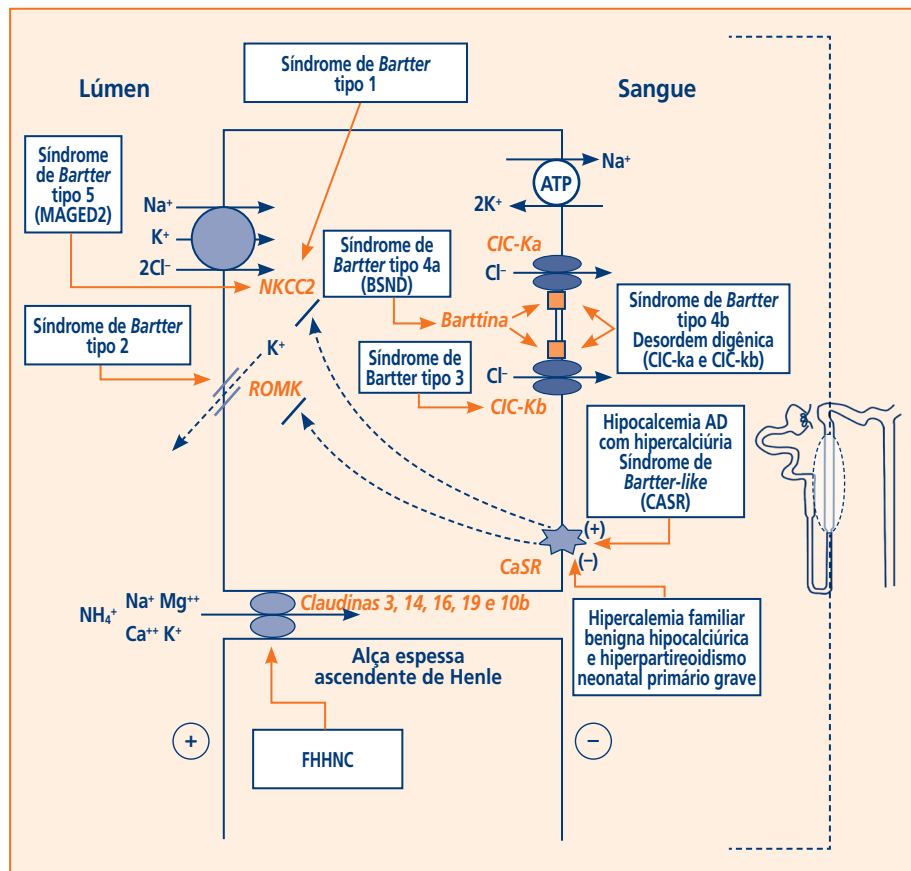
## TUBULOPATIAS COM ALCALOSE METABÓLICA HIPOCLORÊMICA E PRESSÃO ARTERIAL NORMAL OU HIPOTENSÃO

### *SÍNDROME DE BARTTER - SB*

A SB é uma tubulopatia rara que se caracteriza por alcalose metabólica, hipocalcemia hipoclorêmica, pressão arterial normal, renina e aldosterona elevadas e poliúria.

Sua incidência é estimada em 0,1 por 100.000 indivíduos, sendo principal mecanismo a reabsorção defeituosa de sal no ramo ascendente espesso da alça de Henle (AEAH) na parte luminal<sup>39,40</sup> (Figura 6).

**Figura 6.** Modelo esquemático geral de transporte transcelular e paracelular na alça ascendente espessa de Henle



Este segmento é impermeável à água e apresenta alto índice de transporte de cloreto de sódio, resultando em hipertonicidade medular. A reabsorção de cloro e sódio pela membrana luminal ocorre através do cotransportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (NKCC2). O cotransporte é impulsionado pelas baixas concentrações intracelulares de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  geradas pelas  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  e  $\text{CIC-Kb}$  basolaterais. O canal de potássio da medula renal externa (ROMK ou Kir1.1) facilita a função da NKCC2, reciclando  $\text{K}^+$  para o lúmen urinário. A saída de  $\text{K}^+$  luminal e de  $\text{Cl}^-$  pela via basolateral cria um gradiente elétrico luminal positivo, modulando a reabsorção paracelular de  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$  pelas claudinas 16 e 19 e, também, de  $\text{Na}^+$  e  $\text{NH}_4^+$ . A ativação do receptor cálcio sensível

*continua...*

... *continuação da Figura 6*

colocar (CaSR) por altas concentrações séricas de  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$  promove uma sinalização intracelular, resultando na inibição da ROMK e da NKCC2, resultando na redução da reabsorção de NaCl, na redução do gradiente luminal positivo e no aumento da excreção urinária de  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$ . Em destaque, várias tubulopatias hereditárias relacionadas aos defeitos no transporte destes mecanismos. **BSND**: síndrome de *Bartter* com surdez. **AD**: autossômica dominante. **FHHNC**: hipomagnesemia familiar com hipercaleiúria e nefrocalcinose.

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,25,35</sup>.

A hipovolemia ativa o sistema renina-aldosterona, com elevação dos níveis de renina e aldosterona no sangue e na urina. Os efeitos da aldosterona no túbulo distal são o aumento da reabsorção de  $\text{Na}^+$  do lúmen em troca com  $\text{K}^+$  e a estimulação da troca entre o  $\text{H}^+$  intracelular e o  $\text{K}^+$  intraluminal. No primeiro caso, as bombas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase aumentam o  $\text{K}^+$  intracelular, o que resulta em aumento do gradiente em relação ao lúmen. Dessa forma, o  $\text{K}^+$  sairá da célula no lúmen e na urina. No segundo caso, a alcalose metabólica aumenta devido à perda de  $\text{H}^+$  na urina.<sup>40</sup>

Além disso, esses pacientes apresentam prostaglandinas (PG) urinárias elevadas, mantendo a pressão arterial normal. A PG pode estimular a hidroxilação da vitamina D, aumentando a reabsorção de cálcio e favorecendo a nefrocalcinose, além da própria hipercaleiúria pertinente à SB. As manifestações gerais também incluem retardo pondero-estatural, episódios de desidratação, além do achado ocasional de nefrocalcinose e fácies típicas em alguns pacientes (olhos grandes, orelhas protusas e fronte proeminente). No período neonatal, podem ser identificados antecedentes de polidrâmnio e prematuridade. Alguns pacientes apresentam maior predisposição à hipomagnesemia. Características como gravidade das anormalidades bioquímicas; presença de polidrâmnio com parto prematuro; hipercaleiúria com ou sem nefrocalcinose medular; e presença de surdez neurosensorial relacionam-se a padrões fenotípicos que, em geral, correlacionam-se com mutações genéticas específicas; entretanto, sobreposições de apresentação podem estar presentes.

A classificação atual da SB engloba 5 tipos, sendo o tipo 4 estratificado em 4a e 4b. O defeito molecular primário em todos os tipos de SB provoca reabsorção prejudicada de sal, potássio e cloro na AEAH, propiciando manifestações clínicas similares às do uso crônico de diuréticos de alça, como a furosemida (Figura 6). A apresentação perinatal é característica nos tipos 1, 2, 4a, 4b e 5, sendo a tipo 5 grave, porém reversível nas primeiras semanas e/ou nos primeiros meses de vida, enquanto a tipo 3 (forma clássica) habitualmente se apresenta entre 1 e 5 anos de idade. É importante se atentar em diagnósticos diferenciais, como vômitos frequentes e utilização de diuréticos. A análise regular do cloro urinário ou, se possível, a triagem laboratorial diagnóstica para diuréticos pode auxiliar no estabelecimento do diagnóstico diferencial. O estudo genético estabelece o diagnóstico das formas hereditárias até o momento conhecidas. A abordagem terapêutica da SB deve ser individualizada,

incluindo reposição hídrica, reposição de potássio (cloreto de potássio, espironolactona, amilorida, triantereno ou inibidores da enzima de conversão), inibidores da prostaglandina (IP – indometacina, ibuprofeno, nimesulida, entre outros) e reposição de magnésio quando necessário. É importante monitorar a nefrocalcinose e os possíveis efeitos adversos dos IP (ex.: injúria renal aguda, enterocolite necrotizante, gastrite ou úlceras) e instituir medidas de proteção da mucosa gástrica. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras tubulopatias, como SG, síndrome de EAST/SeSAME, SL, cistinose, Doença de Dent, síndrome de HELIX (mutação da claudina 10b), além de estenose hipertrófica de piloro, vômitos, cloridorreia e uso crônico de diuréticos de alça.<sup>39,41</sup>

### **SÍNDROME DE GITELMAN - SG**

A SG é uma doença genética rara, de transmissão AR, que afeta a capacidade dos rins de reabsorver particularmente potássio e magnésio, causada por inativação do gene *SLC12A3* (com disfunção do NCC/TSC) no túbulo distal (Figura 5). A proteína NCC defeituosa leva à perda excessiva de sódio, cloreto, potássio e magnésio na urina, resultando em hipocalemia e hipomagnesemia, com hipovolemia secundária e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa ativação do SRAA, conjuntamente com o aumento da oferta de sódio para o ducto coletor cortical, aumenta a reabsorção de sódio pelos canais epiteliais de sódio (ENaC), contrabalançada pela excreção de  $K^+$  e  $H^+$ , resultando em alcalose metabólica hipocalêmica. A hipocalciúria pode estar relacionada com o aumento da reabsorção de cálcio no TP ou pelo influxo de cálcio tubular no TD. A hipomagnesemia provavelmente se relaciona com a redução de atividade do TRPM6 (canal de magnésio). A idade de acometimento é mais tardia (idade escolar ou adolescência), não há associação com polidrâmnio, comprometimento de crescimento e nefrocalcinose, sendo a evolução para DRC infrequente. Os sintomas incluem fraqueza muscular, câibras, tetania, dor abdominal, eventualmente fadiga e presença de condrocalcinose, artralgia – entre outras manifestações atípicas. O tratamento inclui a suplementação de magnésio e potássio, espironolactona e amilorida. O benefício da utilização de IP e anti-inflamatórios não hormonais é questionável.<sup>42,43</sup>

### **SÍNDROME EAST/SeSAME**

A síndrome EAST, acronímia de epilepsia, ataxia, surdez neurosensorial e tubulopatia, também denominada SeSAME (convulsões, surdez neurosensorial, ataxia, retardo mental e distúrbios eletrolíticos), engloba manifestações associadas do sistema nervoso central, sistema auditivo e tubulopatia *Gitelman-like*, cursando com alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. As manifestações neurológicas são predominantes. Apresenta aumento de renina e aldosterona séricas. Caracteriza-se por defeito no gene *KCNJ10*, o qual codifica o transportador de  $K^+$  basolateral Kir4.1, responsável pelo efluxo de  $K^+$  no TD (Figura 5). O tratamento consiste na reposição de potássio e magnésio.<sup>44</sup>

## **SÍNDROME DE HELIX**

A síndrome de *HELIX* é uma tubulopatia que se caracteriza por alteração no gene *CLDN10* (isoformas 10a e 10b), no ramo espesso da alça de Henle ascendente, evoluindo com hipocalemia, hipermagnesemia e tendência à hipercalcemia. Caracteriza-se por apresentar alterações paracelulares na parte espessa da alça de henle, como a permeabilidade ao  $\text{Na}^+$  fortemente reduzida que ocasiona um defeito na concentração urinária.<sup>45</sup>

## **TUBULOPATIAS COM ALCALOSE METABÓLICA HIPOCLORÊMICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL**

### **SÍNDROME DE LIDDLE - SL**

A SL é uma doença monogênica autossômica dominante que se manifesta principalmente com HA de início precoce, hipocalemia e alcalose metabólica, bem como hiporreninemia e hipoaldosteronismo. A etiologia da SL se correlaciona com mutações *missense* ou *frameshift* nos genes *SCNN1A*, *SCNN1B* ou *SCNN1G*, que codificam as subunidades do canal de sódio epitelial, resultando em mutações de ganho nas subunidades beta ou gama do ENaC, cursando com reabsorção de sódio inapropriada. O distúrbio do ENaC promove excessiva atividade do canal de sódio e secreção de potássio, independentemente da ação mineralocorticoide. Esses pacientes apresentam risco de acidentes cerebrovasculares devido à HA grave. O tratamento consiste em restrição de sal e utilização de antagonistas do ENaC (amilorida ou triantereno).<sup>46</sup> A SL deve ser diferenciada de outras condições que cursam com alcalose metabólica e hipertensão arterial (HA), tais como o hiperaldosteronismo primário, a síndrome de excesso aparente de mineralocorticoide, o hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoide, a hiperplasia congênita de suprarenal (deficiência da 17- $\alpha$ -hidroxilase e 11- $\beta$ -hidroxilase), a estenose de artéria renal e a síndrome de Cushing (Figura 1).

### **HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO - HP**

O HP é um conjunto heterogêneo de distúrbios, tanto familiares quanto esporádicos, que se caracteriza por uma produção de aldosterona relativamente autônoma e independente da renina. Essa produção desregulada não é influenciada pela ingestão de sódio, resultando em sérias implicações para a saúde cardiovascular. O HP é caracterizado, geralmente, por uma tríade de sintomas – HA, retenção de sódio e alcalose hipocalêmica – e pode ser classificado em diferentes subtipos, os quais variam em relação ao manejo clínico. Existem formas unilaterais, que podem ser tratadas cirurgicamente, como os adenomas produtores de aldosterona, e formas bilaterais, como a hiperplasia ou os nódulos adrenais bilaterais, que demandam tratamento clínico. Além dessas causas, o HP também pode estar relacionado com raras mutações

genéticas, como o hiperaldosteronismo suprimível ou remediável por glicocorticoides, que representa uma causa tratável da hipertensão arterial. O tratamento adequado dessa condição é essencial para reduzir as complicações associadas.<sup>47,48</sup>

Outras causas de aumento de atividade mineralocorticoide podem ser evidenciadas:

- **Ingestão de substâncias:** ingestão de glicirizina, encontrada no alcaçuz natural e utilizada na produção de tabaco para mascar.
- **Excesso aparente de mineralocorticoides (AME):** é uma forma rara de pseudo-hiperaldosteronismo caracterizado por HA grave e de início precoce, associada a baixos níveis de renina e hipoaldosteronismo. O AME é habitualmente diagnosticado nos primeiros anos de vida e é caracterizado por poliúria e polidipsia, atraso de crescimento, HA grave com baixos níveis de renina e aldosterona, hipocalemia com alcalose metabólica e, muito frequentemente, nefrocalcinose. Pode ocorrer acidente vascular cerebral antes dos 10 anos de idade em crianças não tratadas. A transmissão é autossômica recessiva e o AME é causado por homozigose ou heterozigose composta para mutações com perda de função ou deleções no gene *HSD11B2* (16q22). Em todos os casos, estas mutações levam à abolição ou à diminuição marcada da atividade da 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 $\beta$ -HSD2), uma enzima envolvida na conversão do cortisol em cortisona. O tratamento consiste no bloqueio do receptor dos mineralocorticoides pela espironolactona (2-10 mg/kg/dia), combinado com tiazídicos para ajudar a normalizar a pressão arterial e reduzir a hipercaliúria e a nefrocalcinose. A segunda estratégia é a administração de corticoides exógenos para bloquear o ACTH e suprimir a secreção endógena de cortisol. Esta estratégia provou ter eficácia na pressão arterial e nos níveis de renina e aldosterona, mas pouco efeito no cortisol urinário e nas concentrações de cortisona e corticosterona. Tendo em conta a gravidade da HA, os agentes anti-hipertensivos não específicos (ex.: antagonistas de cálcio) são frequentemente necessários.<sup>49</sup>
- **Hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoide (GRA ou hiperaldosteronismo familiar tipo 1):** trata-se de uma forma monogênica de HA com predisposição para a hemorragia cerebral. Resulta da duplicação de um gene quimérico; com isso, a aldosterona passa a ser sintetizada ectopicamente na zona fasciculada do córtex adrenal, secretora de cortisol, sob o controle da adrenocorticotrofina (ACTH). O início da HA ocorre frequentemente durante a infância, sendo usualmente refratária aos anti-hipertensivos habituais, como os inibidores da ECA e os betabloqueadores. A hipocalemia pode se manifestar naqueles pacientes tratados com diuréticos espoliadores de potássio, mas os níveis basais de potássio são usualmente normais. O diagnóstico tem sido facilitado pela disponibilidade do teste genético. A supressão da liberação de ACTH com dexametasona exógena é uma estratégia útil para o diagnóstico e a terapêutica. O tratamento consiste no uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide, espironolactona ou eplerenona. O diagnóstico de GRA facilita a terapia direcionada e o rastreamento de indivíduos e familiares de risco para a doença.<sup>50,51</sup>

## VI. DISTÚRBIOS DA ÁGUA E DO SÓDIO

A síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e o DIN são distúrbios caracterizados pela desregulação da secreção ou da ação do hormônio antidiurético (HAD), levando a um desequilíbrio hídrico e na homeostase eletrolítica.<sup>52</sup>

### SÍNDROME DE SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)

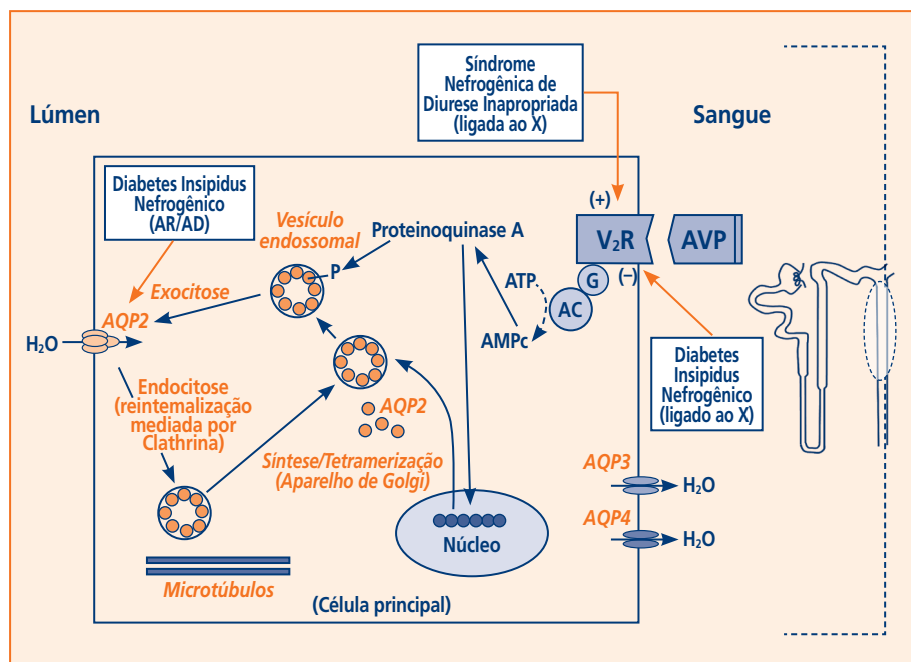
A SIADH é a causa mais frequente de hiponatremia hipotônica, sendo mediada pela liberação não osmótica de HAD, que promove retenção de água pela ativação de receptores renais de vasopressina tipo 2 ( $V_2R$  ou  $AVPR2$ ). Existem inúmeras causas de SIADH, incluindo malignidade, doenças pulmonares e do sistema nervoso central e medicamentos. Trata-se de etiologia frequente de hiponatremia intra-hospitalar devido estímulos osmóticos e não osmóticos da neuro-hipófise associada a inúmeras condições patológicas e medicações. A determinação da etiologia é importante, porque a remoção do estímulo para secreção inapropriada de HAD oferece a terapia mais eficaz. O tratamento da SIADH é guiado pelos sintomas e sua gravidade, bem como pelo nível de sódio plasmático. Na ausência de sintomas graves, que exigem intervenção urgente, muitos clínicos se concentram na restrição de fluidos como tratamento de primeira linha. As opções terapêuticas de segunda linha incluem diuréticos de alça e comprimidos de sal, ureia e antagonistas do receptor  $V_2R$ .<sup>53</sup>

### DIABETE INSÍPIDO NEFROGÊNICO

O DIN se caracteriza por uma incapacidade de concentração urinária devido a uma alteração completa ou parcial da resposta tubular renal ao HAD, resultando em excreção excessiva de urina diluída. São reconhecidas formas adquiridas ou secundárias (exemplo: uso de lítio) e formas congênitas – estas mais raras e mais graves. As formas hereditárias são causadas por defeitos moleculares nos genes que codificam qualquer um dos dois principais efetores renais da via do HAD: o gene  $AVPR2$ , que codifica o receptor de vasopressina tipo 2, ou o gene  $AQP2$ , que codifica o canal de água aquaporina-2. Cerca de 90% dos casos de DIN resultam de variantes de perda de função do  $AVPR2$ , que são herdadas de forma recessiva ligada ao X. Os 10% restantes dos casos resultam de variantes de perda de função no gene  $AQP2$ , que podem ser herdadas de forma recessiva ou dominante (Figura 7). Os principais sintomas da doença são poliúria, desidratação recorrente e hipernatremia. Outras manifestações observadas são comprometimento pondero-estatural, irritabilidade, febre não esclarecida, episódios recorrentes de hipernatremia, hiperclorêmia, calcificações cerebrais e sequelas neurológicas e/ou comportamentais em longo prazo. Os sintomas iniciais geralmente ocorrem no primeiro ano de vida. O diagnóstico é baseado na resposta

anormal da osmolalidade urinária após restrição hídrica e/ou administração de acetato de desmopressina. A dosagem de coceptina plasmática basal, um biomarcador substituto estável da liberação de HAD, mostrou uma correlação maior com a osmolalidade plasmática do que o HAD, sendo utilizada atualmente como melhor marcador de diagnóstico.<sup>54</sup>

**Figura 7.** Modelo esquemático simplificado e mecanismos envolvidos na reabsorção de água na célula principal do ducto coletor, regulada pela AVP (arginina vasopressina ou HAD) e pela aquaporina 2 (AQP2).



A AVP se liga ao seu receptor V<sub>2</sub>R (receptor da vasopressina tipo 2) na membrana basolateral, promovendo uma sinalização intracelular em cascata. A ativação da proteína G, aumenta o AMPc e promove a ativação da proteína quinase A, resultando em fosforilação nuclear da proteína 1 ligada ao elemento responsivo CREB-1, síntese, tetramerização (aparelho de Golgi) e fosforilação da AQP2. Posteriormente, ocorre transporte e fusão das vesículas endossomais funcionais com a membrana apical, tornando a célula mais permeável à água. O processo de internalização e endocitose da AQP2, mediada pela clathrina, promove reciclagem endossomal, retornando a célula ao estado de impermeabilidade à água. Microtúbulos, filamentos de actina e outros processos celulares (não demonstrados) são necessários para o movimento, a estabilização e a reciclagem das vesículas no citoplasma. A reabsorção de água pela membrana basolateral ocorre através das aquaporinas 3 (AQP3) e 4 (AQP4). Em destaque, as tubulopatias hereditárias relacionadas com defeitos nestes mecanismos. **AR:** autossômica recessiva. **AD:** autossômica dominante.

Fonte: Adaptado<sup>1,13,15,16,18,23,25, 35</sup>.

Sem tratamento adequado, os pacientes podem desenvolver complicações que ocasionam a altas morbidade e mortalidade, como desidratação grave e hipernatremia. O tratamento envolve garantir ingestão adequada de água sob demanda, restrição de sal e combinação com diuréticos tiazídicos, anti-inflamatórios não esteroides e uma dieta com baixo teor de sal e proteína (individualizada). A abordagem farmacológica convencional inclui a hidroclorotiazida, a amilorida e os inibidores da prostaglandina (ex.: indometacina) de forma individualizada e controlada, monitorando os possíveis efeitos adversos. Perspectivas terapêuticas baseadas em mecanismos genéticos/moleculares, conforme a mutação envolvida, incluem a utilização de agonistas moleculares e chaperones farmacológicos. O diagnóstico diferencial da etiologia dos quadros de poliúria é importante, visando critérios diferenciais entre DIN e diabetes insipidus central.<sup>54,55</sup>

A síndrome nefrogênica de antidiurese inapropriada (SNADI) ou a síndrome nefrogênica de diurese inapropriada (“imagem em espelho” do DIN), é uma condição rara associada com mutações de ganho de função do gene AVPR2, níveis séricos indetectáveis de HAD, cursando com inapropriada retenção hídrica, hiponatremia, urina hipertônica (UOsm > POsm) e convulsões.<sup>56</sup>

## VII. RAQUITISMOS HEREDITÁRIOS

O raquitismo é uma condição que afeta o desenvolvimento ósseo, descrito desde o século II. O avanço no entendimento da fisiologia óssea e da regulação do cálcio e do fósforo permitiu a identificação de formas genéticas raras da doença, além do aprimoramento diagnóstico e terapêutico. Neste tópico, as causas hereditárias do raquitismo serão discutidas, com foco especial naquelas que afetam a reabsorção de cálcio e/ou fósforo nos rins.<sup>57</sup>

A regulação do cálcio e do fósforo é controlada pelo PTH, pela vitamina D e pelo fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). A absorção de cálcio ocorre no intestino delgado via TRPV6 e é regulada pela vitamina D. No organismo, o cálcio pode ser armazenado nos ossos ou filtrado pelos rins. A hipocalcemia estimula a liberação de PTH, que aumenta a reabsorção renal de cálcio, ativa os osteoclastos (para liberar cálcio dos ossos) e estimula a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D – que, por sua vez, aumenta a absorção intestinal de cálcio. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D também promove a absorção intestinal de fósforo, estimula a reabsorção renal de cálcio e modula a expressão de transportadores – como TRPV5, TRPV6 e NaPi2b.<sup>58,59</sup>

Quanto ao fósforo, sua absorção ocorre no intestino por transporte ativo e passivo, sendo influenciada pela dieta e pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Nos rins, sua reabsorção é regulada pelos transportadores NaPi2a, NaPi2b e NaPi2c, sendo modulada pelo PTH e pelo FGF-23.<sup>60</sup> Esse hormônio (FGF-23) é produzido pelos osteócitos e promove a excreção renal de fósforo, com sua ação dependendo da ligação ao correceptor Klotho. O FGF-23 inibe a reabsorção tubular de fósforo e a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, reduzindo

os níveis circulantes de ambos. O PTH, como mencionado anteriormente, é secretado em resposta à hipocalcemia e à hiperfosfatemia, inibindo a reabsorção renal de fósforo e estimulando a de cálcio. Além disso, promove a ativação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, resultando no aumento do cálcio e na redução do fósforo sérico.<sup>58,59</sup>

O raquitismo resulta de desequilíbrios no metabolismo do cálcio e do fósforo, afetando a mineralização óssea e o crescimento. Pode ser classificado em calcipênico, causado por deficiência de cálcio, geralmente devido à falta de vitamina D, ou fosfopênico, decorrente da deficiência de fósforo, frequentemente associado a desordens genéticas que afetam sua reabsorção renal.<sup>59,61</sup>

O diagnóstico do raquitismo integra três pilares: os achados clínicos, a avaliação radiológica e os exames laboratoriais – descritos no Quadro 6.<sup>61</sup>

### Quadro 6. Investigação Diagnóstica do Raquitismo.

#### INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DO RAQUITISMO

##### Achados Clínicos:

- Deformidades ósseas (alargamento de pulsos, tornozelos, rosário raquítico, *genu varum/valgum*, arqueamento das pernas)
- Atraso no crescimento e dor óssea
- Em lactentes, podem ocorrer fechamento tardio das fontanelas, proeminência frontal e craniotabes
- Fraqueza muscular e alterações na marcha

##### Avaliação Radiológica:

- Alargamento e desorganização da placa epifisária
- Perda de definição na zona de calcificação e desgaste das metáfises
- Atraso na formação dos centros ósseos epifisários

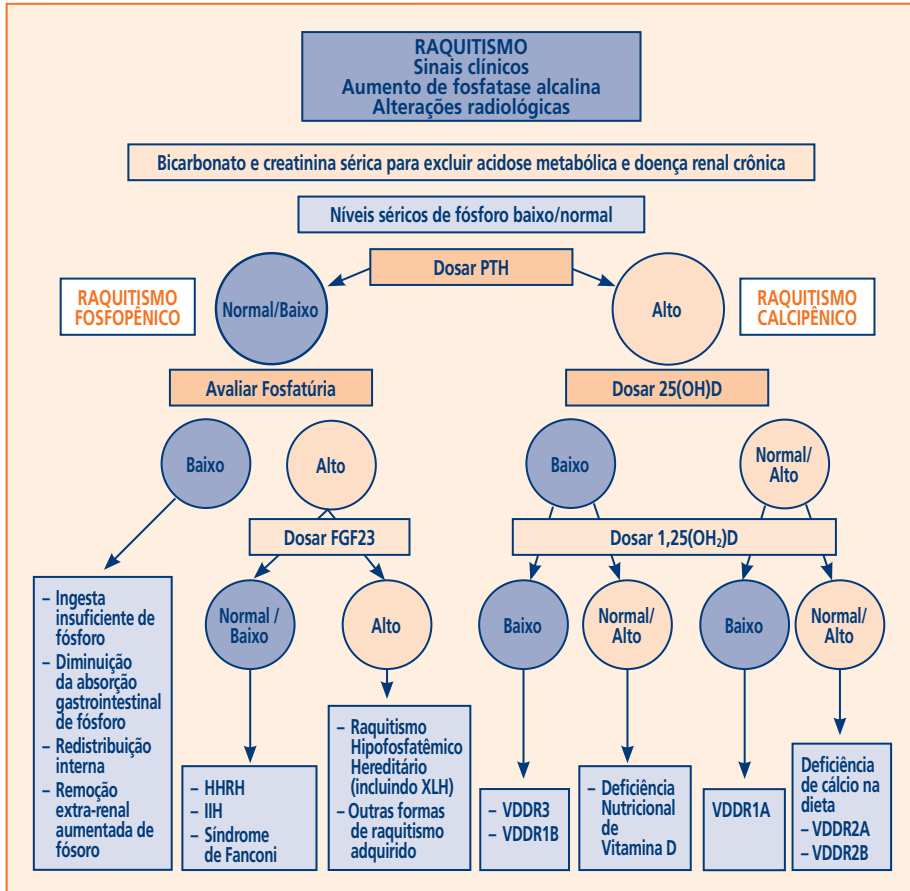
##### Exames Laboratoriais e Complementares:

- Fosfatase alcalina elevada, marcador central em todas as formas
- Baixos níveis séricos de fósforo (mais acentuados no raquitismo fosfopênico)
- Alterações nos níveis de cálcio e paratormônio (PTH), com diferenças entre raquitismo calcipênico e fosfopênico
- Avaliação dos metabólitos da vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}$  e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e, se disponível, dosagem de FGF-23)
- Determinação da reabsorção tubular de fósforo por meio da  $\text{TmP/GFR}$  e análise da excreção urinária de cálcio
- Ultrassonografia renal para identificar nefrocalcinose ou urolitíase antes do tratamento

Fonte: Adaptado de Haffner D et al.,2022<sup>61</sup>.

Além disso, a história clínica deve incluir investigação de consanguinidade, sintomas sugestivos de SF (poliúria, polidipsia, retardo de crescimento) e sinais específicos – como abscessos dentários ou alopecia, que podem orientar para subtipos específicos (como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X ou o raquitismo vitamina D dependente tipo 2A). Em muitos casos, o diagnóstico genético é necessário para confirmar a etiologia e direcionar a abordagem terapêutica.<sup>61</sup> A Figura 8 apresenta um algoritmo para o diagnóstico etiológico dos diversos tipos de raquitismo.

**Figura 8.** Fluxograma para investigação etiológica de raquitismo\*



**HHRH:** Raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria, devido a mutação no gene *SLC34A3* que codifica o NaPi2C e resulta em perda renal de fósforo. **IIH:** Hipercalcemia idiopática infantil, devido a mutação no gene *SLC34A1* que codifica o NaPi2A, que resulta em perda renal de fósforo. **XLH:** Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, devido a uma mutação do gene

*continua...*

---

... continuação da **Figura 8**

PHEX, que resulta em aumento da síntese do FGF23. **VDD R3:** Raquitismo vitamina D dependente tipo 3, causado por mutações no CYP3A4 que levam ao aumento da inativação do calcitriol. **VDDR1B:** Raquitismo dependente de vitamina D tipo 1B, causado por mutações no gene CYP2R1, com comprometimento da 25-hidroxilação da vitamina D2 e vitamina D3 para 25(OH)D. **VDDR1A:** Raquitismo dependente de vitamina D tipo 1A, causado por mutações no gene CYP27B1 que codifica a 1-alfa hidroxilase. **VDDR2A:** Raquitismo dependente de vitamina D tipo 2A, causado por mutações no receptor da vitamina D (VDR), resultando em comprometimento da sinalização deste receptor. **VDDR2B:** Raquitismo dependente de vitamina D tipo 2B, causado por mutação no gene HNRNPC (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C) com comprometimento do receptor de vitamina D.

Fonte: Adaptado<sup>61,67</sup>

O tratamento do raquitismo varia conforme a causa da doença. No raquitismo nutricional, recomenda-se a administração de ergocalciferol (vitamina D2) ou colecalciferol (vitamina D3) na dose mínima de 2.000 UI/dia, associada a 500 mg de cálcio oral por pelo menos três meses. Caso haja dificuldade com a via oral, pode-se aplicar uma dose intramuscular única de 50.000 UI.<sup>62</sup>

No raquitismo dependente de vitamina D, o tratamento varia de acordo com o tipo. No tipo 1A (VDDR1A), é necessário o uso vitalício de calcitriol, com doses iniciais até cinco vezes superiores à manutenção, além de suplementação de cálcio na dose de 50 mg/kg/dia. O tipo 1B (VDDR1B) pode ser tratado com ergocalciferol, colecalciferol ou calcitriol, juntamente com cálcio. No tipo 2A (VDDR2A), administram-se altas doses de cálcio oral nos primeiros meses de vida e, posteriormente, calcitriol, ergocalciferol ou colecalciferol; casos resistentes podem necessitar de infusões intravenosas de cálcio. Os tipos 2B (VDDR2B) e 3 (VDDR3) seguem um tratamento semelhante ao tipo 2A, sendo que o tipo 3 responde melhor a altas doses de colecalciferol ou ergocalciferol.<sup>63</sup>

No raquitismo fosfopênico, a abordagem depende da causa. Nos casos independentes do FGF-23, como IIIH e HHRH, realizam-se a reposição de fósforo e a manutenção de níveis adequados de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, associada à hidratação e à dieta pobre em sódio, para evitar complicações renais. Quando o raquitismo é secundário à SF, é indicada a suplementação de fósforo e vitamina D ativa (calcitriol), além do tratamento da doença de base<sup>64</sup>. No caso do raquitismo hipofosfatêmico ligado ao gene PHEX, utilizam-se sais de fósforo e calcitriol, ou burosumabe (anticorpo monoclonal que bloqueia a ação do FGF-23), que apresenta maior eficácia. A dose de fósforo varia de 20 a 60 mg/kg/dia, sendo ajustada conforme a resposta. O burosumabe é iniciado com 0,8 mg/kg subcutâneo (SC), a cada duas semanas, podendo ter sua dose aumentada em incrementos de 0,4 mg/kg, a cada quatro semanas, até o limite de 2,0 mg/kg, conforme necessário. Em alguns casos, pode-se utilizar o hormônio do crescimento recombinante (rhGH). Além disso, é essencial a avaliação ortopédica para possível correção cirúrgica de deformidades ósseas, após estabilização metabólica.<sup>64</sup>

## VIII. TUBULOPATIAS HEREDITÁRIAS ASSOCIADAS COM HIPOMAGNESEMIA

Existem várias tubulopatias que resultam na perda de magnésio. Neste tema, será abordado as duas doenças mais relevantes.

### HIPOMAGNESEMIA FAMILIAR COM HIPERCALCIÚRIA E NEFROCALCINOSE (HIPOMAGNESEMIA TIPO 3 E TIPO 5)

A hipomagnesemia familiar com hiper calciúria e nefrocalcinose (FHHNC) é uma doença monogênica, de transmissão AR, rara, que se manifesta por volta dos 5 anos de vida, caracterizada por hipomagnesemia, hipermagnesiúria, hiper calciúria, nefrocalcinose com nefropatia crônica túbulo-intersticial, evoluindo com hiperparatireoidismo e progressão para DRC. Esses pacientes apresentam mutações nos genes responsáveis pela codificação das claudinas 16 (*CLDN16*) ou 19 (*CLDN19*), proteínas importantes das *tight junctions* de muitos tecidos, como retina e AEAH, onde estão envolvidas na reabsorção paracelular de cálcio e magnésio. Manifestações clínicas incluem poliúria-polidipsia, atraso no crescimento e infecções recorrentes do trato urinário. Outros achados incluem hiperuricemia, hipocitratúria, leucocitúria asséptica, tetania, dor abdominal, vômitos, enurese, convulsões e sibilância (devido à hipocalcemia e/ou hipomagnesemia sintomáticas). Como esses genes também são expressos em outros órgãos, além do rim, podem-se observar alterações do esmalte dentário e anormalidades oculares (devido à expressão do *CLDN19* na retina), como miopia e nistagmo horizontal. Outra característica clínica mais raramente relacionada ao FHHNC diz respeito à deposição de pirofosfato di-hidrato de cálcio nas articulações, também conhecido como condrocalcinose. Isso se deve à hipomagnesemia crônica, também comum em outras tubulopatias. O tratamento consiste em hidratação, reposição do magnésio na dose inicial de 10 a 20 mg/kg/dia, hidroclorotiazida (com cautela, pois favorece a magnesiúria), citrato de potássio e abordagem dos fatores de progressão para DRC. Alguns trabalhos também indicam indometacina, porém existem controvérsias e limitações pelo risco de nefrotoxicidade e progressão da DRC.<sup>65,66</sup>

### HIPOMAGNESEMIA COM HIPOCALCEMIA SECUNDÁRIA

Hipomagnesemia com hipocalcemia secundária é uma entidade hereditária autosômica recessiva causada por mutações no gene do potencial receptor transitório da melastatina tipo 6 (*TRPM6*). A proteína TRPM6 é um canal permeável a  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$  expresso nas membranas luminiais do epitélio intestinal e nas células do túbulo contorcido distal e do ducto coletor. A hipocalcemia associada à hipomagnesemia deve-se principalmente à diminuição na síntese e na liberação de paratormônio (PTH) devido à redução da atividade do receptor sensível ao cálcio (CaSR), bem como ao

aumento da resistência do receptor de paratormônio no tecido ósseo. Assim, os níveis de PTH são inadequadamente baixos para a concentração de cálcio sérico. O tratamento requer altas doses de suplementação oral de magnésio se tolerado, pois o transporte paracelular passivo de magnésio ao nível do intestino é normal.<sup>66</sup>

## IX. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As diversas tubulopatias apresentam manifestações variáveis e inespecíficas e uma ampla heterogeneidade de apresentação. Estas doenças, cursando frequentemente com distúrbios metabólicos e eletrolíticos, assim como os distintos tipos de raquitismo, possuem etiologias e mecanismos específicos que exigem um diagnóstico precoce e tratamento individualizado. Grande parte dessas doenças manifesta-se na infância, o que reforça a importância do papel do pediatra na sua detecção. Somado a isso, o desenvolvimento de abordagens diagnósticas inovadoras, as terapias personalizadas e a gestão multidisciplinar são essenciais para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

01. Zelikovic I. Tubular Function and Disorder. In: Oh W, Baum M, Polin RA, editors. *Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology: Neonatology Questions and Controversies*. 3 rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 315–344.
02. Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr*. 2005 Sep;72(9):771-6. doi: 10.1007/BF02731686.
03. Khosravi M, Walsh SB. The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. *Pediatr Nephrol*. 2015 Sep; 30(9): 1341-51. doi:10.1007/s00467-014-2984-9.
04. Alhasan K, D’Alessandri-Silva C, Mongia A, Topaloglu R, Tasic V, Filler G. Young adults with hereditary tubular diseases: practical aspects for adult-focused colleagues. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022 May;29(3):292-307. doi: 10.1053/j.ackd.2021.11.006.
05. Munch J, Goodyer PR, Wagner CA. Tubular diseases and stones seen from pediatric and adult nephrology perspectives. *Semin Nephrol*. 2023 Jul;43(4):285-297. doi: 10.1053/j.semnephrol.2023.06.004.

06. Iancu D, Ashton E. Inherited renal tubulopathies-challenges and controversies. *Genes (Basel)*. 2020 Mar; 11(3):287. doi:10.3390/genes11030287.
07. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Apr 7;16(4):620–30. doi: 10.2215/CJN.16571020.
08. Bockenhauer D, Kleta R. Tubulopathy meets Sherlock Holmes: biochemical fingerprinting of disorders of altered kidney tubular salt handling. *Pediatr Nephrol*. 2021 Aug;36(8):2553–61. doi: 10.1007/s00467-021-05019-6.
09. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2023 Mar;38(3):651–62. doi: 10.1007/s00467-022-05636-4.
10. Blazquez Gomez CJ, Gil-Peña H, Ordonez Alvarez FA, Melgar S, Santos F. Outcome of primary tubular tubulopathies diagnosed in pediatric age. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021 Mar-Apr;41(2):182-190. doi:10.1016/j.nefro.2020.10.001.
11. Simonetti GD, Lava SA, Milani GP, Bianchetti MG. Differential diagnosis and management of fluid, electrolyte and acid-base disorders. In: Shaefer F, Greenbaum LA, editors. *Pediatric Kidney Disease*. 3rd ed. Springer; 2023. p. 905-965. doi:10.1007/978-3-031-11665-0\_34.
12. Symons J. How to assess tubular function. In: Silverstein DM, Symons JM, Alon US, editors. *Pediatric Nephrology: A Handbook for Training Health Care Providers*. 1st ed. New Jersey: World Scientific, 2012. p. 33-50.
13. Feld LG, Kaskel FJ. *Fluid and Electrolytes*. 1st ed. New York: Humana Press, 2010.
14. Mistry K, Herrin JT. Tools for the diagnosis of renal disease. In: Kiessling SC, Goebel J, Somers MJ, editors. *Pediatric Nephrology in the ICU*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p. 139-162.
15. Rees L, Bockenhauer D, Webb NJA, Punaro MG. *Paediatric Nephrology*. Oxford Specialist Handbooks in Paediatrics. 3rd ed. Oxford University Press; 2019.
16. Bockenhauer D. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in Children. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Wasser WG, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 11th edition. Philadelphia: Elsevier; 2020, p. 2378-2405.e4.
17. Battle D, Chen S, Haque SK. Physiologic principles in the clinical evaluation of electrolyte, water, and acid-base disorders. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 5th ed. London: Elsevier; 2013. p. 2477-2511.

- 
18. Bockenhauer D, Bichet DG. Diabetes insipidus. In: Schaefer F, Greenbaum LA, editors. *Pediatric Kidney Disease*. 3th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2023. p. 1095-112.
  19. Andrade OV, Ihara FO, Troster EJ. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83 (2 Suppl):S11-21.
  20. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Apr;6:274-85. doi:10.1038/nrneph.2010.46.
  21. Carrillo-Lopes H, Chaves A, Jarillo-Quijada A. Acid-base disorders. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, Carcillo JA, Clark RSB, Relvas M, Rotta AT, Thompson AE, Tobias JD, editors. *Pediatric Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017. p. 1061-1097.
  22. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Oct;8(10):589-601. doi: 10.1038/nrneph.2012.180.
  23. Alexander RT, Bockenhauer D. Renal tubular acidosis. In: Schaefer F, Greenbaum LA, editors. *Pediatric Kidney Disease*. 3th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2023, p. 1071-1093.
  24. DuBose TD Jr. Metabolic alkalosis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS, Perazella MA, Tonelli M, editors. *National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 137-143.
  25. Bonnardeaux A, Bichet DG. Inherited disorders of the renal tubule. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, Wasser WG, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2020. p. 1450-1489.e8.
  26. Iacobelli S, Guignard JP. Renal aspects of metabolic acid-base disorders in neonates. *Pediatr Nephrol*. 2020 Feb;35(2):221-228. doi:10.1007/s00467-019-04411-0.
  27. Chand D, Valentini RP. *Clinician's Manual of Pediatric Nephrology*. 1st. ed. New Jersey: World Scientific; 2011.
  28. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Sep;13(9):2160-2170.
  29. Hamm LL, Alpern RJ, Preisig PA. Cellular mechanisms of renal tubular acidification. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, editors. *Seldin and Giebisch's The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 5th ed. London: Elsevier, 2013. p. 1917-1978.

30. Bonner R, Hladik G. Renal tubular acidosis: core curriculum 2025. *Am J Kidney Dis.* 2025 Jan 23. doi:10.1053/j.ajkd.2024.10.075.
31. Kashoor I, Battle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Sep;38(3):267-281. doi:10.23876/j.krcp.19.027.
32. Igarashi T, Emma F, Hayes W. Pediatric Fanconi syndrome. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric Nephrology*, 8th ed, Springer; 2022. p.849-876.
33. Lemaire M. Novel Fanconi renotubular syndromes provide insights in proximal tubule pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):F145-F160. doi:10.1152/ajprenal.00028.2021.
34. Foreman JW. Fanconi Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):159-167. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.005.
35. Alexander RT, Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):135-157. doi: 10.1016/j.pcl.2018.09.004.
36. Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Aug;36(9):1585-1596. doi:10.1093/ndt/gfab210.
37. Tabibzadeh N, Crambert G. Mechanistic insights into the primary and secondary alterations of renal ion and water transport in the distal nephron. *J Intern Med.* 2023 Jan;293(1):4-22. doi:10.1111/joim.13556.
38. Sohail SK, Jayatissa NU, Mejia R, Khan S, Chou CL, Yang CR, et al. A brief history of the cortical thick ascending limb: a systems-biology perspective. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2025 Jan 1;328(1):F82–94. doi:10.1152/ajprenal.00500.2024.
39. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calò 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 Int.* 2021 Feb;99(2):324-35. doi:10.1016/j.kint.2020.10.050.
40. Florea L, Caba L, Gorduzza EV. Genetic Heterogeneity in Bartter syndrome: clinical and practical importance. *Front Pediatr.* 2022 Jun 3;10:828543. doi:10.3389/fped.2022.828543.
41. Cheng M, Meng X, Liu M, Gong C. Two cases of Dent disease type 1 with Bartter-like phenotype and literature review. *National Medical Journal of China.* 2024 Sep 3;104(34):3256–9.

- 
42. Palazzo V, Raglianti V, Landini S, Cirillo L, Errichiello C, Buti E, et al. Clinical and genetic characterization of patients with Bartter and Gitelman syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 May 18;23(10):5641. doi: 10.3390/ijms23105641.
  43. Cho MH, Park PG, Kim JH, Jang KM, Lee JM, Yang EM, et al. Genotype-phenotype correlations in children with Gitelman syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Aug;28(8):803–10. doi: 10.1007/s10157-024-02474-x.
  44. Zhang G, Wang M, Chen G, Yang L, Li S, Zhu D. [Clinical features and genetic analysis of a child with EAST/SeSAME syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2023 Jul;40(7):838-41. doi: 10.3760/cma.j.cn511374-20220520-00339.
  45. Vargas-Poussou R. Pathophysiological aspects of the thick ascending limb and novel genetic defects: HELIX syndrome and transient antenatal Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2022 Feb;37(2):239–52. (PubMed:33733301). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33733301/>
  46. Tian J, Xiang F, Wang L, Wu X, Shao L, Ma L, et al. Liddle Syndrome with a SCNN1A mutation: a case report and literature review. *Kidney Blood Press Res*. 2024 Sep 5; 49(1):1–16. doi:10.1159/000540522.
  47. Faconti L, Kulkarni S, Delles C, Kapil V, Lewis P, Glover M, et al. Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens*. 2024 Jan;38(1):8–18. doi:10.1038/s41371-023-00875-1.
  48. Cervantes MH, et al. Hipertensão arterial resistente por hiperaldosteronismo primário: uma revisão literária. *Rev Ibero-Am Humanidades Cienc Educ*. 2024;10(1):542-50.
  49. Orphanet. Excesso aparente de mineralocorticoides. OrphaNet: Acesso em: 26 de fevereiro de 2025; Disponível em: <https://www.orpha.net/pt/disease/detail/320>
  50. Cheng CY, Liao HW, Peng KY, Chen TH, Lin YH, Chueh JS, et al. Characteristics and outcomes in primary aldosteronism patients harboring glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Biomedicines*. 2021 Dec; 9(12). [Artigo]. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944634/>
  51. McMahan GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(5):682–6. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761539/>
-

52. Karunarathna I, et al. Advances in understanding and management of antidiuretic hormone disorders: a comprehensive review. Acessado em 24 de junho de 2025. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/380433960\\_Advances\\_in\\_Understanding\\_and\\_Management\\_of\\_Antidiuretic\\_Hormone\\_Disorders\\_A\\_Comprehensive\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/380433960_Advances_in_Understanding_and_Management_of_Antidiuretic_Hormone_Disorders_A_Comprehensive_Review)
53. Rosner MH, Rondon-Berrios H, Sterns RH. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. 2024;36(4):713-722. doi: 10.1681/ASN.0000000588. Acesso em: 27 de fevereiro 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39621420/>
54. Vaz De Castro PAS, Bitencourt L, De Oliveira Campos JL, Fischer BL, Soares de Brito SBC, Soares BS, et al. Nephrogenic diabetes insipidus: a comprehensive overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Apr;35(4):421-34.
55. Hureauux M, Vargas-Poussou R. Genetic basis of nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Cell Endocrinol*. 2023 Jan 15;560:111652. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36460218/>
56. Morin D, Tenenbaum J, Ranchin B, Durroux T. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Int J Pediatr* 2012;2012:1-4. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22518188/>
57. Friedman A. A brief history of rickets. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(10):1835-1841. Acesso em: 27 de fevereiro 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654223/s00467-019-04366-9>.
58. Miller WL, Imel EA. Rickets, vitamin D, and Ca/P metabolism. *Horm Res Paediatr*. 2022;95:579-92. doi: 10.1159/000522646.
59. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 21;3:17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101. PMID:29265106.
60. Wagner CA. The basics of phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Feb;39(2):190-201. Acesso em 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37660247/>
61. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I — diagnostic workup. *Pediatr Nephrol*. 2022 Sep;37(9):2013-36.
62. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II — management. *Pediatr Nephrol*. 2022 Oct 1;37(10):2289-302.

- 
63. Levine MA. Diagnosis and management of vitamin D dependent rickets. *Front Pediatr*. 2020 Jun 12;8:315. doi: 10.3389/fped.2020.00315. PMID: 32596195; PMCID: PMC7303887.
  64. Haffner D, Emma F, Seefried L, Högler W, Javaid KM, Bockenbauer D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2025 Jan 15; Acesso em: 27 de fevereiro de 2025; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41581-024-00926-x>
  65. Claverie-Martín F, Perdomo-Ramírez A, García-Nieto V. Hereditary kidney diseases associated with hypomagnesemia. *Kidney Res Clin Pract*. 2021 Dec 1;40(4):512–26. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784661/>
  66. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Fraga-Rodríguez GM, Luis-Yanes MI, et al. Renal diseases that course with hypomagnesemia. Comments on a new hereditary hypomagnesemic tubulopathy. *Nefrología*. 2024 Jan;44(1):23–31. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350738/>
  67. Penido MG, Alon US. Hypophosphatemic rickets due to perturbations in renal tubular function. *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar;29(3):361-73. doi: 10.1007/s00467-013-2466-z.

## Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

**Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):**

01. Manifestações clínicas frequentes, embora inespecíficas, e que podem indicar a presença de uma tubulopatia incluem ganho pômbero-estatural insuficiente, síndrome poliúria-polidipsia e sinais de raquitismo.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
02. A avaliação do equilíbrio ácido-base nos pacientes com acidose tubular renal (ATR) primária se caracteriza por acidose metabólica de ânion gap (AG) elevado, refletindo a necessidade de tamponamento e eletroneutralidade, devido à retenção de ácidos secundária à disfunção tubular.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
03. A Síndrome de *Fanconi* é um distúrbio tubular renal caracterizado pela disfunção generalizada do túbulo proximal, levando à perda excessiva de glicose, aminoácidos, fosfato, bicarbonato e outros solutos na urina, resultando em glicosúria normoglicêmica, hipofosfatemia, acidose metabólica e raquitismo hipofosfatêmico.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
04. Na acidose tubular renal distal (ATR tipo 1), o pH urinário se encontra abaixo de 5,5, devido à incapacidade dos túbulos renais de excretar adequadamente íons hidrogênio, levando à acidificação excessiva da urina.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
05. Na Síndrome de *Fanconi*, a reposição de eletrólitos é essencial para corrigir as perdas urinárias excessivas de fosfato, bicarbonato, potássio e outros solutos, sendo frequentemente necessária a administração de citrato de potássio e bicarbonato de sódio para compensar a acidose metabólica proximal e prevenir complicações como o raquitismo hipofosfatêmico e a osteomalácia  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]
06. A Síndrome de *Gitelman* é uma tubulopatia que se caracteriza por alcalose metabólica hipercalêmica e hipertensão arterial sistêmica, cursando com hipomagnesemia.  
Verdadeira [  ]      Falsa [  ]      Não sei [  ]

- 
07. Na Síndrome de *Bartter*, os achados laboratoriais incluem hipertensão arterial, hipocalemia e acidose metabólica devido à disfunção do transporte de eletrólitos na alça espessa de Henle.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
08. Na Síndrome de *Liddle*, há aumento da atividade dos canais de sódio epiteliais (ENaC) no ductor colector renal, devido a mutações que impedem sua degradação, resultando em reabsorção excessiva de sódio, hipertensão arterial precoce, hipocalemia e supressão da renina e aldosterona.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
09. Na Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH), os pacientes apresentam hipernatremia, hiperosmolalidade plasmática e diurese aumentada, devido à secreção excessiva de hormônio antidiurético.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
10. O *diabetes insipidus* nefrogênico (DIN) é caracterizado pela incapacidade de concentração urinária devido à ausência da produção da arginina vasopressina (hormônio antidiurético).  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
11. A vitamina D ativa ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, enquanto o paratormônio (PTH) eleva a calcemia estimulando a reabsorção óssea e a reabsorção renal de cálcio, ao mesmo tempo em que reduz a reabsorção de fósforo, promovendo sua excreção urinária.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
12. No raquitismo, o quadro clínico é caracterizado por deformidades ósseas (genu varo ou valgo), atraso no crescimento, fraqueza muscular, craniotabes e dor óssea, resultantes da mineralização inadequada da matriz óssea devido deficiência ou distúrbios da vitamina D, cálcio ou fósforo.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
13. No raquitismo, os níveis séricos de fosfatase alcalina estão reduzidos, devido à diminuição da atividade osteoblástica e da remodelação óssea.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
14. O raquitismo calcipênico resulta da deficiência de cálcio; geralmente é devido à insuficiência de vitamina D, levando à hipocalcemia, ao aumento do PTH e à hipofosfatemia secundária, enquanto o raquitismo fosfopênico é causado por deficiência primária de fósforo, como na hipofosfatemia ligada ao X, onde os níveis de cálcio são normais e há aumento da fosfatúria devido à ação do FGF23.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
15. Em relação aos subtipos específicos de raquitismo hereditário, no raquitismo vitamina D dependente tipo 2A, entre os sinais específicos associados, destaca-se a presença de alopecia.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
-





**PRONAP-SBP**  
CICLO XXVII - NÚMERO 1

## **TEMA 3**

# Hematúrias na Infância

Texto Base:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>1</sup>

Roberta Mendes Lima Sobral<sup>2</sup>

Nilzete Liberato Bresolin<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Pediatra e Nefrologista Pediátrica  
Chefe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte  
Professora Associada Aposentada do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG  
Diretora do Departamento de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Nefrologia  
Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente pela UFMG.  
Pós-Doutorado no Bone and Mineral Disorders Clinic and Research Laboratory, The Children's Mercy Hospitals and Clinics, University of Missouri at Kansas City, School of Medicine, USA.
- <sup>2</sup> Pediatra com especialização em Nefrologia Pediátrica  
Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia  
Preceptora da Residência Médica em Pediatria e em Nefrologia do Hospital Universitário  
Prof. Edgard Santos da UFBA  
Membro do Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Nefrologia
- <sup>3</sup> Pediatra especialista em Nefrologia e Terapia Intensiva.  
Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal de Santa Catarina.  
Professora Adjunta de Nefrologia Pediátrica da Universidade Federal de Santa Catarina.  
Presidente do Departamento Científico de Nefrologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria.  
Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Intensiva.  
Council of International Pediatric Nephrology and Council da Associação Latino-americana de Nefrologia Pediátrica

## Questionário Pré-teste

Responda com o que sabe.

Não se preocupe em acertar tudo antes de estudar o texto.

Também não se preocupe com o tempo que levará para respondê-lo. Não é uma prova com duração definida.

O mais importante é identificar onde você tem maior dificuldade. Isto o ajudará no estudo do tema.

**Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):**

01. A presença de hematúria isolada, por si só, representa um mau prognóstico nas doenças renais.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
02. A hematúria macro ou microscópica é uma causa frequente de anemia na infância.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
03. Na infância, a origem mais comum da hematúria com proteinúria e cilindros hemáticos é a glomerulonefrite.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
04. A associação de hematúria e albuminúria > 30mg/g é altamente sugestiva de hematúria de origem não glomerular.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
05. Em crianças, as principais causas de hematúria macroscópica são: infecções do trato urinário (ITU), urolitíase, hipercalcúria idiopática e glomerulonefrites.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
06. A avaliação da proteinúria nas crianças com hematúria é de grande importância, tanto para a orientação diagnóstica como prognóstica.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]
07. As doenças reumatológicas e autoimunes são causas comuns de hematúria microscópica assintomática.  
Verdadeira [  ]                      Falsa [  ]                      Não sei [  ]

- 
08. Os pacientes que apresentam hematúria microscópica assintomática persistente, e sem etiologia definida, devem ser avaliados pelo menos semestralmente quanto ao aparecimento de hipertensão ou proteinúria.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
09. A primeira medida diante de um paciente com queixa de urina avermelhada deverá ser a confirmação da hematúria, pela realização de um exame microscópico de urina em local confiável.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
10. As crianças menores de dois anos, com relação proteína/creatinina na urina superior a 0,5, e as crianças maiores de dois anos, com relação proteinúria/creatinúria superior a 0,2, estão apresentando perda proteica anormal.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
11. Criança com hematúria macroscópica e massa abdominal palpável em loja renal à esquerda deve ser investigada quanto a um tumor de *Wilms*, a trombose da veia renal ou a doença renal policística.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
12. O diagnóstico de hematúria é confirmado com a positividade de hemoglobina na bioquímica no exame de urina.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
13. A ultrassonografia ou a tomografia computadorizada dos rins e vias urinárias na investigação de imagem de um caso com hematúria são importantes para detectar, por exemplo, anomalias congênitas do rim ou do trato urinário, litíase, abscessos, tumores, malformações vasculares, hidronefrose e cistos renais.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
14. *Doppler* de vasos renais ou angiotomografia são estudos de imagem importantes para a investigação de malformações vasculares, como a síndrome do quebranozes (*Nut-cracker*), em que a veia renal esquerda é comprimida pela aorta e/ou artéria mesentérica superior, causando congestão renal e hematúria.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
15. Cistoscopia é frequentemente indicada para crianças com hematúria para investigação de neoplasia de bexiga.  
Verdadeira [ ] Falsa [ ] Não sei [ ]
-

# Hematúrias na Infância

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de hematúria na infância é causa frequente de consulta ao pediatra. Há evidências crescentes, oriundas de estudos epidemiológicos, de que a hematúria pode ser um fator de risco para a progressão da doença renal crônica (DRC).<sup>1,2</sup> O conhecimento sobre este tema permitirá uma abordagem inicial mais efetiva, prevenindo-se a realização de investigação diagnóstica desnecessária, garantindo o diagnóstico e o tratamento corretos e, também, o acompanhamento e encaminhamento ao especialista, sempre que necessário.

A hematúria é definida como a presença de cinco ou mais hemácias por campo de grande aumento ( $\times 400$ ) em amostra de urina fresca, coletada por jato intermediário e não centrifugada ou como a presença de mais de três hemácias em sedimento centrifugado de 10 ml de urina fresca, coletada por jato intermediário.<sup>1,2</sup>

O exame microscópico é essencial para confirmar o diagnóstico, mesmo que a urina esteja corada de vermelho ou que a fita reagente detecte sangue oculto na urina, porque outras condições devem ser diferenciadas da verdadeira hematúria. Proteínas pigmentares estruturalmente semelhantes, como mioglobina presente na urina em situação de rabdomiólise, podem resultar em triagem positiva de tira reagente para sangue sem hematúria verdadeira. Além disso, análises de urinas positivas para heme e negativas para a presença de hematúria podem ser causadas por hemólise intravascular, urina contaminada com sêmen de homens pós-coito e contaminação com sangue menstrual em mulheres jovens.<sup>3,4</sup>

A hematúria pode ser classificada segundo várias características: (1) visível a olho nu (macroscópica) ou detectável apenas no exame de urina (microscópica); (2) hematúria intermitente, persistente e isolada com base na duração; e (3) hematúria assintomática e sintomática com base na presença ou na ausência de sintomas.<sup>1,2</sup> Qualquer hematúria sintomática ou persistente em crianças deve ser avaliada, quanto a sua causa. A hematúria microscópica assintomática é clinicamente significativa quando persiste em três ou mais exames, usualmente com intervalo de duas semanas.<sup>1</sup>

A hematúria macroscópica pode ser vista como vermelha, passando por marrom escuro esfumado até cor de "Coca-Cola". No entanto, a urina corada nem sempre

contém sangue e outras causas devem ser excluídas. Urina de cor marrom escuro ou preto pode resultar de pigmentos biliares, medicamentos – tais como resorcinol (utilizado em cremes cosméticos com propriedades antissépticas, antipruriginosas, antisseborreicas e ceratolíticas) e timol (uso tópico e que possui ação antifúngica e antibacteriana), metemoglobinemia, alanina, cáscara das cascas secas do fruto do café, alcaptonúria e tirosinose. A urina vermelha ou rosa pode ser devido à hemoglobina livre, mioglobina, porfirinas, alta concentração de uratos, alimentos – como beterraba, amoras, pitáia e corantes vermelhos – e medicamentos – como benzeno, cloroquina, desferoxamina, fenazopiridina, fenolftaleína, rifampicina, nitrofurantoina e metronidazol.<sup>4</sup>

A hematúria microscópica, na maioria das vezes, é sugerida pela presença de “sangue” em um exame de urina com tira reagente. A oxidação do cromógeno tetrametilbenzidina, presente na tira reagente, pela hemoglobina peroxidase (na presença de hemoglobina ou mioglobina) resulta em uma cor verde-azulada. Este teste é muito sensível e pode detectar pequenas quantidades (150 mcg/L) de hemoglobina livre. No entanto, resultados falso-positivos são comuns e secundários a agentes oxidantes presentes na urina – em particular, peroxidases microbianas em pacientes portadores de infecção do trato urinário.<sup>2</sup> Por outro lado, as amostras de urina diluídas, o pH urinário altamente ácido (< 5) e a presença de substâncias redutoras, tais como ácido ascórbico, são causas comuns de falso-negativos de hematúria com tiras reagentes – sendo necessário que os pediatras se familiarizem com essas possibilidades.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

No que se refere à epidemiologia da hematúria em pediatria, a maior parte dos dados deriva de estudos populacionais realizados há quase 50 anos. Nesses estudos, a prevalência de hematúria assintomática detectada em exames de urina de triagem (em crianças em idade escolar) é de cerca de 4%.<sup>2</sup> Dentre essas crianças, 0,5% a 1% terão hematúria detectada em duas ou mais ocasiões, com pelo menos um terço persistindo por mais de seis meses. Recentemente, Vivante e cols<sup>3</sup> demonstraram – em um estudo envolvendo um milhão de jovens, de 16 a 25 anos, submetidos a exames médicos para serviço militar em Israel – que a micro-hematúria isolada persistente foi encontrada em 0,3% – com os homens sendo afetados duas vezes mais comumente do que as mulheres. Neste contexto, a Academia Americana de Pediatria (AAP) não mais recomenda exames de triagem urinária de rotina.<sup>4</sup> A abordagem diagnóstica da hematúria deve considerar que esta pode ser alarmante para os pacientes pediátricos, para os pais e os provedores. A hematúria é indicativa de uma ampla gama de etiologias de significância patogênica variável. Assim, o pediatra deve estar apto para identificá-la, para iniciar a investigação diagnóstica adequada, para tratar sempre que possível e para saber como e quando encaminhar prontamente os pacientes afetados para cuidados de subespecialidade.<sup>4</sup>

## CAUSAS DE HEMATÚRIA

A hematúria na faixa etária pediátrica pode se originar nos glomérulos, túbulos renais e interstício, ou no trato urinário (incluindo sistemas coletores, ureteres, bexiga e uretra).<sup>2</sup> Portanto, o diagnóstico diferencial pode variar desde quadros infecciosos até hipercalcúria, urolitíase, anormalidades vasculares, incluindo síndrome do quebra-nozes (*Nutcracker Syndrome*), doenças glomerulares agudas e crônicas, tumores e malformações renais e do trato urinário. Didaticamente, pode se dizer que o diagnóstico diferencial depende da sua origem anatômica (glomerular ou não glomerular) e da presença de comorbidades (Quadro 1).

**Quadro 1.** Causas de hematúria glomerular e não glomerular.

| Hematúria glomerular   | Hematúria não glomerular  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glomerulonefrite pós-infecciosa</li> <li>• Nefropatia por imunodepósito de IgA (NlgA)</li> <li>• Vasculite por imunodepósito de IgA (nefrite de <i>Henoch-Schonlein</i>)</li> <li>• Síndromes de hematúria familiar</li> <li>• Nefropatia da membrana delgada</li> <li>• Síndrome de <i>Alport</i></li> <li>• Angiopatia hereditária, nefropatia, aneurismas, síndrome das câibras musculares</li> <li>• Síndromes MYH9 (trombocitopatias associadas)</li> <li>• Glomerulopatia C3</li> <li>• Glomerulonefrite membranoproliferativa</li> <li>• Nefropatia membranosa</li> <li>• Glomerulonefrite crescente</li> <li>• Nefrite lúpica</li> <li>• Vasculite necrosante</li> <li>• Síndrome hemolítico-urêmica</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecção do trato urinário</li> <li>• Hipercalcúria</li> <li>• Urolitíase</li> <li>• Trauma</li> <li>• Induzido por exercício</li> <li>• Cistite química</li> <li>• Doença renal cística</li> <li>• Malformações vasculares</li> <li>• Síndrome do quebra-nozes</li> <li>• Necrose papilar</li> <li>• Infarto renal</li> <li>• Malignidades</li> <li>• Nefroblastoma (tumor de <i>Wilms</i>)</li> <li>• Carcinoma de células renais</li> <li>• Rabdomiossarcoma da bexiga</li> <li>• Distúrbios hemorrágicos</li> <li>• Trombose da veia renal</li> <li>• Menarca</li> <li>• Factício</li> </ul> |

Causas de hematúria glomerular e não glomerular.<sup>2</sup>

A apresentação clínica do paciente com hematúria glomerular pode incluir: urina marrom-avermelhada ou cor de Coca-Cola sem coágulos sanguíneos, hipertensão arterial e comprometimento da função renal. A urinálise pode demonstrar hemácias dismórficas ou cilindros hemáticos e pode haver proteinúria.<sup>1</sup> A apresentação clínica de hematúria pode ser microscópica ou macroscópica.<sup>2</sup> Os quadros de hematúria microscópica persistente, mesmo que assintomáticos, têm significância clínica e devem ser investigados.<sup>1</sup>

## HEMATÚRIA MACROSCÓPICA

As principais causas de hematúria macroscópica são infecções do trato urinário (ITU), urolitíase e hipercaleiúria idiopática. No entanto, uretrorragia, trauma, anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT), coagulopatias e glomerulonefrites (por exemplo: nefropatia por imunodépósito de imunoglobulina A) também devem ser considerados. Os casos de hematúria macroscópica acompanhados por dor são, mais frequentemente, casos de origem não glomerular devido à infecção, à urolitíase, às anormalidades estruturais do rim e do trato urinário, enquanto a hematúria devido a causas glomerulares é comumente indolor. A ITU deve ser considerada na presença de hematúria macroscópica, febre, disúria e sintomas do trato urinário inferior (urgência miccional, polaciúria etc), enquanto que uma dor aguda intermitente no flanco e hematúria macroscópica podem sugerir cálculos do trato urinário, trombose da veia renal ou síndrome do quebra-nozes. A hipercaleiúria idiopática pode causar episódios recorrentes de hematúria macroscópica ou microscópica sem cálculos, mas em alguns casos pode haver dor abdominal incomum. Raramente, os tumores do rim e do trato urinário apresentam-se com hematúria macroscópica e massas palpáveis.

As causas mais comuns de glomerulonefrite são nefropatia de IgA (NlgA) e glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPS).<sup>1</sup> Neste contexto, cabe observar que os casos de hematúria macroscópica em paciente com sintomas de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) – em períodos recentes de até uma semana – sugerem NlgA, enquanto os casos associados a IVAS – em períodos maiores (uma a duas semanas) – sugerem GNPS.<sup>1,4</sup> Além disso, deve-se destacar que a GNPS é a etiologia mais comum em crianças que apresentam os sintomas completos de síndrome nefrítica aguda (urina cor de Coca-Cola, edema e hipertensão), embora outras causas sistêmicas de glomerulonefrite – em particular vasculite por IgA (nefrite de *Henoch-Schönlein*) e nefrite lúpica – devam ser consideradas.<sup>2</sup>

Em publicação recente, *Park e cols*, em análise de 710 pacientes de três estudos norte-americanos e de um estudo indiano, demonstraram que as causas de hematúria macroscópica assintomática se distribuíram da seguinte maneira: hipercaleiúria idiopática e urolitíase (13,7%), ITU (8,4%), CAKUT (7,0%) e trauma (6,8%), com causas glomerulares em 18,5% (IgAN, GNPS e outras glomerulopatias). Em 33,3% dos casos, a causa da hematúria macroscópica permaneceu indefinida.<sup>1,4</sup>

## HEMATÚRIA MICROSCÓPICA SINTOMÁTICA

A hematúria microscópica persistente pode ser acompanhada por sintomas sistêmicos, como febre, mal-estar, dor abdominal, dor lombar, hipertensão arterial e edema (glomerulonefrite); sintomas urinários, tais como polaciúria, disúria e noctúria (ITU, nefrolitíase); ou sintomas não urinários, como erupção cutânea, púrpura e dor nas articulações (lúpus eritematoso sistêmico – LES) ou vasculite por IgA (nefrite púrpura de *Henoch-Schönlein*). Nos pacientes com história familiar de nefropatia, surdez ou anormalidades oculares, deve-se considerar a síndrome de Alport e a síndrome de hematúria familiar, envolvendo mutações nas cadeias  $\alpha$  do gene do colágeno IV (COL4A1 a COL4A6).<sup>2</sup> Cabe destacar que achados recentes demonstram que os pacientes com antecedentes familiares de hematúria microscópica persistente assintomática, antes reconhecidos como portadores de hematúria familiar benigna ou síndrome da membrana delgada (SMD), têm uma base molecular comum com a síndrome de Alport, por apresentarem defeitos na cadeia  $\alpha 3$  ou  $\alpha 4$  do colágeno tipo 4.<sup>5</sup> Esses pacientes podem desenvolver, progressivamente, doença renal em estágio terminal. Recomenda-se que todos os casos com portadores de variantes nesses genes sejam classificados como síndrome de *Alport* autossômica dominante.<sup>5</sup> Outro ponto importante se refere à hematúria acompanhada por quadros de crises dolorosas em pacientes com ascendência africana; nesses, deve-se suspeitar de nefropatia da anemia falciforme.<sup>4</sup>

## HEMATÚRIA MICROSCÓPICA ASSINTOMÁTICA

A hematúria microscópica intermitente e assintomática pode ter diversas causas: ITU, trauma, febre ou exercícios extenuantes. Dentre as causas glomerulares, destacam-se NlgA, SMD ou síndrome de *Alport* e várias formas de glomerulonefrite crônica, incluindo glomerulonefrite mesangial e membranosa e, mais recentemente identificadas, a glomerulopatia do C3 e a nefropatia associada ao fator H do complemento (reconhecidas como doença de depósitos densos).<sup>2</sup> As causas não glomerulares englobam, principalmente, hipercalcúria idiopática, seguida por urolitíase, CAKUT e síndrome do quebra-nozes. Além disso, a despeito da investigação, a causa pode permanecer indefinida em um percentual considerável de casos. Em revisão sistemática recente, que incluiu 857 crianças com hematúria microscópica isolada assintomática, a etiologia não pôde ser definida em 57,6% do casos<sup>6</sup>. Do total de pacientes com causas identificadas, 15,7% tinham síndrome de *Alport*/SMD, 10,4% tinham NlgA, 9,4% tinham hipercalcúria idiopática ou urolitíase e menos de 3% tinham outras causas.<sup>6</sup>

## HEMATÚRIA MICROSCÓPICA COM PROTEINÚRIA

Os casos de hematúria microscópica com proteinúria persistente são muito provavelmente de origem glomerular, apresentam mais frequentemente repercussões clínicas

---

e necessitam investigação e acompanhamento com o nefrologista, pois podem representar um fator de risco para a progressão da DRC.

## ABORDAGEM CLÍNICA DA CRIANÇA COM HEMATÚRIA

O diagnóstico de hematúria em uma criança, principalmente quando ocorre a visualização de urina avermelhada na fralda ou no vaso sanitário, é fonte de apreensão para a família e desconforto para a criança. Para estabelecer a etiologia desta entidade, é necessário ter atenção à história trazida pelos genitores e acompanhantes, proceder o exame físico minucioso, interpretar os achados do exame de urina e finalizar a avaliação com outros exames laboratoriais e de imagem.

### ANAMNESE

#### A) HISTÓRIA DA DOENÇA

A hematúria é um sinal de doenças diversas dos rins e das vias urinárias. Uma criança com hematúria associada a febre e a disuria tem uma doença diferente daquela com dor abdominal em cólica – e, também, de uma outra criança com edema e hipertensão. Claramente, são entidades diferentes e devem ser abordadas, investigadas e tratadas de formas distintas. Na medida em que as causas da hematúria variam – de simples cistite com pronta recuperação, até uma glomerulonefrite crescêntica, com rápido declínio da função renal, ou glomerulopatias crônicas oligossintomáticas, que podem evoluir para DRC – é essencial reconhecer rapidamente a doença subjacente e tratá-la adequadamente.

A anamnese deve enfatizar a data do aparecimento do sintoma (a data do diagnóstico, quando feito em um exame de rotina em paciente assintomático); o tipo de apresentação, se for macro ou microscópica, intermitente ou contínua, e, em sendo macroscópica, qual a coloração da urina (pode chegar a marrom, cor de chá, rosa ou vermelho vivo); qual o aspecto da urina, se esta apresenta espuma ou coágulos e em qual momento o sangramento é observado (hematúria no início da micção sugere doença uretral, durante toda a micção pode ser proveniente do ureter ou rins, no final da micção sugere doença da uretra ou bexiga). Além disso, é indispensável questionar se existem sintomas associados – como dor abdominal, lombar ou em flancos, disúria, polaciúria, febre, artralgia e, principalmente, edema periférico.

Especial atenção deve ser dada à ingestão de certas substâncias corantes que podem tingir a urina de rosa ou vermelho, sugerindo falsamente uma hematúria, conforme descrito anteriormente. Além disso, infecção das vias respiratórias ou piodermites, traumatismos, exercícios físicos vigorosos e antecedentes de hemoglobinopatias,

coagulopatias ou doenças sistêmicas, como anemia falciforme e Lúpus Eritematoso Sistêmico - LES, podem ser causa de hematúria. No inquérito familiar, deve-se perguntar sobre casos de urolitíase, surdez, hipertensão, DRC e outras doenças hereditárias.

O Quadro 2 mostra dados importantes da anamnese, sua correlação com entidades clínicas e o exame mais adequado para elucidação diagnóstica.

**Quadro 2.** Correlação entre anamnese, diagnóstico clínico e exame complementar

| Dados clínicos   | Diagnóstico provável   | Exame complementar                       |
|--|--|--|
| Urina avermelhada, acastanhada, cor de chá mate, marrom ou preta | Glomerulonefrites  | Dismorfismo eritrocitário, Biópsia renal |
| Urina vermelho vivo ou rósea, com coágulos                       | Doenças das vias urinárias   | USG de vias urinárias                    |
| História de traumatismos abdominais                              | Trauma renal   | TC de abdômen                            |
| Disuria, urgência, polaciúria                                    | ITU baixa (cistite)  | Urocultura                               |
| Dor lombar e febre   | ITU alta (pielonefrite)  | Urocultura                               |
| Dor lombar ou flancos com irradiação para a pelve                | Urolitíase   | USG de vias urinárias<br>TC de abdômen   |
| IVAS ou impetigo 2-3 semanas antes da HMT                        | Glomerulonefrite aguda pós-infecciosa                                    | ASLO, Complemento sérico                 |
| Relato de IVAS 2 a 3 dias antes da HMT                           | Cistite por adenovírus   | Diagnóstico clínico e evolutivo          |
|  | Nefropatia por IgA   | Biópsia renal                            |
| Rash, púrpura, artrite   | Vasculite por IgA, LES   | Biópsia cutânea ou renal                 |
| Massa abdominal palpável   | Tumor de <i>Wilms</i> , Trombose da veia renal, Doença renal policística | USG ou TC abdômen                        |

**USG:** Ultrassonografia de vias urinárias; **TC:** Tomografia computadorizada;

**ITU:** Infecção do trato urinário; **IVAS:** Infecção de vias aéreas superiores; **HMT:** Hematúria;

**LES:** Lúpus eritematoso sistêmico; **ASLO:** Anticorpo antiestrepolisina O.

## B) EXAME FÍSICO

Na avaliação clínica, são indispensáveis a aferição da pressão arterial e a investigação de edema, alterações cutâneas (como cicatrizes de piodermites, púrpuras e equimoses), exantemas e “*rushes*” cutâneos ou de sinais de vasculites e artrites. O exame do abdômen deve ser cuidadoso, à procura de massas ou rins palpáveis, enquanto o exame de genitália deve observar malformações ou lesões externas que possam ter causado algum sangramento.

## EXAME DE URINA

A análise da urina (denominada de exame de urina tipo 1, EAS ou sumário de urina), é imprescindível para a investigação. A observação de mais de cinco hemácias por campo de grande aumento (400x) no sedimento urinário é o padrão ouro para o diagnóstico de hematúria.<sup>7</sup>

A urina pode assumir as colorações amarela mais escura, rósea, avermelhada ou amarronzada a preta na ausência de hematúria verdadeira. Isto pode acontecer devido à hemoglobínúria, nas anemias hemolíticas, ou mioglobínúria por rabdomiólise, nas lesões musculares. A urina pode também ter coloração amarronzada a preta nas colestases, alcaptonúria e porfirias. Em neonatos, a cristalúria do ácido úrico pode causar urina rósea (síndrome da fralda rosa)<sup>8</sup>. Em todos esses casos, a avaliação do sedimento urinário não encontrará hemácias – como no exemplo clínico abaixo:

### Caso clínico 1

T.C.E., 2 anos, vítima de trauma (atropelamento). Admitido em UTI em estado grave. Observou-se oligúria e urina escura. Exames demonstraram função renal normal, e CPK: 13.500 Ui/L. No exame de urina: Cor vermelha, Prot neg, Hb +++, sedimento normal, ausência de hemácias.

O caso clínico acima ilustra uma criança vítima de trauma, cursando com rabdomiólise. Por este motivo, tinha urina avermelhada, mas o estudo microscópico do sedimento urinário, padrão ouro no diagnóstico, não encontrou hemácias. Isto acontece porque a mioglobina pode reagir positivamente como hemoglobina na fita.

## A) ANÁLISE BIOQUÍMICA

A análise bioquímica da urina, realizada por fita reagente (“Dipstick”), é tão sensível para detecção de hemoglobina quanto o exame do sedimento urinário. Ela detecta até 5 a 10 hemácias/ml de urina, que corresponde a 2 a 5 hemácias por campo de grande aumento no estudo microscópico do sedimento.<sup>9</sup> Algumas situações podem ter o teste falsamente positivo para hemoglobina, porém, o teste falso-negativo é raro, de modo que a ausência de hemoglobina na fita praticamente exclui hematúria.

Além da presença de hemoglobina, é importante observar se há positividade para estearase leucocitária e nitrito, sugerindo infecção urinária, ou, principalmente, se há presença de proteínas, pois isto pode ser sinal de doença glomerular (exceto em alguns casos de hematúria macroscópica intensa, pois os glóbulos vermelhos, ao serem lisados, liberam hemoglobina, que reage positivamente para proteína na fita).

## **B) SEDIMENTO URINÁRIO**

A presença de hemoglobina na fita reagente deve ser confirmada com o estudo do sedimento urinário, que é examinado no microscópio com grande aumento (x400), contando as hemácias em 20 campos e relatando a média. O diagnóstico de hematúria é feito com a presença de mais de 5 hemácias por campo microscópico ou, em alguns laboratórios, com a presença de 5 a 8 mil hemácias por ml de urina. Deve-se avaliar também a presença de células epiteliais, leucócitos e, principalmente, cilindros hemáticos, que são característicos de uma glomerulonefrite aguda. Veja os exemplos clínicos abaixo:

### **Caso clínico 2**

I.T.U., 3 anos, masculino, pardo, apresenta disúria há 4 dias. Refere polaciúria, dificuldade de iniciar o jato urinário, ardor à micção e hematúria no final da micção. Nega febre. Ao exame: Bom estado geral, ativo, afebril. Exame segmentar: Sem alterações, exceto leve dor à palpação região suprapúbica. Genitália: Masculina, sem alterações. Resultados de exames: Leucograma: 7.700 (48% segmentados, 40% linfócitos). Exame de urina: PH 5,0 Densidade 1023, Cor turva, Proteína negativa, Hb +++, nitrito positivo, estearase leucocitária +++. Sedimento: 15 hemácias e numerosos leucócitos por campo.

### **Caso clínico 3**

N.F.L., 9 anos, feminina, natural e procedente de Itapirucu – Bahia. Relato de ITU de repetição há 6 anos, uso de múltiplos antibióticos, porém sem investigação adequada. Evoluiu com urina avermelhada, dor abdominal, enurese noturna e urgi-incontinência urinária. Exames mostraram alteração da função renal (Ureia: 254mg/dl e creatinina: 9,8mg/dl). Exame urina: PH: 6,5 / D 1.030 / Proteínas + / Hb +++. Sedimento: Numerosas hemácias por campo. Uroculturas: negativas. USG: Grande cálculo em bexiga, e outro coraliforme em cálices renais à esquerda. Foi realizada sondagem vesical, com melhora progressiva da função renal; a diálise não foi necessária. Realizada cirurgia para retirada dos cálculos.

Os casos clínicos 2 e 3 ilustram, quanto à classificação, hematúria macroscópica, transitória, associada a outros sintomas clínicos, e de origem das vias urinárias (não glomerular). No caso 2, devido a uma infecção urinária (Cistite), que posteriormente foi confirmada, com a positividade da urocultura colhida por jato médio (*Proteus* sp. 150.000 colônias/ml); e, no caso 3, secundário a Urolitíase.

### C) DISMORFISMO ERITROCITÁRIO

O teste de dismorfismo eritrocitário é o estudo morfológico das hemácias no sedimento urinário com microscópio de contraste de fase. É considerado positivo se apresentar:<sup>10</sup>

- Dismorfismo em mais de 30% das hemácias
- 5% ou mais de acantócitos ou células G1 (100% especificidade)
- Mais de quatro populações de hemácias diferentes

Esta pesquisa é importante na diferenciação da hematúria entre causa glomerular e não glomerular, principalmente nos casos assintomáticos e não associados a outros sinais ou sintomas. Geralmente, na hematúria de origem glomerular, além de a urina assumir uma coloração mais avermelhada, marrom ou escura (cor de Coca-Cola), não são observados coágulos; no estudo da urina, pode haver proteinúria e/ou cilindros hemáticos, além da positividade para as hemácias dismórficas – que são glóbulos vermelhos com formas alteradas, como acantócitos (formato anelado semelhantes a “donuts” com protusões vesiculares, que dão o aspecto de “Mickey Mouse” à célula), estomatócitos (sulco central pálido) e equinócitos (espículas superficiais), entre outras.<sup>11,12</sup>

As alterações da membrana das hemácias e da sua morfologia têm como principais determinantes<sup>8,11</sup>: trauma mecânico da membrana celular, ao atravessar os hiatos existentes entre os capilares, com compressão e consequente deformação; danos na membrana celular, ao transitar pelos diversos segmentos do néfron, por exposição ao filtrado com diferentes concentrações iônicas e osmolaridades; liberação de mediadores químicos e de enzimas lisossomais, na vigência de processos inflamatórios glomerulares; e eritrofagocitoses pelas células tubulares renais. Veja o exemplo clínico abaixo:

#### Caso clínico 4

G.N.A., 6 anos, feminina. Criança teve piodermite em piodermite em membros inferiores - MMII há cerca de 15 dias, tratada com pomada de Neomicina. Há 2 dias vem apresentando edema generalizado progressivo e urina escura. Foi atendida na emergência e detectado PA: 120 x 100 mmHg, além de edema de face e MMII. Exames laboratoriais: Ureia 30 mg/dl, Creatinina:0,5 mg/dl; ASLO: 200 UI; C3: 50 mg/dl; C4: 25 mg/dl. Exame de urina: Proteína ++, Hb +++, numerosas hemácias e leucócitos. Frequentes cilindros hemáticos.

O caso clínico acima descreve muito provavelmente uma criança com hematúria de origem glomerular, pela presença de síndrome nefrítica (hematuria, HAS e edema), além de cilindros hemáticos no sedimento, ambas situações são patognomônicas de glomerulonefrites agudas. Devido a isto, a pesquisa de dismorfismo eritrocitário não foi realizada, pois não havia dúvidas da fonte da hematúria (glomerular). Trata-se de uma Glomerulonefrite aguda de causa pós-estreptocócica devido ao antecedente de piodermite e à presença de consumo de complemento sérico.

## EXAMES DE IMAGEM

### **A) ULTRASSONOGRAFIA RENAL E DAS VIAS URINÁRIAS OU TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**

Estes exames são necessários para avaliar o tamanho, a ecogenicidade do parênquima, a perfusão dos rins e a morfologia do trato urinário. Podem mostrar anomalias congênitas do rim ou do trato urinário, urolitíase, abscessos, tumores, malformações vasculares, hidronefrose e cistos renais.

### **B) DOPPLER DE VASOS RENAIIS OU ANGIOTOMOGRAFIA**

Importante para a investigação de malformações vasculares, como a síndrome do quebra-nozes, em que a veia renal esquerda é comprimida pela aorta e/ou artéria mesentérica superior, causando congestão renal e hematúria.<sup>13</sup>

### **C) CISTOSCOPIA**

Cistoscopia é raramente indicada para crianças com hematúria, pois neoplasia de vias urinárias é rara. Exceção feita para crianças que apresentam massa vesical na ultrassonografia, anomalias uretrais devido a trauma e bexiga neurogênica que realizaram ampliação vesical, pelo maior risco para o desenvolvimento de carcinoma.<sup>12</sup>

### **D) BIÓPSIA RENAL**

Biópsia renal não era indicada rotineiramente para crianças assintomáticas com hematúria microscópica isolada devido a possível benignidade dos casos, mas esta conduta vem sendo repensada. Estudos demonstraram associação de hematúria com DRC em longo prazo nestes casos. Estudo anatomopatológico geralmente é solicitado quando existe associação com proteinúria, hipertensão ou alteração da função renal e do complemento sérico. A biópsia renal pode ajudar a avaliar não apenas o tipo, mas também o grau de atividade da doença, e orientar o melhor tratamento indicado. Atualmente, a decisão de realizar biópsia renal está sendo reavaliada à luz de novos conhecimentos clínicos e genéticos, pois existem doenças em que o teste genético substituiu a biópsia renal no estabelecimento do diagnóstico.<sup>12</sup>

## OUTROS EXAMES

Além do exame de urina, considerar os seguintes exames para a investigação de um paciente com hematúria – a depender do contexto clínico:

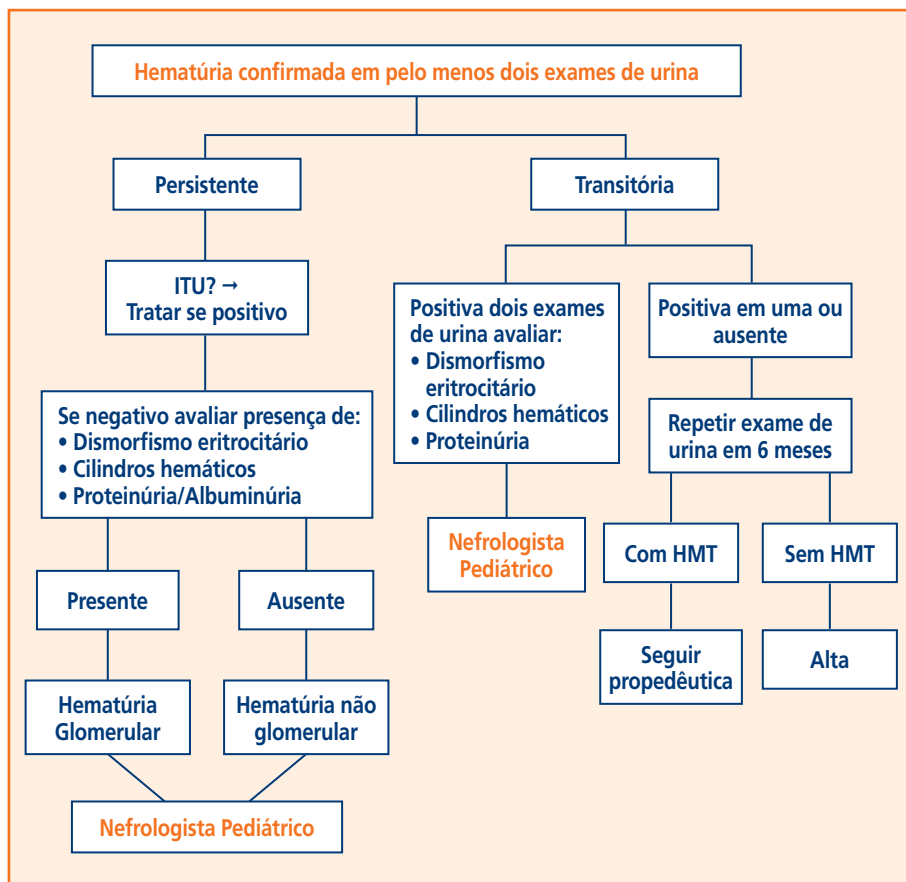
- Hemograma
- Ureia, creatinina, eletrólitos séricos
- Proteínas totais e albumina séricas
- Eletroforese de hemoglobina
- Coagulograma
- Dosagem de complemento (C3, C4, CH50) séricos
- Sorologias imunes como FAN, Anti-DNA etc.
- Urocultura
- Dosagem de cálcio e creatinina, na urina de 24h, ou em amostra isolada para cálculo da relação cálcio/creatinina
- Exame de urina de pais e irmãos

## AVALIAÇÃO DA HEMATÚRIA MICROSCÓPICA ASSINTOMÁTICA

A investigação das crianças com hematúria isolada, persistente e assintomática é desafiadora. A maioria pode nunca ter um diagnóstico final definido. Geralmente, é benigna e com bom prognóstico, sendo a maioria transitória e muitas vezes secundária a alguns fatores autolimitados, como atividade física, febre ou infecção concomitante. A hematúria microscópica às vezes se resolve após análise repetida de urina.<sup>14</sup>

As diretrizes da AAP não recomendavam a realização de triagem de rotina com exame de urina para crianças saudáveis e assintomáticas<sup>15</sup>, mas recomendavam em crianças que apresentam risco de DRC, como história prévia de lesão renal aguda ou nefrite aguda, anomalias congênitas do rim e do trato urinário, hipertensão arterial, doença sistêmica, prematuridade, comprometimento de crescimento intrauterino ou histórico familiar significativo de doença renal.<sup>14,16</sup> No entanto, exames de urina são frequentemente obtidos na prática pediátrica, devido a sintomas variados, de modo que a hematúria microscópica pode ser um achado incidental.

O desafio para o pediatra é distinguir entre crianças com formas potencialmente progressivas de doença renal, que demandam uma investigação aprofundada, das outras causas benignas, para não expor esta criança a estudos desnecessários. O paciente deverá ser acompanhado durante algum tempo, com avaliações clínicas e laboratoriais periódicas, vigiando a pressão arterial, a função renal e o exame de urina – principalmente quanto ao aparecimento de proteinúria (Figura 1).

**Figura 1.** Abordagem da hematúria microscópica ocasional.

**ITU:** Infecção do trato urinário. **HMT:** Hematúria.

Crianças com função renal e pressão arterial normais e sem albuminúria e hipercalcúria idiopática têm provavelmente um bom prognóstico. Porém, caso elas desenvolvam proteinúria, hipertensão ou alteração da função renal, demandam avaliação ou tratamento adicional. No caso de proteinúria, a pesquisa de dismorfismo eritrocitário é mandatória para orientar a investigação diagnóstica e os exames que serão solicitados no seguimento. Hematúria inexplicada persistente pode ser um sinal de doença genética, como as variantes em genes do colágeno tipo IV, que estão associadas ao aumento do risco de DRC e terminal. Estes pacientes devem ser encaminhados para realização de biópsia renal e testes genéticos.<sup>13</sup> Veja caso clínico abaixo:

### Caso clínico 5:

S.A.L.P., 8 anos, masculino. Criança encaminhada pelo pediatra ao consultório de nefropediatria por ter exame de urina de rotina persistentemente com presença de hematúria há 2 anos (último exame: Prot neg, Hb +++, numerosas hemácias. Leucócitos e cilindros ausentes). Nega alterações da cor ou aspecto da urina, edemas ou outros sintomas associados. Refere avô falecido, que tinha uma nefropatia não especificada. Ao exame, a criança estava normotensa, sem nenhuma alteração ao exame segmentar, sem edemas.

Trazia exames laboratoriais apresentando hematúria em vários exames de urina, mas outros normais quanto a função renal, eletrólitos, coagulograma, eletroforese de hemoglobina, urocultura, relação cálcio/creatinina urinária, estudo de imagem incluindo USG rins e *doppler* de vasos renais. Posteriormente, a pesquisa de dismorfismo eritrocitário foi positiva (havia 60% de hemácias dismórficas, sendo 10% de acantócitos). A investigação foi então focada nas causas glomerulares. Realizou complemento sérico e sorologias imunes – que foram normais. Foram solicitados exames de urina de familiares – o pai também tinha hematúria. Posteriormente, descobriu-se que um tio portador de comprometimento auditivo, desenvolveu DRC e havia iniciado hemodiálise.

Apesar de ter hematúria isolada, devido aos antecedentes familiares, foi realizada biópsia renal, que demonstrou, na microscopia eletrônica, alterações em membrana basal glomerular sugestivas de Síndrome de Alport. Posteriormente, o teste genético confirmou variantes no gene COL4A5.

Este caso clínico demonstra o desafio de investigação de uma criança com hematúria isolada, quando sintomas associados estão ausentes, mas não se tem uma pista para um rápido diagnóstico. Os exames são solicitados de forma gradual, baseados nas causas mais frequentes. A biópsia renal e o teste genético foram imprescindíveis para o diagnóstico final.

## CONDUTA NAS PRINCIPAIS CAUSAS DE HEMATÚRIA GLOMERULAR

Frente ao diagnóstico de hematúria glomerular, algumas glomerulopatias devem ser investigadas. Importante ressaltar que a hematúria na criança e no adolescente é, na maioria das vezes, autolimitada, geralmente benigna e evolui com bom prognóstico.<sup>17</sup> As principais causas de hematúria glomerular são: a

glomerulonefrite pós-infecciosa, a glomerulopatia por depósito de imunoglobulina A e a doença da membrana fina.

## GLOMERULONEFRITE DIFUSA AGUDA PÓS-INFECCIOSA

A glomerulonefrite difusa aguda (GNDA) pós-infecciosa é a causa mais comum de nefrite aguda, especialmente nos países em desenvolvimento, correspondendo a cerca de um quinto das hospitalizações por lesão renal aguda. O agente etiológico mais frequente é o estreptococo beta-hemolítico do grupo A.<sup>18</sup> No Brasil, a GNDA pós-estreptocócica (GNDAPE) é muito frequente e há grande quantidade de casos leves e subclínicos – o que torna sua real incidência difícil de ser estimada. A doença se manifesta isoladamente ou pode ocorrer em epidemias ocasionais, acontecendo em creches, escolas ou locais que são muito povoados. Vários outros agentes infecciosos (parasitas, bactérias estafilocócicas, bactérias gram-negativas, bactérias atípicas, vírus, fungos) podem causar este tipo de glomerulonefrite.<sup>18,19</sup> Aproximadamente 10% das crianças infectadas por cepas nefritogênicas dos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A vão desenvolver GNDAPE. Estas cepas estão relacionadas principalmente às infecções de orofaringe, vias aéreas superiores e amígdalas e são os tipos 12, 18 e 25. Aquelas relacionadas às infecções de pele são os tipos 2, 49 e 55.<sup>18,19</sup> Assim, entende-se o porquê é excepcional uma recidiva de GNDAPE.

Os eventos fisiopatológicos que desencadeiam a inflamação glomerular nesta glomerulonefrite ainda não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que há deposição de imunocomplexos nos tufo glomerulares, ativação da via alternativa de complemento, ativação de plasmina ou plasminogênio, consumo de complemento, liberação de substâncias pró-inflamatórias, com atração células inflamatórias, e proliferação de células mesangiais e endoteliais. Há então uma glomerulonefrite proliferativa e exsudativa difusa com proeminente proliferação endocapilar e numerosos neutrófilos. À imunofluorescência, encontram-se depósitos de C3 e IgG distribuídos em padrão granular difuso nas paredes capilares, no mesângio e difusamente nos glomérulos. Outros reagentes imunológicos (IgM, IgA, fibrina e outros componentes do complemento) também podem ser detectados. A resposta clínica é variável, depende de fatores do hospedeiro e do agente infeccioso e geralmente se correlaciona com os achados clínicos. À microscopia eletrônica, tem-se uma lesão característica: *HUMPS* que são depósitos eletrodensos subepiteliais em forma de cúpula ou corcovas. Esses depósitos, juntamente com os depósitos subendoteliais, são complexos imunes e correspondem aos depósitos de IgG e C3 encontrados na IF.<sup>19</sup>

A GNDAPE pode evoluir de forma grave, com congestão circulatória, edema agudo de pulmão, anasarca, hipertensão arterial, encefalopatia hipertensiva e graus

variados de injúria renal aguda. Ela pode ser considerada uma GNDA rapidamente progressiva e esta é uma classificação clínica que evolui como uma GNDA proliferativa exsudativa difusa, com formação de crescentes celulares intra- e extracapilares. Há aumento do volume dos glomérulos, da proliferação de células mesangiais e endoteliais e da formação de infiltrado inflamatório, com redução do espaço urinário; há aumento das alças capilares e formação de crescentes celulares. A abordagem nesses casos deve ser mais agressiva, pois, do contrário, há risco de perda da função renal, com necessidade permanente de terapia de substituição renal.<sup>19</sup>

## TRATAMENTO

Não existe tratamento específico e, na maioria das vezes, a recuperação é espontânea. Deve ser feita a abordagem adequada das complicações – e a avaliação deve ser rigorosa. Na abordagem clínica, recomenda-se peso diário, aferição rigorosa da pressão arterial, medida do volume urinário, limitação das atividades e repouso no leito nos casos de hipertensão arterial severa e insuficiência cardíaca congestiva. Deve ser feita restrição hídrica, de sal – dieta com menos de 1 g/dia, de potássio (se há hipercalemia) e temporário de proteínas (se há injúria renal aguda).<sup>18,19</sup> A antibioticoterapia deve ser considerada nos casos de GNDAPE. Sabe-se que a antibioticoterapia não modifica o curso da doença, entretanto, controla a infecção e diminui a produção antigênica, evitando a disseminação dos estreptococos nefritogênicos. Lembrar sempre de medicar os contatos familiares. A droga de escolha é penicilina benzatina, na seguinte dose: crianças até 20kg → 600.000 UI; crianças com mais de 20kg → 1.200.000 UI.<sup>18,19</sup>

A abordagem da hipertensão arterial deve ser cuidadosa. Dieta hipossódica, aliada à restrição hídrica, ao repouso no leito (casos graves) ou ao repouso relativo (casos mais leves), e o uso de diuréticos de alça – como furosemida oral ou venosa (1,0 mg/kg/dose - máximo 40 mg) – são os principais pilares. A hipotensão deve ser evitada. Para tratar a hipertensão arterial leve, recomendam-se apenas as condutas de suporte; raramente é necessário o uso de anti-hipertensivos. Para tratamento da hipertensão arterial estágio 2, recomenda-se nifedipina (0,1 a 5 mg/kg/dia em 2 a 3 tomadas). Pode-se também utilizar o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA – 0,3 a 5 mg/kg/dia em 2 a 3 tomadas) ou os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). Cuidado com a elevação dos níveis séricos de potássio durante o uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina - IECA e de de bloqueadores do receptor da angiotensina II - BRAs. Nos casos de hipertensão arterial grave, o paciente deve ser imediatamente hospitalizado e monitorado, pois pode evoluir rapidamente para emergência hipertensiva. Nos casos de encefalopatia hipertensiva, o paciente deve ser internado em UTI, pois se trata de uma emergência. Vários medicamentos podem ser usados – como o nitroprussiato de sódio (0,5 a 10µg/kg/min), a hidralazina, o diazóxido, o labetalol e o esmolol.<sup>18,19</sup>

Quando o paciente deve ser submetido à diálise? O paciente será conduzido ao tratamento dialítico quando há sobrecarga de fluidos, com risco de vida (edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva), cujo tratamento foi refratário à terapia clínica; nas hipercalemias graves (potássio sérico > 6,5 mEq / L), nas acidoses graves sem resposta à terapia clínica e nas uremias (ureia sérica > 200 mg/dL). O nefrologista pediátrico deve ser consultado nos casos que evoluem como supracitado.

## NEFROPATIA POR IMUNODEPÓSITO DE IMUNOGLOBULINA A (NIGA)

Esta é a glomerulonefrite primária mais comum em todo o mundo e a segunda mais comum em pacientes pediátricos no Brasil. Provavelmente, a suscetibilidade para desenvolver NIGA está relacionada a fatores genéticos. Ela acomete todas as idades. Sua fisiopatologia é complexa e está relacionada à glicosilação anormal da subclasse de imunoglobulina IgA1. A hematúria macroscópica recorrente é a apresentação clínica mais comum, geralmente desencadeada por uma infecção da mucosa respiratória ou gastrointestinal. Pequena porcentagem de pacientes pode desenvolver síndrome nefrótica ou glomerulonefrite rapidamente progressiva – as quais são formas mais graves e de pior prognóstico. O diagnóstico é confirmado por biópsia renal e o prognóstico é variável. Os fatores de progressão incluem proteinúria, hipertensão arterial, condição patológica grave e creatinina sérica elevada ao diagnóstico. Infelizmente, ainda não há tratamento específico para a doença.<sup>20-22</sup> Controlar a hipertensão arterial e a proteinúria com IECA e/ou BRA é benéfico para retardar a progressão da lesão renal. Embora ensaios clínicos não tenham sido conclusivos, o óleo de peixe e os ácidos graxos do tipo ômega-3 têm sido usados por suas propriedades anti-inflamatórias. O uso de glicocorticoides pode ser benéfico quando associado aos IECA e BRA – nos casos de proteinúria persistente, glomerulonefrite rapidamente progressiva ou doença histologicamente ativa. Quando há perda completa da função renal, o transplante é o tratamento de escolha. Entretanto, a deposição de IgA pode ocorrer no enxerto, com ou sem doença clinicamente significativa. A recorrência tem sido relatada como alta (60% dos casos).<sup>20-22</sup>

A vasculite por imunoglobulina A (VIgA), antigamente conhecida como púrpura de *Henoch-Schönlein*, é uma vasculite não trombocitopênica de pequenos vasos e é a forma mais comum de vasculite sistêmica infantil. Tem pico de incidência, entre 4 e 6 anos, e geralmente se apresenta com erupção purpúrica palpável, envolvimento renal, dor e sangramento gastrointestinal, artralgia e/ou artrite. Trata-se de uma vasculite com depósitos imunes predominantes de IgA, afetando pequenos vasos, envolvendo a pele, intestino e glomérulos e associada à artralgia ou à artrite.<sup>23,24</sup> Nos rins, há depósito imune predominante de IgA indistinguível do padrão encontrado na nefropatia por IgA primária (NIGA).

Os critérios diagnósticos incluem púrpura cutânea não trombocitopênica predominando em membros inferiores como principal sintoma e um de quatro cri-

---

térios adicionais: 1) dor abdominal, 2) artrite ou dor articular, 3) envolvimento renal (proteinúria  $>0,3$  g/24h ou relação proteína/creatinina urinária  $>30$  mg/mmol ou hematúria  $>5$  eritrócitos/campo de grande aumento) e 4) vasculite leucocitoclástica com depósitos predominantes de IgA ou biópsia renal com depósitos predominantes de IgA.<sup>23,24</sup>

Ela é considerada uma doença benigna em crianças (94% de recuperação total e espontânea em dois anos), entretanto, o prognóstico depende da extensão e da progressão do envolvimento renal. Muito provavelmente, o sistema de complemento está envolvido, além do sistema fibrinolítico e do sistema de coagulação. Atualmente, a hipótese de resposta imune anormal a vários antígenos (em indivíduos geneticamente suscetíveis) é aceitável. Sugere-se que o evento que dispara o desenvolvimento de lesões da vasculite ocorre devido à formação de anticorpos direcionados contra células endoteliais – que podem ser desencadeados por mimetismo entre micro-organismos e células endoteliais com produção relativa cruzada de IgA anticélulas endoteliais. Outros agentes não infecciosos (medicamentos, vacinas e malignidades) foram relatados como agentes desencadeantes.<sup>23,24</sup>

O tratamento da NlgA e da VlgA deve ser conduzido conjuntamente com o nefrologista pediátrico. O uso de glicocorticoides em crianças com IgAN deve ser cauteloso (as evidências são escassas), deixando espaço para uma abordagem personalizada e considerando o nível de proteinúria e a classificação histológica (MEST-C score). Estas são orientações das últimas diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2021:

- crianças com IgAN e proteinúria  $> 1$  g/dia ou razão proteína-creatinina na urina (UPCR)  $> 1$  g/g (100 mg/mmol) ou hiper celularidade mesangial → a maioria dos nefrologistas pediátricos inicia o tratamento com glicocorticoides junto com o bloqueio do sistema renina-angiotensina (RASB) a partir do momento do diagnóstico.<sup>25</sup>

Deve ser ressaltado que existem outros tratamentos com evidências e que incluem: micofenolato mofetil, inibidores de calcineurina, tacrolimus e ciclofosfamida. Entretanto, o mais importante é individualizar esse tratamento,

Em relação ao tratamento da VlgA, também não existe um consenso para crianças e adolescentes. Entretanto, orienta-se seguir as recomendações da *International Pediatric Nephrology Association* (2025)<sup>21</sup> e do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group* (2021) – KDIGO 2021.<sup>25</sup>

Vale ainda ressaltar que a proteinúria é um biomarcador para a gravidade da doença renal no tratamento em IgAN. Terapias ideais para crianças com IgAN e VlgA precisam combinar eficácia e tolerabilidade ou devem ser modificadoras da doença, eliminando assim a necessidade de tratamento prolongado.

## CONDUTA NAS PRINCIPAIS CAUSAS DE HEMATÚRIA NÃO GLOMERULAR

Até recentemente, o diagnóstico de hematúria estava relacionado a infecções urinárias, anormalidades anatômicas, desordens túbulo-intersticiais e glomerulares e tumores renais. No entanto, a maioria das hematúrias não é glomerular, sendo que as causas mais comuns são as alterações metabólicas renais com ou sem urolitíase. Assim sendo, o pediatra deve sempre pensar na possibilidade de urolitíase ou hiperexcreção urinária de cálcio e de ácido úrico.

### UROLITÍASE

A urolitíase é um processo multifatorial que culmina na cristalização de elementos e na formação de cálculos urinários. Os cálculos mais comuns são de oxalato de cálcio, fosfato de cálcio, ácido úrico, estruvita (fosfato hidratado de amônio e magnésio) e cistina. Acomete todas as idades, é recorrente e sua morbidade está relacionada às suas manifestações clínicas e intervenções cirúrgicas, às alterações morfofuncionais resultantes de possíveis obstruções do aparelho urinário e ao comprometimento da função renal. Sua formação é favorecida pela supersaturação de elementos formadores de cálculos, estímulos químicos ou alteração anatômica (variações de pH, obstruções anatômicas), e quantidade insuficiente de inibidores da cristalização urinária (citrato, magnésio, potássio).

Sua incidência e sua prevalência em pediatria têm aumentado e isto tem sido atribuído a fatores ambientais, mudanças no estilo de vida, hábitos nutricionais e obesidade – além da herança genética e do aumento do diagnóstico em exames de imagem por outro motivo. Está frequentemente associada a anormalidades metabólicas, identificadas em 30% a 84% dos casos. A hiper calciúria idiopática é alteração mais prevalente, seguida pela hipocitratúria idiopática e, menos frequentemente, por hiperuricosúria, hiperossalúria absorviva, hiperfosfatúria, cistinúria e hipomagnesiúria. Outras causas menos comuns são as tubulopatias (acidose tubular renal, síndrome de *Bartter*), as malformações e a infecção do trato urinário, os medicamentos (antimicrobianos, suplementação de cálcio e vitamina D, topiramato, acetazolamida, atazanavir, inibidores de protease, sulfadiazina, ceftriaxona, preparações contendo efedrina, topiramato, acetazolamida); e os fatores genéticos/familiares e ambientais.

A urolitíase pediátrica pode ser sintomática, aguda, com um cálculo descendo no ureter. Também pode ter seu diagnóstico como achado casual por exames de imagem. A cólica nefrética clássica é rara; sua principal apresentação clínica é hematúria macro ou microscópica e dor abdominal incomum.

---

## ABORDAGEM AGUDA DO PACIENTE PEDIÁTRICO

Os principais objetivos na abordagem do paciente pediátrico agudo são: controle da dor, facilitação da descida do cálculo no ureter e sua remoção quando necessário. A periodicidade dos exames clínico e laboratorial depende da gravidade do paciente e inclui: hemograma, função renal, eletrólitos séricos, hemocultura, urina rotina com análise de sedimento urinário, gram de gota de urina não centrifugada, urocultura com antibiograma. A ultrassonografia das vias urinárias deverá ser realizada a cada sete dias, para acompanhamento da descida do cálculo (até sua eliminação) e para detecção precoce de hidronefrose. Geralmente, apenas a ultrassonografia do trato urinário é suficiente para o diagnóstico. Sabe-se que a tomografia computadorizada é o padrão-ouro para o diagnóstico de urolitíase; entretanto, esse exame está indicado apenas em casos específicos devido à alta irradiação. O paciente pediátrico deve ser hospitalizado quando há infecção urinária, obstrução, rim único, dor persistente ao tratamento e achados clínicos – como desidratação, náusea e vômito.

A maioria dos cálculos urinários pediátricos (60% a 70%) será eliminada espontaneamente. A conduta cirúrgica está relacionada à localização do cálculo e às suas repercussões sobre os rins. O período de espera para a migração do cálculo sem danos para o parênquima renal é de duas semanas, com período máximo de seis semanas. Se o cálculo não progride, o paciente deve ser encaminhado ao urologista, para avaliação quanto à terapia expulsiva ou à intervenção cirúrgica. A terapia expulsiva consiste na administração de bloqueadores alfa-adrenérgicos, esteroides e bloqueadores dos canais de cálcio, que facilitam a descida dos cálculos. Está indicada para aqueles maiores de 5 anos de idade, que tenham cálculos ureterais ou vesicais sintomáticos < de 10mm. Deve-se aguardar seu efeito em até duas semanas.

A intervenção cirúrgica urológica será considerada principalmente nas seguintes situações: dor intratável, urosepse, obstrução urinária completa, obstrução parcial em rim único, cálculos maiores que 5 mm, cálculos coraliformes, cálculos em ureter proximal > 5mm, aqueles que não foram eliminados em seis semanas, cálculos em ureter distal > 7mm e presença de lesão renal aguda. A decisão é feita junto com o urologista e as opções terapêuticas disponíveis incluem: litotripsia extracorpórea (LECO), litotripsia endoscópica com ultrassonografia, pielolitotomia aberta e nefrolitotomia percutânea. A litotripsia é o tratamento de escolha na maioria dos casos.

## ESTUDO METABÓLICO E DIAGNÓSTICO METABÓLICO

Todos os pacientes pediátricos são considerados metabolicamente ativos e devem ser investigados. Este estudo metabólico deve ser realizado pelo menos 30 dias após resolução da fase aguda (Quadro 3).

**Quadro 3.** Estudo metabólico.

1. Duas coletas de urinas de 24 horas para determinação do: volume, cálcio, citrato, fosfato, oxalato, magnésio, creatinina, cistina qualitativa, sódio e potássio.
2. Duas amostras de urina de segunda micção matinal colhida com jejum para obtenção dos valores das relações: cálcio/creatinina, ácido úrico/creatinina, citrato/creatinina e pH urinário.
3. Sedimentoscopia urinária, gram de gota e urocultura.
4. Uma amostra de sangue para: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, bicarbonato, ácido úrico, magnésio, sódio, cloro, potássio, ureia, creatinina e hemograma.
5. Ultrassonografia de vias urinárias.
6. Radiografia simples de abdome.
7. Tomografia Computadorizada (TC) helicoidal.
8. Análise do cálculo renal.

Nos pacientes assintomáticos, não é necessário o repouso metabólico. Deve ser realizado com dieta, hidratação e atividade física habituais, sem uso de medicamentos. Importante lembrar que o estudo metabólico completo deve ser realizado em todos os pacientes pediátricos com dois anos ou menos. Para os pacientes com mais de dois anos, que não tenham história familiar rica e não são formadores frequentes de cálculos, pode ser feito o estudo metabólico simplificado (Quadro 4).

**Quadro 4.** Estudo metabólico simplificado.

1. Duas coletas de urinas de 24 horas para dosagem de: volume, cálcio, citrato, fosfato, magnésio, creatinina, sódio e potássio.
2. Duas amostras de urina de segunda micção matinal colhida com jejum para obtenção dos valores das relações: cálcio/creatinina, ácido úrico/creatinina, citrato/creatinina e pH urinário.
3. Sedimentoscopia urinária, gram de gota e urocultura.
4. Uma amostra de sangue para: cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, bicarbonato, ácido úrico, magnésio, sódio, cloro, potássio, ureia, creatinina e hemograma.
5. Ultrassonografia de vias urinárias.

O diagnóstico metabólico é importante para o planejamento do tratamento – que é não farmacológico e farmacológico. Os diagnósticos metabólicos podem ser encontrados nas Tabelas 1 e 2, nas quais estão descritos os valores normais para a excreção urinária de várias substâncias. Pequena porcentagem dos pacientes pediátricos formadores de cálculos urinários não apresenta anormalidades metabólicas.<sup>26-28</sup>

**Tabela 1.** Valores de normalidade para cálcio.

| Urina 24h                        | ≤ 4,0 mg/kg |         | ≤ 0,10 mmol/kg |           |
|----------------------------------|-------------|---------|----------------|-----------|
| Amostra única corrigida/RFG      | < 0,10      |         |                |           |
| Amostra única: cálcio/creatinina | Idade       | (mg/mg) | Idade          | mmol/mmol |
|                                  | 0-6 meses   | < 0,80  | 0-6 meses      | < 2,24    |
|                                  | 6-12 meses  | < 0,60  | 6-12 meses     | < 1,68    |
|                                  | 1-2 anos    | < 0,40  | 1-2 anos       | < 1,12    |
|                                  | 2-18 anos   | < 0,21  | 2-18 anos      | < 0,56    |

**Tabela 2.** Valores de normalidade para outros elementos.

|             | Urina 24h  | Amostra única relacionada à creatina    | Amostra única corrigida pelo RFG |
|-------------|--|---|----------------------------------|
| Creatinina  | 2 a 3 anos: 6 a 22mg/kg<br>> 3 anos: 12 a 30mg/kg                  |   |                                  |
| → Citrato   | ≥ 400 mg/g creatinina  | ≥ 0,28<br>(mmol/L/mmol/L)               | > 0,18<br>(mg/L/mg/L)            |
| → Na/K      | ≤ 3,5  | ≤ 3,5                                   |                                  |
| → Volume    | ≥ 1,0 ml/kg/h  |   |                                  |
| Ácido úrico | < 815 mg/1,73m <sup>2</sup> SC                                     | < 0,65                                  | < 0,56 mg<br>< 0,03 mmol         |
| Cistina     | < 60 mg/1,73 m <sup>2</sup> SC                                     | < 0,02 (mg/mg)<br>< 0,01 (mmol/mmol)    |                                  |
| Magnésio    | > 88 mg/1,73 m <sup>2</sup> SC                                     |   |                                  |
| Fosfato     | < 600mg  | <b>Ideal: TP/RFG de 2,8 a 4,4 mg/dL</b> |                                  |
| Oxalato     | < 50 mg/1,73m <sup>2</sup> SC<br>< 0,49 mmol/1,73m <sup>2</sup> SC | <b>Idade</b>                            | <b>(mg/mg)</b>                   |
|             |  | 0-6 m                                   | < 0,30                           |
|             |  | 7 m - 4a                                | < 0,15                           |
|             |  | > 4a                                    | < 0,10                           |

**TP/RFG:** Reabsorção tubular de fosfato pelo ritmo de filtração glomerular. **Pp:** fosfato plasmático. **Pu:** fosfato urinário. **Crp:** creatinina plasmática. **Cr<sub>u</sub>:** creatinina urinária. **RFG:** Ritmo de filtração glomerular. **SC:** superfície corpórea.

Fórmula para este cálculo: excreção de uma substância, corrigida pela taxa de filtração glomerular, em amostra isolada de urina: **Pp = Pu x Cr<sub>p</sub> / Cr<sub>u</sub>**

**Us** = concentração da substância na urina em mg/dl. **Scr** = concentração de creatinina sérica em mg/dl.

**Ucr** = concentração de creatinina na urina em mg/dl.

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

O tratamento não farmacológico consiste em hidratação, nutrição adequada e atividade física. Metade da ingestão líquida deve ser água; a outra metade pode ser escolhida pelo paciente. O ideal é um fluxo urinário mínimo de 1,0 ml/kg/h (ideal de 2 a 3 ml/kg/h) para reduzir a concentração urinária. Orienta-se: 750 ml/dia para o lactente, 1.000 ml/dia para o pré-escolar, 1.500 ml/dia para o escolar e 2.000 ml/dia para pré-adolescente e adolescente.

Restrições dietéticas excessivas não são indicadas, pois dificultam a adesão ao tratamento ou levam a deficiências nutricionais. Recomenda-se dieta normal para sódio, potássio, cálcio, proteínas e calorias – de acordo com a RDA. O consumo aumentado de sódio associa-se ao aumento da excreção urinária de sódio e, conseqüentemente, à hipercalciúria – causa metabólica mais comum de urolitíase. O potássio é considerado protetor contra a formação de cálculos urinários e é encontrado em vegetais, frutas e laticínios. Monitorização adequada destes elementos é avaliada pela determinação da relação Na/K na urina, que deve ser inferior a 3,5. A quantidade de cálcio na dieta é muito importante; paradoxalmente, há risco maior de formar cálculos entre aqueles que ingerem menos cálcio. Sabe-se que dietas ricas em vegetais e frutas desempenham um papel na prevenção de urolitíase, devido atividade diurética, antiespasmódica e antioxidante, com efeito inibitório na cristalização, na nucleação e na agregação de cristais. O magnésio é também considerado um importante protetor urinário, sendo encontrado em grande proporção nas frutas. Recomenda-se que o nutricionista seja envolvido na condução da urolitíase pediátrica. Sabe-se que a incidência de cálculos urinários é diretamente proporcional à inatividade física. Assim sendo, crianças e adolescentes devem fazer exercícios físicos regulares.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico sempre estará associado ao não farmacológico e é direcionado para a alteração metabólica que foi encontrada.

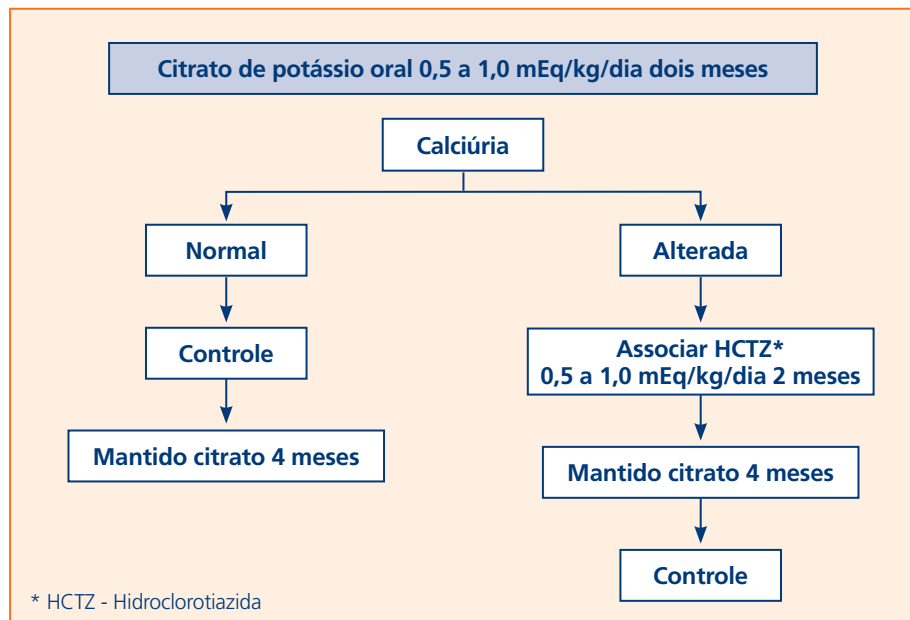
### HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

Pacientes com hipercalciúria apresentam a homeostase do cálcio desregulada, secundária à redução da absorção intestinal de cálcio, ao aumento da reabsorção óssea, à redução da reabsorção renal de cálcio e às alterações genéticas ou ambientais. A terapia de primeira linha consiste em citrato de potássio (0,5 a 1,0 mEq/kg/dia), pois ele é um importante inibidor da cristalização urinária (Figura 2).

O citrato de potássio forma complexos com o cálcio, limita a supersaturação de cálcio, previne a nucleação de oxalato e fosfato de cálcio e previne a aglomeração e o crescimento de cristais. Também previne a adesão do oxalato de cálcio às células

epiteliais, reduzindo a expressão de osteopontina, aumentando sua solubilidade e reduzindo sua concentração livre na urina. Diuréticos tiazídicos são a segunda linha de tratamento, associados ao citrato de potássio. Estão recomendados quando há redução na densidade mineral e óssea e história de fraturas.<sup>26-28</sup>

**Figura 2.** Tratamento da hipercalcúria idiopática com citrato de potássio.



## HIPERURICOSÚRIA IDIOPÁTICA

Alcalinização urinária é o pilar do tratamento. Citrato de potássio (0,5-1,0 mEq/kg/dia) pode ser utilizado. O pH da urina deve ficar entre 6,0 e 6,5. Restrição dietética de purina é indicada (feijão, ervilha, frutos do mar, peixes pequenos, também sardinha, fígado e coração de galinha). Inibidores da xantina oxidase (alopurinol – 50mg/dia para crianças < 10 anos e 100 mg para aquelas mais velhas). Ainda não há evidências para o febuxostate – um inibidor não purínico da xantina oxidase.<sup>26-28</sup>

## CISTINÚRIA

Cistinúria é uma doença rara, hereditária, autossômica e recessiva caracterizada por inabilidade no manuseio e no transporte renal e gastrointestinal dos aminoácidos.

cidos dibásicos (cistina, lisina, arginina, ornitina). A excreção diária maior do que 250 mg exige permanente diluição e alcalinização da urina. Utiliza-se citrato de potássio 1,0-3,0 mEq/Kg/dia (pH alvo 7,0-7,5). Há correlação entre o volume de urina e a concentração de cistina: para excretar 750 mg de cistina, são necessários três litros de urina. A ingestão de líquidos deve ser bem distribuída ao longo do dia e da noite, sendo constante. A restrição de sódio e proteínas é indicada. Nos casos de recorrência, utiliza-se D-penicilamina e tiopronina (alfa-mercaptopropionilglicina-alfa-MPG).<sup>26-28</sup>

Hiperfosfatúria e hipomagnesiúria podem ser controladas com dieta pobre em fosfato e rica em frutas e vegetais, respectivamente.

Em síntese, a urolitíase pediátrica primária é mais frequente em crianças e adolescentes e geralmente está associada a uma alteração metabólica. Medidas de suporte incluem aumento da ingestão hídrica e modificações dietéticas. A terapêutica de acordo com o diagnóstico metabólico encontrado permite a prevenção da formação recorrente de cálculos, reduzindo a morbidade e prevenindo a progressão para DRC.

## REFERÊNCIAS

01. Park E, Kim SW, Kim SJ, Baek M, Ahn YH, Cho MH, Lee HK, Han KH, Kim YL, Choi M, Kang HG, Suh JS, Yang EM. Hematuria Guideline Development Group. Hematuria in children: causes and evaluation. *Child Kidney Dis.* 2024;28(2):66-73. doi: 10.3339/ckd.24.010.
02. Yap Hui-Kim, Shenoy M. Approach to the Child with Hematuria and/or Proteinuria. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R, editors. *Pediatric Nephrology*. 8th ed. Springer Nature Switzerland AG; 2022. p.236-252.
03. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011 Aug;306(7):729-36. doi: 10.1001/jama.2011.1184.
04. Bignall ONR 2nd, Dixon BP. Management of Hematuria in Children. *Curr Treat Options Pediatr.* 2018 Sep;4(3):333-349. doi: 10.1007/s40746-018-0134-z.
05. Kashtan CE, Gross O. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020. *Pediatr Nephrol.* 2021 May;36(4):711-9. doi:10.1007/s00467-020-04819-z.

- 
06. Clark M, Aronoff S, Del Vecchio M. Etiologies of asymptomatic microscopic hematuria in children: systematic review of 1.092 subjects. *Diagnosis (Berl)*. 2015;2(3):211-6. doi: 10.1515/dx-2015-0025.
  07. Fitzwater DS, Wyatt RJ. Hematuria. *Pediatr Rev*. 1994 Mar;15(3):102-8; quiz 109. doi: 10.1542/pir.15-3-102.
  08. Vedula R, Iyengar AA. Approach to diagnosis and management of hematuria. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug;87(8):618-624. doi: 10.1007/s12098-020-03184-4.
  09. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jan;14(1):65-72. doi: 10.1007/s004670050017.
  10. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int*. 1991 Jul;40(1):115-120. doi:10.1038/ki.1991.188.
  11. Saha MK, Massicotte-Azarniouch D, Reynolds ML, Mottl AK, Falk RJ, Jennette JC, Derebail VK. Glomerular hematuria and the utility of urine microscopy: a review. *Am J Kidney Dis*. 2022 Sep;80(3):383-392. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.022.
  12. Horváth O, Szabó AJ, Reusz GS. How to define and assess the clinically significant causes of hematuria in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2023 Aug;38(8):2549-2562. doi: 10.1007/s00467-022-05746-4. Epub 2022 Oct 19. Erratum in: *Pediatr Nephrol*. 2023 Aug;38(8):2901. doi:10.1007/s00467-023-05978-y.
  13. Kallash M, Rheault MN. Approach to Persistent Microscopic Hematuria in Children. *Kidney360*. 2020 Jul;1(9):1014-1020. doi: 10.34067/KID.0003222020.
  14. Phillips, M., Cara-Fuentes, G., Najjar, M. et al. Evaluation and Management of Hematuria in Children. *Curr Treat Options Pediatr*. 2024;10:237-246. doi:10.1007/s40746-024-00302-8.
  15. American Academy of Pediatrics Section on Nephrology and the American Society of Pediatric Nephrology: Choosing wisely: five things physicians and patients should question, 2018. Acesso em: 25 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-pediatrics-section-on-nephrology-and-theamerican-society-of-pediatric-nephrology/>
  16. Committee on Practice Ambulatory Medicine: Bright Futures Steering Committee. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1376-84. doi:10.1542/peds.2007-1781.
  17. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the child with hematuria. *Pediatr Clin North Am* 2019 Feb;66(1):15-30. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.008.

18. Sims Sanyahumbi A, Colquhoun S, Wyber R, et al. Global disease burden of group A streptococcus. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Acesso em: 27 de fevereiro de 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333415/>
19. Eison TM, Ault BH, Jones DP, Chesney RW, Wyatt RJ. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol.* 2011 Feb; 26(2):165-80. doi:10.1007/s00467-010-1554-6.
20. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, Barratt J, Bonilla-Felix M, Haffner D, Gibson K, Haas M, Abdel-Hafez MA, Adragna M, Brogan P, Kim S, Liu I, Liu ZH, Mantan M, Shima Y, Shimuzu M, Shen Q, Trimarchi H, Hahn D, Hodson E, Pfister K, Alladin A, Boyer O, Nakanishi K, et al.; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2025 Feb;40(2):533-569. doi:10.1007/s00467-024-06502-6.
21. Vivarelli, M., Samuel, S., Coppo, R. et al. Management of IgA nephropathy in children: we need more evidence. *Pediatr Nephrol.* 2025. doi: 10.1007/s00467-025-06720-6.
22. Penido MGM, Palma LMP. IgA vasculitis in children. *Braz J Nephrol.* 2022;44(1). doi:10.1590/2175-8239-JBN-2022-E002.
23. Williams CEC, Toner A, Wright RD, Oni L. A systematic review of urine biomarkers in children with IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:3033-44. doi:10.1007/s00467-021-05107-7.
24. Peruzzi L, Coppo R. IgA vasculitis nephritis in children and adults: one or different entities? *Pediatr Nephrol.* 2021;36:2615-25. doi:10.1007/s00467-020-04818-7.
25. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
26. Penido MGM, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's hospital. *J Urol.* 2013;189:1493-7. doi:10.1016/j.juro.2012.12.092.
27. Penido MGM, Tavares MS. Pediatric primary urolithiasis: symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol.* 2015;4:444-54. doi:10.5527/wjn.v4.i4.444.
28. Amancio L, Fedrizzi M, Bresolin NL, Penido MG. Pediatric urolithiasis: experience at a tertiary care pediatric hospital. *J Bras Nefrol.* 2016 Mar;38(1):90-8. doi:10.5935/0101-2800.20160014.

---

## Questionário Pós-teste

Agora que você já estudou, responda com o que sabe.

Não volte ao pré-teste e nem utilize o texto antes de terminar a realização do pós-teste.

Após terminar o pós-teste compare-o com o pré-teste e, se necessário, solucione as dúvidas utilizando o texto.

**Assinale, nas afirmativas abaixo, se as mesmas são verdadeiras (V) ou falsas (F):**

01. A presença de hematúria isolada, por si só, representa um mau prognóstico nas doenças renais.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
02. A hematúria macro ou microscópica é uma causa frequente de anemia na infância.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
03. Na infância, a origem mais comum da hematúria com proteinúria e cilindros hemáticos é a glomerulonefrite.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
04. A associação de hematúria e albuminúria > 30mg/g é altamente sugestiva de hematúria de origem não glomerular.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
05. Em crianças, as principais causas de hematúria macroscópica são: infecções do trato urinário (ITU), urolitíase, hipercalciúria idiopática e glomerulonefrites.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
06. A avaliação da proteinúria nas crianças com hematúria é de grande importância, tanto para a orientação diagnóstica como prognóstica.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
  
07. As doenças reumatológicas e autoimunes são causas comuns de hematúria microscópica assintomática.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]

08. Os pacientes que apresentam hematúria microscópica assintomática persistente, e sem etiologia definida, devem ser avaliados pelo menos semestralmente quanto ao aparecimento de hipertensão ou proteinúria.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
09. A primeira medida diante de um paciente com queixa de urina avermelhada deverá ser a confirmação da hematúria, pela realização de um exame microscópico de urina em local confiável.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
10. As crianças menores de dois anos, com relação proteína/creatinina na urina superior a 0,5, e as crianças maiores de dois anos, com relação proteinúria/creatinúria superior a 0,2, estão apresentando perda proteica anormal.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
11. Criança com hematúria macroscópica e massa abdominal palpável em loja renal à esquerda deve ser investigada quanto a um tumor de *Wilms*, a trombose da veia renal ou a doença renal policística.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
12. O diagnóstico de hematúria é confirmado com a positividade de hemoglobina na bioquímica no exame de urina.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
13. A ultrassonografia ou a tomografia computadorizada dos rins e vias urinárias na investigação de imagem de um caso com hematúria são importantes para detectar, por exemplo, anomalias congênitas do rim ou do trato urinário, litíase, abscessos, tumores, malformações vasculares, hidronefrose e cistos renais.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
14. *Doppler* de vasos renais ou angiotomografia são estudos de imagem importantes para a investigação de malformações vasculares, como a síndrome do quebranozes (*Nut-cracker*), em que a veia renal esquerda é comprimida pela aorta e/ou artéria mesentérica superior, causando congestão renal e hematúria.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]
15. Cistoscopia é frequentemente indicada para crianças com hematúria para investigação de neoplasia de bexiga.  
Verdadeira [ ]                      Falsa [ ]                      Não sei [ ]



**SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA**

Filiada à Associação Médica Brasileira  
Rua Santa Clara, 292 - CEP 22041-010 - Rio de Janeiro - RJ  
Telefone: (21) 2548-1999

