

# BMJ Best Practice

## Acidose tubular renal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>10</b>
Prevenção primária	10
Rastreamento	10
<b>Diagnóstico</b>	<b>11</b>
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	22
Exames diagnóstico	24
Diagnóstico diferencial	28
Critérios de diagnóstico	29
<b>Tratamento</b>	<b>30</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	30
Visão geral do tratamento	32
Opções de tratamento	34
<b>Acompanhamento</b>	<b>40</b>
Recomendações	40
Complicações	40
Prognóstico	42
<b>Referências</b>	<b>44</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>53</b>

## Resumo

- ◇ Pacientes com acidose tubular renal (ATR) costumam ser assintomáticos, mas podem apresentar queixas de fraqueza muscular relacionada à hipocalemia associada.
- ◇ Os pacientes com acidemia grave podem apresentar hiperventilação ou respiração de Kussmaul decorrente de compensação respiratória.
- ◇ Os pacientes com ATR têm pH arterial e bicarbonato sérico baixos com hipercloremia e anion gap sérico normal.
- ◇ O pH urinário excede 5.5 na ATR distal clássica, mas é inferior a 5.0 em pacientes com ATR proximal não tratada e também é baixo em ATR distal hipercalêmica.
- ◇ A terapia com álcalis é a base do tratamento.
- ◇ Uma suplementação de potássio pode ser necessária para hipocalemia, e dietas com baixo teor de potássio são usadas na presença de hipercalemia.
- ◇ Quando a ATR distal hipercalêmica é causada pela deficiência de mineralocorticoides, a fludrocortisona pode ser administrada, a menos que seja contraindicada devido à presença de sobrecarga hídrica ou hipertensão descontrolada.
- ◇ A ATR proximal ocorre mais frequentemente na síndrome de Fanconi, que é caracterizada por disfunção generalizada do túbulo proximal, com a resultante perda urinária de bicarbonato, cálcio, fosfato, urato, aminoácidos, glicose e outros ácidos e bases orgânicos.
- ◇ Em crianças, a síndrome de Fanconi resulta em retardo de crescimento, raquitismo renal e acidose metabólica grave. Casos em adultos exibem perdas urinárias similares, mas o impacto clínico restringe-se em grande parte à acidose metabólica.
- ◇ A síndrome de Fanconi caracteriza-se pela presença na urina de todos os aminoácidos. Aminoacidúria específica (como observada na cistinúria isolada), perda de glicose na glicosúria isolada e fosfatúria isolada não constituem a síndrome de Fanconi.

## Definição

O termo acidose tubular renal (ATR) descreve quaisquer dos inúmeros distúrbios nos quais a excreção do ácido fixado (ATR distal) ou a reabsorção do bicarbonato filtrado (ATR proximal) apresenta comprometimento desproporcional a qualquer comprometimento existente da taxa de filtração glomerular.[1] A retenção de ácidos ou a perda de bicarbonato resulta no desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica marcada por hipobicarbonatemia e pH do sangue arterial baixo. Na ausência de outros distúrbios do equilíbrio ácido-básico, o anion gap sérico é normal. Pode haver hipocalcemia ou hipercalcemia, dependendo da natureza do defeito na acidificação.

A síndrome de Fanconi é caracterizada por uma disfunção generalizada do túbulo proximal renal que resulta na perda urinária de substâncias normalmente reabsorvidas pelo rim nesse local. Os substratos perdidos incluem bicarbonato, glicose, aminoácidos, fosfato, proteínas pequenas, peptídeos e ácidos e bases orgânicos. Geralmente, perda de sal, depleção de volume e perda de potássio se desenvolvem como efeitos secundários. A base fisiopatológica dessas anormalidades depende da causa específica da síndrome de Fanconi.

## Epidemiologia

A literatura médica é reticente quanto à epidemiologia da acidose tubular renal (ATR). Todas as formas de ATR são incomuns, mas a doença é sub-relatada e formas incompletas nem sempre são reconhecidas, o que limita a precisão quanto à incidência e prevalência. Os distúrbios hereditários são muito mais raros que as formas adquiridas.[5] [6] Por exemplo, a cistinose é observada em 1 a 2:100,000 crianças, e a galactosemia em 1:60,000 nascimentos de caucasianos. A maioria dos pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular [TFG] <15 mL/min) pode ser considerada como portadora de acidose tubular renal porque os rins danificados geram e excretam uma quantidade inadequada de amônio para manter o equilíbrio ácido-básico, mas esses pacientes nem sempre são considerados quando se discute a ATR. Nos EUA, a forma mais comum de ATR é provavelmente a ATR distal hipercalêmica na obstrução do trato urinário, mas a ATR distal hipercalêmica secundária à deficiência de aldosterona no diabetes pode ser quase tão comum. Pequenos estudos enfatizaram a ocorrência de ATR após um transplante renal em mais de 20% dos casos.[7] [8]

síndrome de Fanconi[9] Ela é extremamente rara como uma doença primária, e as doenças metabólicas nas quais ela se desenvolve (por exemplo, síndrome de Lowe, doença de Wilson, doença de Dent, cistinose, galactosemia, intolerância hereditária à frutose, doença de von Gierke) também são raras. A exposição ao chumbo e ao cádmio varia significativamente conforme a localidade, residência e ocupação (e também conforme a condição social no caso do chumbo).

A incidência de ATR e síndrome de Fanconi induzidas por medicamentos vem aumentando. O tratamento da doença da altitude com inibidores da anidrase carbônica é cada vez mais prevalente. Até 5% das crianças tratadas com ifosfamida podem desenvolver a síndrome de Fanconi.[10] Estima-se que o uso disseminado de terapia antiviral combinada para uma infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) produza um número significativo de casos de ATR e disfunção tubular proximal relacionadas a medicamentos. Agentes antivirais similares também são usados para tratamento da hepatite B e C.

## Etiologia

A acidose tubular renal (ATR) distal clássica (tipo I), tanto autossômica dominante quanto autossômica recessiva, resulta de mutações da bomba de prótons ou de mutações do trocador de ânions responsável por transferir o bicarbonato do túbulo para o sangue.[11] [6] [12] [13] [14] [15]

A ATR distal clássica adquirida é observada em várias doenças renais caracterizadas por inflamação e lesão intersticiais.[1] [3] [16] [17] [18] [19] Em alguns casos, há uma lesão da célula tubular, e observa-se uma perda de bombas de prótons.[20] [21]

A ATR distal hipercalemica (tipo IV) é observada na deficiência ou resistência à aldosterona.[3] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]

Os pacientes com uma ATR distal incompleta apresentam pH urinário e bicarbonato normais, e excretam amônio, mas não respondem normalmente em exames de carga ácida.[1] [3] [29] [30] [31] Um parentesco com uma mutação tipo truncamento da subunidade B1 da V-ATPase foi descrito, no qual os heterozigotos têm bicarbonato sérico normal, a menos que sejam estressados por uma carga de cloreto de amônio.[32]

A ATR proximal isolada hereditária (tipo II) envolve a mutação de um cotransportador de bicarbonato de sódio que reconduz o bicarbonato para o capilar peritubular.[5] [33] [34] Embora o mecanismo primário da reabsorção do bicarbonato neste local ocorra via trocador de sódio-próton da membrana apical, nenhum defeito deste transportador jamais foi encontrado em pacientes com ATR proximal hereditária.

A deficiência de anidrase carbônica II e os inibidores da anidrase carbônica bloqueiam o metabolismo intracelular de bicarbonato e ácido carbônico.[3] [5] [35] [36] Observa-se uma imagem mista da ATR proximal e distal.

As proteínas do mieloma e vários medicamentos causam lesão tubular proximal e ATR proximal com a síndrome de Fanconi.[3] [5] [37] [38]

A causa da síndrome de Fanconi idiopática continua incerta. Foi descrita uma família com síndrome de Fanconi autossômica recessiva cujos membros afetados têm uma mutação de um co-transportador de fosfato de sódio do túbulo proximal (NaPi-IIa) e demonstram síndrome de Fanconi com ATR proximal e raquitismo renal.[39] Dados clínicos e fisiológicos indicam que a disfunção da proteína megalina ou uma mutação do canal de cloreto CLC-5 pode comprometer a função endossomal nas células tubulares proximais. Esse defeito pode alterar a reciclagem dos transportadores da membrana apical no túbulo proximal e inibir a reabsorção de uma ampla variedade de substratos, causando com isso a síndrome de Fanconi.[40] Um grupo internacional de investigadores constatou que a causa da síndrome de Fanconi autossômica dominante em uma única família é a translocação de uma enzima mutada (enoil-CoA, hidratase/3-hidroxiacil CoA desidrogenase ou EHHADH) que é normalmente envolvida em oxidação peroxissomal de ácidos graxos e é expressa no túbulo proximal.[41]

A síndrome de Fanconi é reconhecida como um evento secundário em algumas doenças metabólicas hereditárias não relacionadas que afetam o metabolismo energético ou que têm um impacto secundário no mecanismo de reciclagem vesicular da membrana plasmática. Em nenhum desses casos existe uma fórmula geral para evitar o desenvolvimento da síndrome de Fanconi, mas algumas causas hereditárias específicas têm remédios específicos. Em particular, quando há uma intolerância hereditária à frutose, a síndrome de Fanconi pode ser prevenida ao evitar a ingestão de frutose. A galactosemia, por sua vez, é similarmente tratada evitando-se o uso de produtos derivados do leite.[42] A administração de cisteamina pode melhorar os desfechos na cistinose. A administração de quelação de cobre e zinco tem sido usada

na doença de Wilson. A fenilalanina e a tirosina devem ser evitadas na tirosinemia. Algumas doenças de depósito de glicogênio e miopatias mitocondriais têm tratamentos específicos. A exposição a toxinas (chumbo, cádmio, tetraciclina fora da validade e tolueno) pode ser evitada. Os médicos devem estar cientes de que diversos medicamentos antivirais (por exemplo, tenofovir, adefovir) exibem toxicidade mitocondrial e podem induzir a síndrome de Fanconi.[43] O médico deve estar ciente da ocorrência da síndrome de Fanconi com uma grande variedade de agentes farmacêuticos.[44]

## Fisiopatologia

A acidose tubular renal (ATR) proximal (tipo II) caracteriza-se pela falha de reabsorção normal de bicarbonato filtrado pelas células tubulares proximais.[2] [3] [5] A ATR proximal autossômica recessiva resulta de mutações no SLC4A4, o gene do cotransportador de bicarbonato de sódio (NBC1) na membrana basolateral das células tubulares proximais.[5] [33] [34]

A ATR distal clássica (tipo I) caracteriza-se pela secreção deficiente de prótons do néfron distal.[1] [6] As mutações da subunidade B1 do gene da H(+)-ATPase renal (ATP6V1B1) causam ATR distal autossômica recessiva e surdez neurossensorial.[6] [12] [15] Estudos com camundongos demonstraram que a mutação da subunidade B1 pode perturbar a acidificação impulsionada por H(+)-ATPase dos vacúolos do túbulo proximal, sugerindo que a mutação da subunidade B1 pode causar síndrome de Fanconi além de ATR distal, conforme observado ocasionalmente em relatórios clínicos.[32] A ATR distal autossômica dominante deve-se à mutação do trocador de bicarbonato por cloreto (AE1) que transporta o bicarbonato das células intercaladas secretoras de ácido para o sangue.[6] [13] A incapacidade de essas células exportarem o bicarbonato aumenta o pH intracelular, limitando sua capacidade de secretar prótons.

A ATR distal hipercalêmica (tipo IV) desenvolve-se quando a absorção de sódio, a qual gera um potencial elétrico negativo no lúmen do néfron distal, é inibida. Alguns medicamentos, bem como a deficiência ou resistência à aldosterona (mais comum em razão da obstrução do trato urinário), alteram o transporte de sódio no néfron distal e podem ser considerados fatores de risco significativos para o desenvolvimento de ATR distal hipercalêmica. A hipercalêmia desenvolve-se porque a secreção de potássio depende do potencial negativo normal do lúmen.[45] A hipercalêmia inibe a produção de amônia,[46] e a produção diminuída de amônio reduz a capacidade de tamponamento da urina, prejudicando assim, a excreção de ácidos.

A deficiência hereditária de anidrase carbônica inibe a secreção de ácidos nos néfrons proximal e distal.[35] [36] Isso ocorre porque a enzima anidrase carbônica é essencial para gerar e separar o ácido carbônico da água e do dióxido de carbono, e para produzir bicarbonato a partir do dióxido de carbono e de íons hidroxila. Essas duas reações são eventos intracelulares críticos na excreção de ácidos.

O medicamento anfotericina B atua como um ionóforo de prótons e potássio que permite o backleak de prótons secretados da urina nas células e a perda de potássio das células para a urina.[47] [48] [49] Normalmente, o fluido do último néfron distal pode ter um pH tão baixo quanto 4.5, e o pH no interior da célula é de aproximadamente 7; o backleak permitido pela anfotericina B mantém o pH do lúmen em um nível igual ao da célula (7.0).

A Síndrome de Fanconi idiopática demonstrou ser uma consequência da mutação do transportador de NaPi-IIa do túbulo proximal em famílias amplamente estudadas.[39] Em outras famílias, a síndrome de Fanconi pode ser resultante de anormalidades afetando a reciclagem de vesículas da membrana apical no túbulo proximal renal. Os modelos animais da doença incluem camundongos nocaute (camundongos cujo



gene foi inativado) para a megalina e cães com deficiência de cubulina. Essas proteínas exercem funções significativas como receptores que medeiam a reabsorção de proteínas pelos mecanismos vesiculares no túbulo proximal humano. As pessoas nascidas em famílias com a doença de Dent e a síndrome de Lowe mostraram ausência de megalina urinária. O defeito genético na doença de Dent está relacionado ao canal de cloreto CLC-5, e o defeito na síndrome de Lowe afeta uma enzima no metabolismo lipídico; as alterações na megalina urinária parecem ser secundárias.[40] [50] [51] Um mecanismo não relacionado foi previamente sugerido para a síndrome de Fanconi em doenças hereditárias que afetam o metabolismo energético e em casos resultantes de exposição a toxinas.[40] A teoria afirma que a geração diminuída de adenosina trifosfato (ATP) limita a atividade da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase da membrana basolateral, e a remoção de sódio da célula é significativamente reduzida. Isso pode inibir os processos secundários de transporte ativo (transporte de glicose, bicarbonato, aminoácidos e ácido e base orgânicos), que requerem uma baixa concentração de sódio intracelular para direcionar a captação de substratos. A síndrome de Fanconi autossômica dominante que resulta de uma mutação de EHHADH, uma enzima envolvida no metabolismo peroxisomal de ácidos graxos, foi estudada. A translocação da enzima mutante para a mitocôndria rompe a fosforilação oxidativa, causando um transporte defeituoso no túbulo proximal em pessoas afetadas. Animais cujo gene da EHHADH foi inativado (“animais nocaute”) não desenvolvem a síndrome de Fanconi; portanto, pode-se concluir que é a disfunção mitocondrial resultante da translocação a responsável pela condição. Portanto, o distúrbio confirma a ligação entre o metabolismo mitocondrial e a função tubular proximal.[41]

Foi descoberta uma interação entre a aldolase e a H<sup>(+)</sup>-ATPase do tipo V, presentes em vesículas intracelulares. Essa interação poderia explicar a síndrome de Fanconi na intolerância hereditária à frutose como um mecanismo de reciclagem da membrana, similar ao mecanismo proposto para a síndrome de Lowe e a doença de Dent.[52] A mutação na cistinose afeta a proteína cistinosina; na ausência de uma forma funcional dessa proteína, há um acúmulo de cistina em lisozimas e, novamente, a reciclagem da membrana torna-se anormal.[53] [54] A doença de Wilson é causada por uma mutação da adenosina trifosfatase (ATPase) tipo P expressa no fígado; não se sabe como isso resulta na síndrome de Fanconi.[55] [56] [57] Um metabólito de ifosfamida, o cloroacetaldeído, inibe o nicotinamida-adenina dinucleotídeo reduzido (NADH):ubiquinona oxidoredutase (C1). Isso aumenta a relação NADH:nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD), alterando assim, o metabolismo intracelular. Em seguida, ocorre uma depressão geral de reabsorção no túbulo proximal.[58]

## Classificação

### Classificação clínica[2]

- Acidose tubular renal (ATR) tipo I - ATR distal clássica
- ATR tipo II - ATR proximal
- ATR tipo III - ATR proximal e distal mista (atualmente em desuso)
- ATR tipo IV - ATR distal hipercalêmica

### Classificação etiológica[3]

- ATR proximal: hereditária ou adquirida, com ou sem síndrome de Fanconi
- ATR distal clássica: hereditária com ou sem surdez associada ou adquirida
- ATR distal incompleta (defeito raro)
- ATR distal hipercalêmica: deficiência ou resistência a mineralocorticoides
- Deficiência de anidrase carbônica II

- Backleak de prótons (anfotericina B)

## Classificação modificada com base em diagnósticos de ATR

### ATR distal clássica (ATR tipo I)

- Comprometimento da secreção de prótons no néfron distal em maior grau que o esperado para a função renal do paciente.
- Acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH da urina é elevado de forma anormal, apesar da acidose sistêmica.

### ATR proximal (ATR tipo II)

- Caracterizada pela incapacidade de o túbulo proximal reabsorver normalmente o bicarbonato filtrado.
- Acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH urinário está apropriadamente baixo (<5.5) na presença de acidemia.
- Quando o bicarbonato sérico é normalizado por infusão de bicarbonato, a excreção fracionada de bicarbonato excede 15%.

### síndrome de Fanconi

- Caracterizada pela incapacidade de o túbulo proximal reabsorver normalmente o bicarbonato filtrado. A excreção fracionada de bicarbonato excede 15% quando o bicarbonato sérico é >20 mmol/L (>20 mEq/L).
- Acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- Excreção de glicose urinária mensurável quando a glicose sérica é <5.5 mmol/L (<5.5 mEq/L).
- Perda de fosfato é uma característica.
- Etiologias múltiplas, tanto hereditárias quanto adquiridas.

### Deficiência de anidrase carbônica II

- Caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH urinário é alto durante a acidose, e a excreção fracionada de bicarbonato é maior que o normal, indicando um distúrbio de acidificação urinária nos néfrons proximal e distal.
- Causada por uma deficiência hereditária de anidrase carbônica.

### ATR distal hipercalêmica (ATR tipo IV)

- Caracterizada por uma acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipercalemia.
- O pH urinário é baixo durante a acidose (<5.5), mas o anion gap urinário é positivo, indicando uma ausência de amônio na urina.
- Causada por deficiência ou resistência à aldosterona.

### ATR distal induzida por anfotericina B (ATR por backleak)

- Caracterizada por uma acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia em pacientes que recebem o tratamento com anfotericina B.
- A função de bombeamento de próton dos ductos coletores é normal, mas o epitélio do ducto coletor é incapaz de manter um gradiente de pH por conta do extravasamento dos prótons através dos poros de anfotericina inseridos na membrana celular apical.



- O pH urinário excede 5.5 em acidemia, mas a pressão parcial de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ) na urina aumenta normalmente durante a infusão de bicarbonato.

## Classificação da síndrome de Fanconi<sup>[4]</sup>

- Síndrome de Fanconi Primária (hereditária)
- Síndrome de Fanconi idiopática
- Síndrome de Fanconi em doença metabólica
  - síndrome de Lowe
  - Doença de Dent (nephrolitíase ligada ao cromossomo X)
  - Cistinose
  - Intolerância hereditária à frutose
  - Galactosemia
  - Glicogenose
  - Tirosinemia
  - Doença de Wilson
  - Síndrome de Fanconi-Bickel
  - Doenças hereditárias que afetam o metabolismo mitocondrial
- Síndrome de Fanconi secundária a toxinas ou medicamentos
- Síndrome de Fanconi em doenças caracterizadas por proteinúria
- Síndrome de Fanconi com nefropatia dos Bálcãs

## Prevenção primária

As abordagens preventivas são principalmente úteis no caso da síndrome de Fanconi secundária à exposição a toxinas. A exposição ao chumbo e ao cádmio é um risco reconhecido, e o uso de ambos os elementos é regulamentado por lei. Já foram introduzidas alterações na fabricação da tetraciclina para reduzir seu papel como agente desencadeante da síndrome. A cisplatina agora é administrada em doses mais baixas que no passado, e a expansão volumétrica é usada para reduzir a exposição renal ao medicamento. Os pacientes com sensibilidade hereditária a determinados carboidratos podem proteger-se contra a síndrome de Fanconi evitando os agentes desencadeantes.

## Rastreamento

### síndrome de Fanconi

O rastreamento generalizado da população assintomática não é indicado nessa doença. Os pacientes conhecidos por terem uma acidose tubular renal (ATR) proximal ou distúrbios metabólicos associados ao desenvolvimento da síndrome de Fanconi podem ser avaliados mais detalhadamente. Essa avaliação deve consistir na medição de fosfato sérico, glicose urinária, aminoácidos urinários e excreção de fosfato urinário.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 60 anos consulta seu médico alegando noctúria (4 vezes à noite), dificuldade cada vez maior de iniciar e parar a micção, além de micção lenta com um fluxo urinário fraco. Ele também se queixa de edema maleolar leve no último mês. O exame físico revela uma pressão arterial elevada, edema no tornozelo e próstata acentuadamente aumentada e firme, mas com ausência de nódulos. O antígeno prostático específico (PSA) está minimamente elevado e não sugere câncer de próstata. Uma ultrassonografia após a micção confirma a retenção urinária. São feitos planos para uma cistoscopia. Exames de sangue pré-operatórios mostram bicarbonato sérico baixo (18 mmol/L [18 mEq/L]) e potássio sérico elevado (5.7 mmol/L [5.7 mEq/L]). A urinálise revela pH da urina de 5.5, sem evidências de infecção. A análise bioquímica da urina revela que a concentração de sódio é de 59 mmol/L (59 mEq/L), o potássio urinário é de 6.2 mmol/L (6.2 mEq/L) e a concentração urinária de cloreto é de 65 mmol/L (65 mEq/L).

### Caso clínico #2

Os pais de um menino de 30 meses de idade estão preocupados com sua relativa fragilidade e pequena estatura. Uma revisão de seu crescimento destaca que a criança realmente está abaixo do segundo percentil de altura, e o exame físico constata uma fraqueza moderada e um certo arqueamento nos joelhos. Uma amostra de sangue venoso arterializado mostra que o pH (em 7.23) e o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) total (em 14 mmol/L [14 mEq/L]) estão baixos. A urinálise revela um pH urinário baixo, mas é positiva para glicose. Estudos adicionais definem uma acidose metabólica sem anion gap, aminoacidúria, hiperfosfatemia, hipofosfatemia e hiperuricosúria. Quando o paciente recebe bicarbonato por via intravenosa para elevar o nível de bicarbonato sérico acima de 20 mmol/L, o pH da urina aumenta e o bicarbonato aparece na urina. A excreção fracionada do bicarbonato é calculada nesse momento e é significativamente elevada. O paciente apresenta níveis normais de vitamina D e responde à suplementação de ácido cítrico/citrato de sódio com a recuperação do crescimento esquelético.

### Outras apresentações

Os adultos diabéticos com uma doença renal crônica podem apresentar uma concentração elevada de potássio sérico e acidose metabólica hiperclorêmica na ausência de medicamentos conhecidos por causar hipercalemia (por exemplo, betabloqueadores, heparina, diuréticos poupadores de potássio, trimetoprima e anti-inflamatórios não esteroidais). A medição dos níveis séricos de renina e aldosterona pode revelar que as concentrações desses hormônios estão baixas (hipoaldosteronismo hiporreninêmico) ou que a concentração de aldosterona está baixa, mas a renina sérica está normal. O pH da urina está apropriadamente baixo (abaixo de 5.0), mas o anion gap urinário é positivo, indicando ausência de amônio na urina. Os pacientes com a doença de Addison apresentam acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalêmica, bem como anion gap urinário positivo, em razão da ausência de amônio na urina. O cortisol sérico também está diminuído nesse caso.

Os adultos com a síndrome de Fanconi adquirida não apresentam os achados esqueléticos encontrados em crianças, mas apresentam achados similares na urina e uma resposta idêntica à administração de bicarbonato. Em adultos, um quadro clínico típico é a descoberta de acidose metabólica hiperclorêmica

durante a realização de exames laboratoriais padrão ou durante a avaliação de uma queixa de fraqueza ou fadiga relacionada a uma hipocalcemia associada. Alternativamente, adultos ou crianças podem simplesmente mostrar uma concentração de bicarbonato sérico  $<15$  mmol/L (15 mEq/L) e uma excreção fracionada elevada de bicarbonato após a carga de bicarbonato (acidose tubular renal [ATR] proximal isolada). Exames adicionais posteriormente revelam hipofosfatemia, glicosúria e proteinúria, cujos níveis são facilmente medidos na urina. A bicarbonatúria poderá ser demonstrada durante a infusão de bicarbonato. Um questionamento cuidadoso pode revelar uma exposição prévia a metal pesado, medicamento de tetraciclina fora da validade, tratamento quimioterápico ou uma história de excreção anormal urinária de proteínas, ou esses riscos já podem ser conhecidos pelo clínico responsável pelo tratamento. Os adultos com uma história de residência prolongada na região dos Bálcãs também correm risco. As pessoas do norte da Tailândia apresentam um aumento do risco de ATR distal hipercalêmica.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Em pacientes adultos, o diagnóstico de acidose tubular renal (ATR) é feito com mais frequência após a observação de achados incidentais sem explicação em parâmetros do equilíbrio ácido-básico e concentrações de eletrólitos no sangue e na urina. Em crianças, o diagnóstico é comumente identificado após a investigação de retardo de crescimento, raquitismo ou retardo do crescimento pômbero-estatural. Raramente, os pacientes apresentam acidose grave e respiração de Kussmaul causada por compensação respiratória.

### Apresentação

A ATR distal clássica pode ser assintomática, mas os pacientes podem apresentar história de cálculos renais ou nefrocalcinose. A fraqueza muscular pode estar presente em virtude da hipocalcemia associada. A medição de bicarbonato sérico e do pH da urina é necessária na presença de calculose renal. A avaliação de pacientes com nefrolitíase recorrente deve incluir uma radiografia abdominal quanto a calcificações renais difusas.

A ATR distal hereditária pode manifestar-se com surdez.

Os pacientes com a ATR distal hipercalêmica geralmente apresentam uma história de diabetes ou prostatismo.

As crianças com ATR proximal apresentam um retardo de crescimento e podem ter raquitismo renal na presença da síndrome de Fanconi. Em crianças situadas em um percentil baixo para altura em relação à idade, sugere-se a medição do pH venoso arterializado antes dos 3 anos de idade. [109] [110] A avaliação da síndrome de Fanconi geralmente começa com um de dois cenários. Em um desses cenários, o paciente apresenta acidose metabólica hiperclorêmica com perda de bicarbonato após a observação inicial de bicarbonato sérico baixo; no outro, o paciente é diagnosticado com um quadro clínico conhecido por sua associação com a síndrome de Fanconi, seja por um distúrbio genético ou adquirido, como o raquitismo renal. A hipocalcemia associada à ATR e à síndrome de Fanconi pode causar fraqueza muscular.

## História médica pregressa associada à ATR

Os pacientes diabéticos com uma doença renal crônica leve e neuropatia autonômica apresentam um risco de hipoaldosteronismo hiporreninêmico e deficiência seletiva de aldosterona e, portanto, de ATR distal hipercalemica (tipo IV).<sup>[3] [22] [23]</sup>

A insuficiência adrenal, quando não tratada ou subtratada, também predispõe à ATR distal hipercalemica.

Nefrite intersticial associada a lúpus eritematoso sistêmico (LES), hepatite crônica ativa, tireoidite e transplante renal podem causar ATR.

A intolerância hereditária à frutose está associada à síndrome de Fanconi.

Relatou-se que até 50% dos pacientes com cirrose biliar primária apresentam uma ATR distal clássica.

A ATR distal hereditária é mais comum em populações da Tailândia e do Sudeste Asiático.

Anormalidades oculares (cataratas, glaucoma, ceratopatia em banda), retardo de crescimento, função intelectual comprometida e calcificação dos gânglios da base já foram associados a uma forma rara de ATR proximal autossômica recessiva.

O hiperparatireoidismo pode resultar em ATR proximal e em síndrome de Fanconi parcial.

Pessoas afetadas por distúrbios metabólicos hereditários associados a síndrome de Fanconi (por exemplo, síndrome de Lowe, doença de Wilson, doença de Dent, cistinose, galactosemia, intolerância hereditária à frutose, doença de von Gierke) devem ser avaliadas para ATR proximal, glicosúria, fosfatúria e aminoacidúria.

## Exposição a medicamentos, toxinas e fatores ambientais

Alguns medicamentos estão associados à ATR:

- Medicamentos que interferem no transporte de sódio no néfron distal, incluindo terapia com espironolactona, triantereno, trimetoprima, pentamidina, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e inibidores do receptor de angiotensina II
- Inibidores de anidrase carbônica
- Ciclosporina
- Anfotericina B
- Heparina
- Ibuprofeno
- Ifosfamida
- Lamivudina
- Terapia antiviral: cidofovir, tenofovir, adefovir.

Toxinas associadas à ATR:

- Metais pesados
- Cisplatina.

Exposição ambiental:

- Nefropatia endêmica dos Bálcãs.

## Abordagem investigativa

A investigação da ATR geralmente segue 2 rotas.

- Descoberta de uma concentração anormalmente baixa de bicarbonato sérico e hiperclorémia.
- Reconhecimento dos fatores de risco significantes ou das consequências da ATR, que sugerem que ela pode estar presente: por exemplo, nefrocalcinose, diabetes, prostatismo, retardo de crescimento e cálculos renais.

Em última análise, o diagnóstico de todas as formas de ATR distal consiste no achado de um pH urinário elevado ou uma excreção urinária diminuída de amônio na presença de acidose metabólica hiperclorêmica.[2] [3] No caso de ATR proximal, o diagnóstico requer a demonstração da perda de bicarbonato em um paciente com acidose metabólica hiperclorêmica hipocalêmica.[2] [3] [5] O exame confirmatório para a síndrome de Fanconi aborda duas avaliações:

1. A comprovação do diagnóstico de ATR proximal
2. A avaliação da excreção renal de glicose, fosfato e aminoácidos.

## Avaliação laboratorial

O diagnóstico de ATR depende inteiramente da avaliação laboratorial dos parâmetros do equilíbrio ácido-básico e das concentrações de eletrólitos no sangue e na urina.[3]

O diagnóstico sempre requer a determinação simultânea do pH arterial, da pressão parcial de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ) e de bicarbonato.

As medições dos níveis séricos de bicarbonato, cloreto, sódio e potássio, bem como do anion gap sérico, são rotineiramente realizadas em todos os pacientes.

Na ATR distal hipercalêmica, a medição da aldosterona sérica também é usada, com o intuito de diferenciar a deficiência de aldosterona da resistência à aldosterona.

O pH urinário deve ser medido por um equipamento de eletrodos de pH ou por um analisador de gases sanguíneos; esse exame é realizado em todos os pacientes com suspeita de ATR.

- Se o pH da urina exceder 5.5 na presença de acidose metabólica hiperclorêmica, o diagnóstico da ATR distal clássica pode ser realizado.
- Se o pH urinário estiver normalmente baixo ( $<5.5$ ), a concentração de amônio na urina deverá ser estimada pela determinação do anion gap urinário.
- Na urina com pH abaixo de 6.0, se a concentração urinária de cloreto exceder a soma de sódio e concentrações de potássio, significa que há amônio na urina.[111] [112] [113]
- Se a soma das concentrações de sódio e potássio na urina exceder a concentração urinária de cloreto em uma urina ácida ( $\text{pH} < 6.0$ ), amônio deve estar ausente na urina; isso indica presença de ATR hipercalêmica.

Quando o diagnóstico é incerto ou quando a ATR distal é incompleta, exames fisiológicos são usados para confirmar o diagnóstico de ATR distal. Os exames fisiológicos de acidificação incluem:[113] [114] [115] [116]



- A resposta do pH urinário e da concentração de potássio à administração de furosemida ou, alternativamente, a resposta do pH urinário à furosemida e à fludrocortisona para confirmar o diagnóstico de ATR distal hipercalêmica.
- A medição do pH urinário após a carga de cloreto de amônio para induzir a acidose com o intuito de ajudar a confirmar a ATR distal incompleta como ATR distal; entretanto, esse exame não é confortável para os pacientes.
- Os exames a seguir são usados no processo investigativo para definir o local da lesão na ATR distal ou o mecanismo: medição da diferença da  $pCO_2$  entre a urina e o sangue, a presença ou ausência de um aumento da  $pCO_2$  após a carga de fosfato e/ou a resposta do pH urinário à carga de sulfato. Por fim, a resposta da  $pCO_2$  na urina à infusão de bicarbonato é utilizada para confirmar ATR distal induzida por anfotericina B.

A confirmação da suspeita de ATR proximal requer a infusão de bicarbonato e a medição da excreção fracionada de bicarbonato.

## Interpretação dos níveis de pH arterial, bicarbonato e anion gap

Uma concentração baixa de bicarbonato sérico é observada na acidose metabólica e na alcalose respiratória. Assim, deve-se estabelecer primeiro se o pH arterial está abaixo do normal (abaixo de 7.37).

Se o pH arterial estiver normal ou elevado, a causa do bicarbonato sérico baixo será a adaptação normal à alcalose respiratória.

Se o pH arterial estiver baixo, a próxima pergunta será se o anion gap sérico está normal ou elevado.

Em todos os tipos de ATR, o anion gap é normal; um anion gap sérico elevado indica a presença de outro tipo de acidose.[\[112\]](#) [\[117\]](#)

A combinação de bicarbonato sérico reduzido, hiperclorêmia, acidemia e anion gap sérico normal indica que o paciente tem acidose metabólica hiperclorêmica sem anion gap, mas ainda não comprova que o paciente tem ATR.[\[111\]](#)

## Interpretação dos níveis de pH e eletrólitos na urina

Para fechar o diagnóstico de ATR, deve-se mostrar que a acidificação urinária está comprometida (ATR distal) ou que a reabsorção de bicarbonato encontra-se grosseiramente inadequada (ATR proximal).

Um destes 2 achados urinários pode fechar o diagnóstico de ATR distal:[\[45\]](#) [\[113\]](#)

- pH urinário anormalmente alto ( $>5.5$ ) na presença de acidemia (na ATR distal clássica)
- Amônio na urina mínimo ou ausente (na ATR distal hipercalêmica).

Para comprovar a ausência de amônio na urina, é possível medir diretamente a concentração de amônio (procedimento raramente realizado) ou a concentração urinária de sódio, potássio e cloreto e calcular o anion gap urinário.[\[111\]](#) Quando a concentração de cloreto na urina se aproxima ou excede as concentrações combinadas de sódio e potássio, a urina ácida deve estar praticamente isenta de amônio.

## Interpretação dos eletrólitos séricos

Na ATR, o bicarbonato sérico é baixo, com a presença de hiperclorêmia, mas essas características não representam critérios de diagnóstico na ausência de medições feitas por gasometria arterial.

O diagnóstico de ATR proximal requer a comprovação de que a excreção fracionada de bicarbonato seja 15% ou mais quando há infusão de bicarbonato para aumentar o bicarbonato sérico para aproximadamente 20 mmol/L (20 mEq/L).<sup>[3]</sup>

A ATR proximal caracteriza-se por hipocalcemia, assim como a ATR distal clássica.<sup>[1] [3]</sup>

A hipercalcemia na ATR distal indica que a deficiência ou a resistência à aldosterona é a causa do problema.<sup>[3]</sup>

A avaliação dos pacientes que apresentam quadros clínicos de risco para ATR distal, mas que não apresentam acidose ou hipobicarbonatemia evidente, requer exames fisiológicos provocativos.

## Radiologia

Os achados radiológicos associados a formas de ATR incluem nefrocalcinose (na ATR distal), osteopenia, osteopetrose, nefrocalcinose e calcificações cerebrais na deficiência hereditária de anidrase carbônica II.<sup>[3] [29] [30] [31] [35] [36] [38]</sup>

Nos pacientes com ATR distal clássica, uma radiografia abdominal ou tomografia computadorizada (TC) abdominal deve ser realizada para avaliar os rins quanto à nefrocalcinose ou presença de cálculos. A TC é superior, mas um raio X de rins, ureteres e bexiga (RUB), menos dispendioso, pode ser suficiente.

Os pacientes com ATR distal hipercalêmica sem explicação devem ser avaliados em relação à obstrução do trato urinário por ultrassonografia, cintilografia renal ou TC espiral. Entre essas opções, a ultrassonografia apresenta potencial mínimo de danos, mas é menos sensível que os exames nucleares e mais dependente de operador que a TC. Os exames nucleares requerem a injeção de traçador radioativo, mas é o exame mais sensível nesse caso. A TC espiral não é invasiva nem dependente de operador. Entretanto, além de cara, é menos sensível que o exame nuclear.

Não há problemas radiológicos relevantes com relação à ATR proximal ou o backleak de prótons. A ATR proximal com a síndrome de Fanconi pode mostrar evidências de raquitismo renal; caso contrário, achados radiológicos são raros.

## Resumo de apresentações clínicas/laboratoriais/radiológicas de ATR clássica

Os pacientes adultos geralmente são assintomáticos; muito raramente eles podem apresentar respiração de Kussmaul em decorrência de acidose grave, compensação respiratória e fraqueza muscular.

Os achados laboratoriais, combinados à história médica pregressa de doenças associadas à ATR, devem suscitar uma investigação adicional para a ATR, se necessário.

- A combinação de retardo de crescimento ou raquitismo renal com uma acidose metabólica hipocalêmica, sem anion gap e com bicarbonato sérico muito baixo em crianças, indica uma ATR proximal (tipo II) ou ATR distal hereditária (tipo I).<sup>[3]</sup>
- A hipofosfatemia, a glicosúria e a excreção de aminoácidos na urina sugerem a síndrome de Fanconi com ATR proximal.<sup>[3]</sup> O mieloma múltiplo raramente pode estar associado à síndrome de Fanconi e à ATR proximal.<sup>[90] [91]</sup>
- A acidose metabólica hipocalêmica combinada com osteopetrose sugere uma mutação de anidrase carbônica II.<sup>[3] [35] [36]</sup> A deficiência de anidrase carbônica II manifesta-se com perda de bicarbonato e incapacidade de reduzir o pH urinário final.

- A acidose metabólica hipocalêmica sem anion gap e com surdez neurosensorial pode indicar uma ATR distal clássica autossômica recessiva (tipo I).[\[6\]](#) [\[12\]](#) [\[15\]](#)
- Em adultos, a ATR distal clássica deve ser considerada nos pacientes com nefrolitíase, nefrocalcinose e com evidências de acidose metabólica hiperclorêmica.[\[3\]](#) [\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#) [\[62\]](#) [\[63\]](#) [\[64\]](#) O equilíbrio ácido-básico e o potássio sérico em homens adultos com obstrução parcial do trato urinário devem ser cuidadosamente monitorados. O bicarbonato sérico diminuído aqui pode indicar ATR distal leve (tipo IV).[\[3\]](#) [\[24\]](#) [\[59\]](#)
- O backleak de prótons induzido por anfotericina B manifesta-se com um pH urinário elevado, mas com capacidade normal de aumentar a pCO<sub>2</sub> da urina quando há infusão de bicarbonato.

## Fatores de risco

### Fortes

#### infantil

- As formas hereditárias de acidose tubular renal (ATR) têm início na primeira infância ou na infância.

#### obstrução do trato urinário

- A ATR distal hipercalêmica (tipo IV) é uma reconhecida complicação da obstrução do trato urinário.[\[3\]](#) [\[24\]](#) [\[59\]](#)
- Estudos em modelos animais mostram que a obstrução do trato urinário diminui o transporte de sódio pelo ducto coletor e o potencial negativo do lúmen.[\[60\]](#)
- A obstrução também reduz a atividade da H(+)-ATPase.[\[61\]](#) A H(+)-ATPase comprometida limita diretamente a excreção de ácidos. Esses defeitos independem da ação da aldosterona.[\[59\]](#)
- A perda do potencial negativo normal do lúmen no néfron distal reduz a excreção de potássio e causa a hipercalemia. A hipercalemia inibe a amoniogênese, reduzindo ainda mais a excreção urinária de ácidos.[\[46\]](#)
- A ATR distal hipercalêmica decorrente de obstrução do trato urinário é resistente a aldosterona.

#### diabetes mellitus

- Os pacientes com diabetes estão propensos a desenvolver hipoaldosteronismo hiporreninêmico posteriormente durante a vida.[\[3\]](#) [\[22\]](#) [\[23\]](#)
- A secreção de aldosterona geralmente é adequada para evitar intensa perda de sal e hiponatremia, mas hipercalemia e acidose metabólica hiperclorêmica são observadas. Ocasionalmente, a concentração de renina sérica pode estar normal.

#### cirrose biliar primária

- Foi relatada acidose hiperclorêmica, possivelmente em razão do efeito do depósito de cobre nos rins nesses pacientes.[\[16\]](#) A regra é uma ATR subclínica. Sugere-se que até 40% dos pacientes com cirrose biliar primária apresentam acidificação urinária anormal quando examinados.

#### nefrocalcinose

- Os pacientes com ATR distal clássica e aqueles com ATR distal incompleta desenvolvem nefrocalcinose em razão da carga urinária elevada pelo cálcio liberado à medida que a acidose é tamponada pela reabsorção do osso.[\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#)

## nefrolitíase

- A ATR distal do tipo clássico (tipo I) ou a ATR distal incompleta pode constituir a base da calculose renal.[3] [62] [63] [64]
- Cálculos de fosfato de cálcio são comuns. Os cálculos decorrem da maior excreção de cálcio e de hipocitratúria concomitante (baixos níveis de ácido cítrico na urina).
- As cargas de fosfato e cálcio renais aumentam em razão da liberação de cálcio e fósforo como parte do tamponamento ósseo. O citrato urinário geralmente se liga ao cálcio e ajuda a impedir a formação de cálculos. A ausência de citrato aumenta o risco de cálculos renais.

## terapia com anfotericina B

- Os pacientes que recebem anfotericina B podem desenvolver backleak de prótons, perda de potássio e ATR distal como um efeito do medicamento.[3] [38] [48] [49]

## exposição tóxica a metais pesados e cisplatina

- A ATR proximal e a síndrome de Fanconi estão associadas à exposição a metais pesados no ambiente e medicamentos contendo platina, como a cisplatina.[3] [38] [65] [66] [67] [68] [69]

## insuficiência adrenal não tratada

- Os pacientes com uma insuficiência adrenal desenvolvem a ATR distal hipercalêmica na ausência da reposição hormonal apropriada.

## exposição ambiental nos Bálcãs

- A ATR distal é observada na nefropatia endêmica dos Bálcãs.[70]

## história familiar de ATR hereditária sem surdez

- A ATR distal autossômica dominante e a ATR distal autossômica recessiva sem surdez estão associadas a uma história familiar positiva.[6] [13]

## história familiar de ATR hereditária com surdez

- A ATR distal hereditária com surdez é autossômica recessiva.[6] [12] [15]

## intolerância hereditária à frutose

- Uma relação conhecida entre a aldolase (anormal quando há intolerância hereditária à frutose) e a H(+)-ATPase do tipo V das vesículas plasmáticas pode constituir a base da síndrome de Fanconi. Se a aldolase que sofreu mutação se ligar à H(+)-ATPase e inibi-la, a reciclagem de transportadores de membranas poderá ser afetada.[52] Os pacientes com esse distúrbio que ingerem frutose subsequentemente poderão desenvolver uma ATR proximal com a síndrome de Fanconi associada a elementos de ATR distal.[2] [3] [71]
- Glicosúria, frutossúria, aminoacidúria e acidose metabólica (em razão de acidose láctica e bicarbonatúria) são observadas após a ingestão de frutose.

## Doença de Wilson

- Como a proteína defeituosa na doença de Wilson está envolvida na captação de cobre na membrana celular, e o acúmulo de cobre em lisossomos é observado em casos sintomáticos avançados, especula-se que a síndrome de Fanconi observada nesse contexto esteja relacionada a esses eventos na membrana. A lesão mitocondrial foi descrita na doença hepática, e a inibição do metabolismo mitocondrial também poderia fornecer uma explicação fisiopatológica.[55] [56] [57]

## galactosemia

- Embora possa haver deficiência em 3 enzimas diferentes e inúmeras mutações individuais, os quadros clínicos compartilham algumas similaridades, incluindo o desenvolvimento de elementos da síndrome de Fanconi (perda de bicarbonato, aminoacidúria, glicosúria, albuminúria), o que indica uma ampla disfunção tubular proximal.[72] A fisiopatologia pode envolver o efeito do metabolismo energético celular comprometido na reabsorção proximal.

## distúrbios do metabolismo mitocondrial

- Muitos distúrbios do metabolismo energético mitocondrial foram descritos e todos são raros. A herança pode ser mendeliana ou mitocondrial. Em geral, observa-se acidose láctica, em razão da dependência do metabolismo anaeróbico. A síndrome de Fanconi foi clinicamente observada em vários desses distúrbios. A base fisiopatológica da síndrome de Fanconi nesse contexto é mais facilmente atribuída ao comprometimento do metabolismo energético celular, resultando em uma insuficiência para manter um gradiente de sódio apropriado para direcionar os mecanismos de transporte ligados ao sódio na membrana celular.[9]

## doenças de depósito de glicogênio

- A glicogenose tipo 1 (doença de von Gierke) está associada à síndrome de Fanconi. A via afetada nesse distúrbio é o transportador de glicose-6-fosfato. A captação de glicose, a gliconeogênese e a glicogenólise são limitadas, assim como a desfosforilação de glicose. Tradicionalmente, sustenta-se que ocorre um acúmulo de glicose-6-fosfato, com o aprisionamento de fosfato. Em seguida, ocorre um aumento de glicólise, resultando em acidose láctica e depleção de adenosina trifosfato (ATP), em razão do comprometimento do metabolismo aeróbio.[9] [73]

## tirosinemia

- A succinilacetona inibe o transporte de glicose e de aminoácidos no túbulo proximal. Seu acúmulo na tirosinemia pode ser responsável pela síndrome de Fanconi nesse distúrbio.[74] [75]

## síndrome de Lowe

- A relação entre a fosfatase lipídica, que sofre uma mutação na síndrome de Lowe, e o desenvolvimento da síndrome de Fanconi ainda não foi precisamente elucidada. A disfunção tubular proximal é ampla, mas pode não envolver glicosúria. A proteinúria é proeminente. Há ausência de megalina urinária, e esse achado clínico respalda o argumento de que a proteína da síndrome de Lowe (OCRL1) pode ser necessária para a reciclagem da membrana.[50] [51]

## exposição ao chumbo

- A síndrome de Fanconi pode ser o primeiro sintoma de intoxicação crônica por chumbo e é observada na intoxicação aguda por chumbo em crianças. A gota saturnina, outra consequência da função tubular proximal anormal, há muito tempo é associada à exposição ao chumbo. Entretanto, a fisiopatologia exata dos defeitos no transporte é incerta. Em experimentos com animais, mostrou-se que o chumbo inibe a fosforilação oxidativa, sugerindo que a causa do transporte tubular proximal desordenado seja a depleção da ATP celular.[68] [71] [76]

## exposição ao cádmio

- O acúmulo de complexos cádmio-metalotioneína nas lisozimas das células tubulares proximais foi associado ao desenvolvimento da toxicidade pelo cádmio. Postulou-se uma falha subsequente da reciclagem das vesículas da membrana como causa da síndrome de Fanconi.[77] [78]

### terapia com ifosfamida

- Observou-se que a terapia com ifosfamida produz um quadro semelhante à síndrome de Fanconi em aproximadamente 4% das crianças, mas a maioria dos pacientes expostos pode apresentar algum grau de disfunção tubular reversível.[79] A toxicidade é demonstrável em resposta ao cloroacetaldeído, um metabólito hepático desse medicamento. Quando esse composto é perfundido em rins de animais isolados, há uma depressão aguda da reabsorção tubular proximal do filtrado.[79] O cloroacetaldeído causa um declínio acentuado nos níveis da ATP celular e um aumento no lactato, sugerindo que a depleção energética é importante na patogênese da disfunção tubular renal.[80]

### cistinose

- A fisiopatologia da síndrome de Fanconi na cistinose é pouco compreendida. Trata-se de um distúrbio hereditário na forma autossômica recessiva, mas apresenta 3 formas distintas. A lesão das células tubulares proximais acompanha o acúmulo de cisteína nos lisossomos. A síndrome de Fanconi desenvolve-se nos primeiros anos de vida na forma infantil e está associada à depleção de volume.[54] A perda de fosfato está clinicamente associada ao raquitismo renal e a um retardo de crescimento significativo. A perda de carnitina pode ser responsável pela fraqueza muscular.

### terapia antiviral (cidofovir, adefovir ou tenofovir)

- A síndrome de Fanconi foi descrita em pacientes tratados com esses medicamentos antivirais.[107] [108] [43]

## Fracos

### homens idosos

- A obstrução parcial do trato urinário é um achado comum em homens de idade avançada em razão do aumento da próstata.

### terapia com ciclosporina

- A nefrotoxicidade da ciclosporina está associada à depressão da renina, resultando em hipoadosteronismo hiporreninêmico e ATR distal hipercalêmica. A própria ciclosporina pode inibir a atividade da adenosina trifosfatase trocadora de sódio e potássio (Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase) basolateral e interferir na função do néfron distal.[81]

### medicamentos bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

- Essas duas classes de medicamentos interferem na interação entre a angiotensina e a aldosterona e elas estão associadas à hipercalcemia como resultado.[45]
- Os casos evidentes de ATR causada por esses medicamentos parecem ser raros, e geralmente não é realizada nenhuma avaliação sistêmica para uma ATR oculta.
- Entretanto, a ação desses medicamentos como um fator desencadeante de hipercalcemia sugere que pode haver alguns casos, e muitos textos listam esses medicamentos como uma causa da ATR.[3]

### terapia com heparina

- Pode induzir um defeito na produção de aldosterona, causando hipercalcemia e acidose.[82]



## medicamentos que interferem no transporte de sódio

- Observou-se ATR distal em pacientes que usam medicamentos que interferem no transporte de sódio no néfron distal, incluindo lítio, amilorida, espironolactona, triantereno, trimetoprima, inibidores da ciclo-oxigenase e pentamidina.[3] [19] [45] [83] [84] [85] [86] [87] [88]

## uso de inibidores de anidrase carbônica

- Induzem uma ATR proximal reversível pelo respectivo mecanismo de ação.[89]

## anormalidades de imunoglobulinas filtradas

- As doenças incluem crioglobulinemia, mieloma múltiplo, nefropatia de cadeia leve, amiloidose, gamopatia monoclonal de significado indeterminado, gamopatia monoclonal de significado renal e hipergamaglobulinemia.
- A literatura inclui casos de ATR proximal em pacientes com mieloma múltiplo com produção excessiva de cadeia leve.[90] [91] Pode ser observada a síndrome de Fanconi.
- As interações dos transportadores de captação de imunoglobulinas filtradas e os ácidos orgânicos podem estar envolvidas na fisiopatologia do distúrbio. Na ausência de uma fisiopatologia estabelecida, pode-se questionar se a captação de imunoglobulinas filtradas pela célula tubular proximal causa anormalidades ou sobrecarga do sistema de reciclagem da membrana e, portanto, falha em manter o transporte normal da membrana apical. Embora a síndrome de Fanconi tenha sido relatada em cada uma dessas doenças, os relatos são escassos e a frequência real da síndrome de Fanconi em cada uma não está estabelecida.

## nefrite intersticial

- Vários relatos de casos e pequenas séries ocasionais associam algumas doenças renais e sistêmicas caracterizadas por nefrite intersticial à ATR proximal e distal.[3] [5] Esses relatos incluem casos de doença de Wilson e hepatite crônica ativa,[92] [93] lúpus eritematoso sistêmico (LES),[94] tireoidite e doença de Graves,[18] [95] , bem como uma rejeição de aloenxerto renal.[28]
- A fisiopatologia em algumas ocorrências é sugerida pelos achados em um caso relatado de síndrome de Sjögren em que a ausência da H(+)-ATPase no néfron distal foi demonstrada por coloração imunofluorescente no material da biópsia renal.[20] [21]
- A ATR é uma complicação rara em todas as doenças listadas acima.

## hiperparatireoidismo

- Associado à ATR proximal e à síndrome de Fanconi parcial. O paratormônio deprime a reabsorção de fosfato e geralmente deprime a reabsorção tubular proximal, inclusive a reabsorção de bicarbonato.

## ascendência tailandesa ou do sudeste asiático

- A ATR distal hereditária com ovalocitose e anemia hemolítica foi relatada em pacientes com esse histórico.[96] [97] [98]

## tetraciclina fora da validade

- Estudos em animais mostram que os metabólitos da tetraciclina inibem o metabolismo celular e, teoricamente, inibem a reabsorção pela depleção de intermediários de energia.[99]

## terapia com cisplatina

- A platina, um metal pesado, causa toxicidade celular generalizada. A cisplatina é um clatrato desenvolvido para remover o metal intracelularmente. Vários efeitos renais tóxicos são conhecidos.[9]

**exposição ao tolueno, paraquat, lisol**

- Nenhuma fisiopatologia exata foi sugerida além da nefrotoxicidade.[74] [100] [101]

**ascendência balcânica**

- A síndrome de Fanconi é ocasionalmente vinculada à nefropatia dos Bálcãs, associada à residência em partes do vale do Danúbio. A fisiopatologia é desconhecida. Embora não comprovada, a exposição ao ácido aristocólico da flora local e a hidrocarbonetos aromáticos de líquidos escoados de depósitos de carvão já foi sugerida como fator desencadeante.[102] [103]

**Doença de Dent**

- Foi demonstrado que a doença de Dent é causada por uma mutação do canal de cloreto renal CLC-5. O canal associa-se à H(+)-ATPase tipo V nas vesículas intracelulares acidificantes do tipo associado à reabsorção de proteínas e peptídeos. Podem ocorrer anormalidades na reabsorção de substratos pela reciclagem diminuída das proteínas transportadoras na membrana apical.[40]

**superdosagem de ibuprofeno**

- Vários relatos de casos sugerem que o uso crônico de ibuprofeno e a superdosagem aguda de ibuprofeno, na maioria das vezes em combinação com hidrocodona, podem apresentar acidose metabólica mista (anion gap alto, mas potencial hidrogeniônico [pH] urinário inadequadamente alto), o que é sugestivo de ATR. O mecanismo é desconhecido, mas suspeita-se que o ibuprofeno possa inibir a anidrase carbônica in vivo.[104] [105]

**lamivudina**

- A síndrome de Fanconi reversível foi relatada em pacientes tratados para hepatite B e HIV com esquemas contendo lamivudina. Existem hipóteses de que a lesão mitocondrial foi a responsável.[106]

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco principais são: infância, obstrução do trato urinário, diabetes mellitus, cirrose biliar primária, nefrocalcinose, nefrolitíase e determinados medicamentos/toxinas.

**retardo de crescimento (comum)**

- As crianças com acidose tubular renal (ATR) hereditária (proximal ou distal) frequentemente apresentam um retardo de crescimento. Esse quadro melhora com o tratamento da acidose.

**fraqueza muscular (comum)**

- Pode ser observada em crianças com a síndrome de Fanconi causada por distúrbios metabólicos hereditários e em doença adquirida. Um mecanismo proposto é a deficiência de carnitina causada por perda de carnitina na urina. A depleção de fosfato e a hipocalcemia também podem contribuir.

**retardo do crescimento pômdero-estatural (crianças) (incomum)**

- Pode suscitar uma investigação para a ATR; também pode estar associado a retardo de crescimento e doença óssea.

**hipoglicemia após ingestão de frutose (incomum)**

- Característica de intolerância à frutose.

**raquitismo (incomum)**

- As crianças com a síndrome de Fanconi e ATR proximal apresentam perda persistente de fosfato renal que é resistente à vitamina D. O genu valgum é o achado mais óbvio nessa complicação.

**etnia/nacionalidade (incomum)**

- Na síndrome de Fanconi atribuível à nefropatia dos Bálcãs, há história de residência por tempo prolongado na região dos Bálcãs.[\[70\]](#)
- Além disso, sabe-se que algumas doenças metabólicas hereditárias associadas à síndrome de Fanconi ocorrem com alta frequência em populações específicas.

**nefrolitíase (incomum)**

- Os pacientes podem ter uma história de cálculos renais.

**Outros fatores de diagnóstico****surdez (incomum)**

- A ATR distal com surdez pode ser hereditária como uma doença autossômica recessiva.[\[6\]](#) [\[12\]](#) [\[15\]](#)

**disfunção hepática (incomum)**

- Observada quando há intolerância à frutose não tratada, doença de Wilson, galactosemia e tirosinemia.

**osteopenia, osteopetrose, nefrocalcinose e calcificações cerebrais (incomum)**

- Na presença de acidose metabólica hipercalêmica, esses fatores sugerem uma deficiência de anidrase carbônica II.[\[3\]](#) [\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#) [\[38\]](#)

**nefrocalcinose (incomum)**

- Os pacientes com esse distúrbio podem apresentar defeitos de acidificação e ATR distal. A acidose pode ser incompleta e apenas revelada durante os exames de carga ácida.[\[29\]](#) [\[30\]](#) [\[31\]](#)

**respiração de Kussmaul (incomum)**

- Em pacientes com acidose grave, pode haver uma hiperventilação causada por compensação respiratória.

**anormalidades oculares (cataratas, glaucoma, ceratopatia em banda), retardo de crescimento, função intelectual comprometida, calcificação dos gânglios da base (incomum)**

- Síndrome rara de ATR proximal autossômica recessiva com anormalidades oculares.[\[3\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#)

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>bicarbonato sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame mais sensível para a maioria das formas de acidose tubular renal (ATR). O achado de baixa concentração de bicarbonato sérico é o ponto de partida usual para a investigação da acidose metabólica.[2] [3] Em geral, 15 a 19 mmol/L (15-19 mEq/L) na ATR proximal; a ATR distal clássica pode manifestar-se com níveis séricos de bicarbonato mais baixos; a hipobicarbonatemia não é tão grave na ATR hiperclorêmica (tipo IV). Na ATR incompleta, o bicarbonato pode estar normal na ausência de carga ácida.</li> <li>Uma depressão grave do bicarbonato sérico, (&lt;18 mmol/L [&lt;18 mEq/L] ou até mesmo &lt;15 mmol/L [&lt;15 mEq/L]), é o ponto de partida usual para o diagnóstico da síndrome de Fanconi. Uma vez determinado que o bicarbonato esteja adequadamente baixo, é obrigatória a determinação do pH na gasometria arterial.</li> </ul>	<b>baixa</b>
<b>cloreto sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Na ausência de quadros clínicos que causam confusão, os pacientes com formas completas de ATR são hiperclorêmicos, mas o cloreto pode estar normal na ATR distal. Se os níveis séricos de bicarbonato e cloreto estiverem abaixo do normal e o sódio sérico estiver normal, significa que o paciente apresenta um distúrbio de anion gap.</li> <li>Se a acidose metabólica for confirmada pela medição do pH e da concentração de bicarbonato, o achado de níveis elevados de cloreto avança o diagnóstico para acidose metabólica hiperclorêmica.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>sódio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se os níveis séricos de sódio e cloreto estiverem elevados, a possibilidade de desidratação real será considerada.</li> </ul>	<b>esperado: normal</b>
<b>potássio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um potássio sérico abaixo de 3.5 mmol/L (3.5 mEq/L) é comum para a ATR proximal e ATR distal clássica; um potássio sérico acima de 5.0 mmol/L (5.0 mEq/L) é comum para a ATR distal hiperclorêmica.[3]</li> </ul>	<b>variável</b>
<b>pH do sangue arterial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Por definição, o pH do sangue arterial deve estar abaixo do normal (&lt;7.35) para fechar o diagnóstico de ATR distal clássica, ATR proximal (incluindo síndrome de Fanconi) e ATR distal hiperclorêmica, a menos que o paciente apresente um quadro de equilíbrio ácido-básico misto pela presença de algum distúrbio alcalótico concomitante.[1] [2] [3]</li> <li>A ATR distal incompleta geralmente apresenta um pH arterial normal e só pode ser diagnosticada após um exame provocativo.</li> <li>Se o pH arterial for normal ou mais alto na ausência de um segundo distúrbio do equilíbrio ácido-básico, o paciente com bicarbonato e potássio séricos baixos tem uma alcalose respiratória, não uma ATR.</li> <li>Em crianças situadas em um percentil baixo para altura em relação à idade, sugere-se a medição do pH venoso arterializado antes dos 3 anos de idade.[109] [110]</li> </ul>	<b>baixa</b>

Exame	Resultado
<b>anion gap sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em todos os tipos de ATR, o anion gap é normal (12 a 18); um anion gap sérico elevado indica a presença de outro tipo de acidose.[112] [117]</li> <li>Um anion gap sérico aumentado com bicarbonato baixo e acidemia indica a presença de uma forma de acidose de anion gap.[117]</li> <li>Um anion gap normal com acidose limita as possibilidades de diagnóstico para ATR, perda de bicarbonato causada por diarreia e ingestão de ácidos.</li> </ul>	normal
<b>pH da urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame mais sensível e específico para o diagnóstico da ATR distal clássica. O diagnóstico da ATR distal clássica é feito quando o pH urinário não pode ser reduzido para menos de 5.5 na presença de acidose metabólica hiperclorêmica com um pH arterial anormalmente baixo.[1] [2] [3]</li> </ul>	>5.5 na ATR distal clássica

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>aldosterona sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trata-se do exame mais sensível e específico para a deficiência de aldosterona, uma causa de ATR distal hiperclorêmica. Recomendado para os pacientes com uma ATR distal hiperclorêmica que não estejam usando medicamentos conhecidos por causar o distúrbio.</li> <li>A deficiência de aldosterona caracteriza-se pela aldosterona baixa, apesar de hipercalemia e acidemia. Quando há resistência à aldosterona, o nível é normal ou elevado.</li> </ul>	baixa em estados de deficiência de aldosterona; normal ou alta quando há resistência à aldosterona
<b>anion gap urinário</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame só realizado quando há suspeita de ATR distal e o pH urinário é inferior a 5.5 na presença de acidemia.</li> <li>Quando a concentração de cloreto na urina excede a soma das concentrações de sódio e potássio presentes na urina ácida, não há uma presença significativa de amônio.[111] [112]</li> </ul>	ausência de amônia
<b>medição da excreção fracionada de bicarbonato</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exame padrão para a ATR proximal. A excreção fracionada de bicarbonato (EF de bicarbonato [%]) do bicarbonato e da creatinina presentes na urina e no sangue é calculada.</li> <li>EF de bicarbonato (%) = <math>100 \times (\text{bicarbonato urinário} / \text{bicarbonato sérico}) / (\text{creatinina urinária} / \text{creatinina sérica})</math>.</li> <li>Na ATR proximal, a EF de bicarbonato (%) excede 10% a 15% quando o bicarbonato sérico excede 20 a 22 mmol/L (20-22 mEq/L).[2] [3] [5]</li> </ul>	bicarbonatúria na ATR proximal

Exame	Resultado
<p><b>pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) na urina - infusão de bicarbonato</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>É realizada uma infusão de bicarbonato de sódio a 0.9% até que a concentração de bicarbonato na urina alcance 80 mmol/L (80 mEq/L). A urina é coletada sob óleo mineral ou retirada com seringa imediatamente após a micção. A pCO<sub>2</sub> é determinada com um analisador de gases sanguíneos. A medição é feita antes e após a infusão de bicarbonato de sódio.</li> <li>A pCO<sub>2</sub> da urina não aumenta na ATR distal. Se a acidificação distal for normal, a pCO<sub>2</sub> medida na urina será &gt;70 mmHg (torr) após a infusão de bicarbonato suficiente para produzir uma concentração de bicarbonato na urina &gt;80 mmol/L (&gt;80 mEq/L).<sup>[115]</sup></li> </ul>	<p>a pCO<sub>2</sub> não aumenta na ATR distal</p>
<p><b>exame de furosemida</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>O efeito de uma dose de 40 ou 80 mg de furosemida no pH urinário e na concentração de potássio na urina é comparado aos valores pré-furosemida. Os resultados da urina são medidos de hora em hora por até 3 horas. Indivíduos normais reduzem o pH para &lt;5.5 e aumentam o potássio urinário.</li> <li>O exame é usado para avaliar os defeitos de acidificação quando a acidose metabólica não é evidente. Quando a furosemida não reduz o pH urinário para menos de 5.5, mas o potássio urinário sofre um aumento significativo, há a presença de ATR.<sup>[3] [83]</sup> Quando não há redução do pH nem aumento do potássio urinário, os resultados sugerem deficiência ou resistência à aldosterona.</li> </ul>	<p>pH &gt;5.5 e potássio elevado (ATR distal); pH &gt;5.5 e potássio normal (deficiência de aldosterona)</p>
<p><b>exame de carga de cloreto de amônio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Só realizado quando há suspeita de ATR distal com base no quadro clínico subjacente, mas o equilíbrio ácido-básico clínico é normal e o pH urinário é adequado.</li> <li>O cloreto de amônio é administrado por via oral em uma dose de 0.1 g/kg da massa corporal magra durante 1 (teste curto) ou 3 dias (teste longo). Em pessoas normais, o pH urinário cai abaixo de 5.5 e a excreção de amônio na urina triplica.<sup>[3] [118]</sup> Os pacientes com ATR distal clássica não conseguem reduzir o pH.</li> </ul>	<p>pH &gt;5.5 (ATR distal clássica)</p>
<p><b>exame de furosemida e fludrocortisona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para um diagnóstico na ATR incompleta sem acidose evidente.</li> <li>É feita a coleta de uma amostra basal de urina, após a qual o paciente recebe 40 mg de furosemida e 1 mg de fludrocortisona. A urina é coletada de hora em hora durante 6 horas. Pacientes com ATR distal não conseguem baixar o pH urinário para &lt;5.3; os controle normais abaixam o pH para menos de 5.3 após 3 horas.<sup>[119]</sup></li> </ul>	<p>pH &gt;5.3 (ATR distal)</p>
<p><b>glicose urinária</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A presença de glicosúria na vigência de normoglicemia indica uma excreção inadequada de glicose e corrobora o diagnóstico da síndrome de Fanconi em pacientes com uma ATR proximal. Deve ser usada a medição direta em vez da medição de substâncias redutoras na urina.</li> </ul>	<p>glicose presente em uma amostra de urina colhida simultaneamente a uma amostra de sangue com glicemia normal na síndrome de Fanconi</p>



Exame	Resultado
<b>reabsorção tubular máxima (Tm) de fosfato</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amostras de urina e sangue são coletadas ao mesmo tempo e enviadas para a medição da concentração de fosfato e creatinina.</li> <li>• A reabsorção tubular máxima do fosfato por TFG é calculada como: <math>\text{fosfato plasmático} - (\text{fosfato urinário} \times \text{creatinina plasmática} / \text{creatinina urinária})</math>. Os resultados são mais bem interpretados em consulta com um especialista.<sup>[120]</sup></li> </ul>	<b>reduzida na síndrome de Fanconi</b>
<b>excreção fracionada de aminoácidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Os aminoácidos totais (AAT) livres na urina são determinados primeiro por exames de rastreamento (cromatografia em camada delgada). A medição exata de AAT séricos e urinários pode ser feita por cromatografia gasosa ou outros métodos.</li> <li>• A excreção fracionada dos AAT é calculada como: <math>[1 - (\text{aminoácidos urinários} \times \text{creatinina plasmática}) / (\text{aminoácidos plasmáticos} \times \text{creatinina urinária})] / 100</math>. Os resultados são interpretados por comparação com os casos anteriores.<sup>[121]</sup></li> </ul>	<b>aumentada na síndrome de Fanconi</b>
<b>ultrassonografia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O exame deve ser realizado em pacientes com uma ATR distal hipercalêmica que não tenham deficiência de aldosterona e que não estejam usando medicamentos notoriamente associados à ATR distal hipercalêmica. Ele também deve ser realizado quando um paciente com uma ATR distal hipercalêmica apresenta história sugestiva de prostatismo.</li> </ul>	<b>algum grau de dilatação do ureter, pelve renal e caliectasia</b>
<b>tomografia computadorizada (TC)/TC espiral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A TC pode ser usada para avaliar a obstrução do trato urinário quando a ultrassonografia não está disponível ou quando o exame de ultrassonografia é limitado pelo tamanho do paciente. A TC também pode ser usada para avaliar cálculos e obstrução ureteral.</li> </ul>	<b>a dilatação do ureter, pelve renal e caliectasia revelam uma obstrução significativa; nefrocalcinose e/ou nefrolitíase</b>
<b>cintilografia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A cintilografia renal é mais sensível para a detecção de obstrução que a ultrassonografia ou a TC. Os exames nucleares são realizados para avaliar uma possível obstrução em pacientes com uma ATR distal hipercalêmica sem causa óbvia.</li> </ul>	<b>clearance tardio de radionuclídeo da pelve renal; sem resposta à furosemda</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Alcalose respiratória</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes quase sempre são assintomáticos.</li> <li>As gestantes e os pacientes com cirrose hepática geralmente apresentam uma alcalose respiratória.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A chave para diferenciar entre a acidose tubular renal (ATR) e a alcalose respiratória é o pH do sangue arterial. Na ATR, o pH é sempre baixo. Quando o bicarbonato sérico está baixo, um pH arterial de 7.37 ou mais indica que o diagnóstico é alcalose respiratória.</li> </ul>
<b>Diarreia inespecífica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes diferem daqueles com a ATR pela presença de um pH urinário baixo e um grande anion gap urinário negativo. Achados laboratoriais similares no sangue e na urina ocorrem após a ingestão de cloreto de amônio. As evidências de acidificação urinária normal descartam a ATR nesses casos.</li> </ul>
<b>Cetoacidose diabética</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de tratamento contínuo de cetoacidose diabética com insulina e grandes volumes de infusão de cloreto de sódio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O pH urinário é baixo quando há acidose nesse contexto, a menos que a excreção de cetonúria seja extremamente alta.</li> </ul>
<b>Glicosúria renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podem ser confundidas com a síndrome de Fanconi. Os pacientes com glicosúria renal exibem glicosúria em níveis normais de glicose sérica, mas não apresentam acidemia, bicarbonatúria, aminoacidúria nem fosfatúria. Pode ser adquirida ou congênita.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bicarbonato sérico e pH arterial normais, fosfato sérico normal e medições normais de excreção urinária de bicarbonato, fosfato e aminoácidos.</li> </ul>
<b>Aminoacidúrias primárias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podem ser confundidas com a síndrome de Fanconi. Os pacientes com aminoacidúrias primárias demonstram uma excreção urinária de um ou mais aminoácidos, mas não apresentam acidemia, glicosúria nem fosfatúria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis normais de bicarbonato sérico, glicose urinária, excreção de fosfato urinário, fosfato sérico, concentração de bicarbonato na urina.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Classificação modificada com base em diagnósticos de ATR

#### ATR distal clássica (ATR tipo I)

- Comprometimento da secreção de prótons no néfron distal em maior grau que o esperado para a função renal do paciente.
- Acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH da urina é elevado de forma anormal, apesar da acidose sistêmica.

#### ATR proximal (ATR tipo II)

- Caracterizada pela incapacidade de o túbulo proximal reabsorver normalmente o bicarbonato filtrado.
- Acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH urinário é normalmente baixo (<5.5) na presença de acidemia.
- Quando o bicarbonato sérico é normalizado por infusão de bicarbonato, a excreção fracionada de bicarbonato excede 15%.

#### síndrome de Fanconi

- A excreção fracionada de bicarbonato excede 15% quando o bicarbonato sérico é >20 mmol/L (>20 mEq/L).
- Excreção de glicose urinária mensurável quando a glicose sérica é <5.5 mmol/L (<5.5 mEq/L).

#### Deficiência de anidrase carbônica II

- Caracterizada por acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia.
- O pH urinário é alto durante a acidose, e a excreção fracionada de bicarbonato é maior que o normal, indicando um distúrbio de acidificação urinária nos néfrons proximal e distal.
- Causada por uma deficiência hereditária de anidrase carbônica.

#### ATR distal hiperclorêmica (ATR tipo IV)

- Caracterizada por uma acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipercalemia.
- O pH urinário é baixo durante a acidose (<5.5), mas o anion gap urinário é positivo, indicando uma ausência de amônio na urina.
- Causada por deficiência ou resistência à aldosterona.

#### ATR distal induzida por anfotericina B (ATR por backleak)

- Caracterizada por uma acidose metabólica hiperclorêmica com anion gap sérico normal e hipocalemia em pacientes que recebem o tratamento com anfotericina B.
- O pH urinário excede 5.5 em acidemia, mas a pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>) na urina aumenta normalmente durante a infusão de bicarbonato.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O primeiro objetivo do tratamento da acidose tubular renal (ATR), presumindo-se a ausência de causas reversíveis, como a obstrução do trato urinário ou administração contínua de medicamentos, é prescrever ao paciente a administração de álcalis suficientes para normalizar o pH sanguíneo e a concentração de bicarbonato.[3] [5] [6] [122] Isso é feito submetendo o paciente à terapia com bicarbonato de sódio ou com uma solução de citrato de sódio e ácido cítrico (solução de Shohl) diariamente em doses fracionadas. A reposição de potássio também é necessária na ATR hipocalêmica.

### ATR distal clássica (tipo I)

Na ATR distal clássica (tipo I), a terapia de reposição de álcalis é administrada para corrigir a acidose metabólica e manter os níveis normais de potássio sérico.

O tratamento com álcalis restaura o equilíbrio ácido-básico, evita o consumo da massa muscular esquelética por processos de tamponamento e restaura o crescimento em crianças.

Os déficits de potássio podem ser significativos. A administração de bicarbonato conduz o potássio para dentro das células e pode agravar agudamente a hipocalcemia. Por essa razão, os déficits graves de potássio devem ser pelo menos parcialmente corrigidos antes que a administração de bicarbonato seja iniciada. Com o tempo, o tratamento com álcalis restaura o volume do líquido extracelular, diminuindo o estímulo à excreção de potássio. A correção da acidose proporciona alguns benefícios, como a prevenção da insuficiência renal (especialmente quando o paciente tem nefrocalcinose) e redução da frequência de nefrocalcinose.

Na ATR distal em adultos, o paciente pode iniciar com uma dose de 1-3 mmol/kg (1-3 mEq/kg) de álcali administrados em doses fracionadas. Uma solução de Shohl ou K-Shohl ou apenas uma solução de citrato de potássio e ácido cítrico pode ser usada. Em pacientes com uma hipocalcemia problemática, as soluções com potássio podem ser preferíveis.

A dose é ajustada para elevar o pH e o bicarbonato até os níveis normais, se possível.

As crianças com uma ATR distal requerem doses mais altas (até 5-8 mmol/kg/dia [5-8 mEq/kg/dia]) de álcali.[123]

Se necessário, suplementos de potássio também devem ser administrados.

### ATR proximal (tipo II)

Os pacientes com uma ATR proximal geralmente requerem doses de pelo menos 6 a 10 mmol/kg/dia (6-10 mEq/kg/dia) de álcali de solução de Shohl ou de K-Shohl em doses fracionadas.[14] [33] As soluções contêm 1 mmol (1 mEq) de base por mL de solução.

Se for administrada uma quantidade de álcali suficiente, o crescimento normal poderá ser restaurado.[124]

A dose é ajustada para elevar o pH e o bicarbonato até os níveis normais, se possível; entretanto, perdas urinárias contínuas prejudicam esse objetivo. Doses de 20 mmol/kg/dia (20 mEq/kg/dia) podem ser necessárias.

As soluções de ácido cítrico com potássio contêm quantidades iguais de citrato de sódio e de potássio (solução de K-Shohl) ou apenas citrato de potássio e ácido cítrico, podendo ser preferíveis se o paciente apresentar uma hipocalcemia problemática.

Se necessário, suplementos de potássio também devem ser administrados.

Convém observar que, como uma maior quantidade de álcali é administrada e a bicarbonatúria aumenta, as perdas de potássio urinário são exacerbadas. A hidroclorotiazida pode ser usada para gerar depleção de volume leve e aumentar a reabsorção proximal.<sup>[3]</sup> Teoricamente, a hidroclorotiazida pode aumentar a reabsorção proximal de bicarbonato, mas agrava as perdas de potássio. A hidroclorotiazida pode ser adicionada caso o nível de bicarbonato aumente apesar do uso regular de soluções alcalinas. Entretanto, quando isso ocorre, é necessária uma suplementação de potássio adicional.

## **síndrome de Fanconi**

O aspecto mais importante do tratamento na síndrome de Fanconi é a reposição da perda de bicarbonato em crianças (5-15 mmol/kg/dia [5-15 mEq/kg/dia]). Isso é importante em função do impacto da acidose metabólica no metabolismo ósseo. O tratamento é o mesmo que o da ATR proximal (tipo II). Além disso, em geral, todas as modalidades de tratamento administradas para uma ATR proximal são aplicáveis. As perdas de fosfato devem ser contabilizadas (1-3 g/dia de fosfato por via oral), podendo ser necessária a administração de vitamina D quando os níveis são inadequados. A reposição de carnitina pode ser útil. Ocorre uma perda de aminoácidos, mas uma dieta normal é suficiente para corrigir essas perdas. Hipocalcemia, que é um problema secundário, deve ser tratada por suplementação,<sup>[9]</sup> como na ATR proximal. A descrição dos tratamentos específicos para os distúrbios metabólicos hereditários associados à síndrome de Fanconi e à ATR proximal (por exemplo, síndrome de Lowe, cistinose, galactosemia) ultrapassa o escopo desta discussão.

## **ATR distal hipercalêmica (tipo IV)**

Há 2 anormalidades que requerem tratamento na ATR distal hipercalêmica: acidose e hipercalcemia. A hipercalcemia geralmente é um problema mais agudo, óbvio e importante. A hipercalcemia suprime o metabolismo da amônia e limita, assim, a excreção de amônio, causando, na verdade, a acidose; a correção da hipercalcemia pode aliviar a acidose em grande parte restaurando os níveis normais de excreção de amônio.

Na ATR tipo 4, a gravidade da hipercalcemia costuma ser decisiva para começar o tratamento. A correção da sobrecarga de potássio pode aumentar a produção e a excreção de amônia a ponto de ocorrer uma melhora significativa da acidose. Os medicamentos notoriamente associados à hipercalcemia devem ser descontinuados. Os pacientes devem evitar substitutos do sal que contenham potássio e seguir uma dieta com baixo teor de potássio.

A causa da ATR distal hipercalêmica geralmente é a deficiência de aldosterona. Em pacientes com essa etiologia de ATR, pode ser feita reposição com fludrocortisona. Recomenda-se restringir o potássio na dieta.

Os pacientes com uma ATR distal hipercalêmica que sejam resistentes à aldosterona devem ser tratados com restrição de potássio. Os pacientes com uma resistência à aldosterona (às vezes considerados portadores de ATR tipo IV real) não respondem à fludrocortisona. Esses pacientes devem receber a furosemida ou outro diurético de alça enquanto são mantidos em uma dieta sem restrições de sal.

Os pacientes com uma ATR distal hipercalêmica devem receber uma solução de Shohl. O uso da solução de K-Shohl e de outras formas de preparações de ácido cítrico que incluem sal de potássio deve ser evitado.

## Deficiência de anidrase carbônica

Pela raridade dessa entidade, não há diretrizes de tratamento clínico prontamente disponíveis. Deve-se considerar a terapia com álcalis com solução de Shohl padrão ou soluções de Shohl que contenham potássio e suplementação de potássio, conforme necessário. Atualmente, não há tratamento disponível para repor a enzima ausente.

## Backleak de prótons (ATR induzida por anfotericina B)

A administração de álcalis, que visa a elevar o bicarbonato sérico e aumentar o aporte distal de bicarbonato, atua como uma solução tampão nos locais de acidificação do néfron distal. Alguns dos prótons secretados serão combinados ao bicarbonato, gerando, por fim, dióxido de carbono e água, que serão excretados. Uma quantidade suficiente de solução de Shohl deve ser administrada para restaurar o nível de bicarbonato sérico para próximo do normal. As perdas de potássio devem ser repostas conforme necessário.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		( resumo )
<b>acidose tubular renal (ATR) distal clássica (tipo I)</b>		
	<b>1a</b>	<b>solução alcalina de sódio ou com potássio</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de potássio</b>
<b>acidose tubular renal (ATR) proximal (incluindo síndrome de Fanconi)</b>		
	<b>1a</b>	<b>solução alcalina de sódio e/ou com potássio</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de potássio</b>
	<b>adjunto</b>	<b>hidroclorotiazida</b>
<b>acidose tubular renal (ATR) distal hipercalêmica (tipo IV) + deficiência de mineralocorticoides</b>		
	<b>1a</b>	<b>fludrocortisona + restrição de potássio na dieta</b>
	<b>adjunto</b>	<b>terapia com solução alcalina de sódio</b>



Em curso		( resumo )
<b>acidose tubular renal (ATR) distal hipercalêmica (tipo IV) + resistência a mineralocorticoides</b>		
	<b>1a</b>	<b>diurético de alça + restrição de potássio + dieta rica em sal</b>
	<b>adjunto</b>	<b>terapia com solução alcalina de sódio</b>
<b>deficiência de anidrase carbônica</b>		
	<b>1a</b>	<b>solução alcalina de sódio ou com potássio</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de potássio</b>
<b>backleak de prótons</b>		
	<b>1a</b>	<b>solução alcalina de sódio ou com potássio</b>
	<b>adjunto</b>	<b>suplementação de potássio</b>

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Em curso

#### acidose tubular renal (ATR) distal clássica (tipo I)

##### 1a solução alcalina de sódio ou com potássio

- » A terapia de reposição de álcalis é administrada para corrigir a acidose metabólica e manter os níveis normais de potássio sérico.
- » A dose de álcali começa em 1 mmol/kg (1 mEq/kg) e é aumentada conforme necessário para normalizar o bicarbonato sérico. Os déficits graves de potássio devem ser pelo menos parcialmente corrigidos antes que a administração de bicarbonato seja iniciada.
- » Qualquer uma das diversas soluções pode ser usada. A solução de Shohl geralmente é a mais aceita. As variantes da solução de Shohl com potássio devem ser usadas quando há déficit significativo de potássio.
- » Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

##### adjunto suplementação de potássio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » A ATR distal clássica geralmente apresenta déficits significativos de potássio e perdas contínuas de potássio na urina.
- » Em razão dos efeitos da hipocalcemia no ritmo cardíaco e na função nervosa e muscular, devem ser feitas tentativas para corrigir o equilíbrio de potássio até o nível normal: por exemplo, suplementação de potássio.
- » O potássio sérico deve ser verificado em intervalos e o tratamento ajustado conforme necessário. Embora sua ocorrência seja improvável, uma reposição excessiva ou muito rápida pode resultar em hipercalemia. As taxas de infusão >10 mmol/hora (>10 mEq/hora) devem ser usadas com cuidado em pacientes com níveis de potássio extremamente baixos.

#### acidose tubular renal (ATR) proximal (incluindo síndrome de Fanconi)

## Em curso

**1a solução alcalina de sódio e/ou com potássio**

- » O tratamento tem como objetivo corrigir a acidose e manter a concentração do bicarbonato sérico em um nível próximo do normal.[3]  
[122] Uma grande quantidade de bicarbonato geralmente é necessária para corrigir a acidose (pode alcançar 10-20 mmol/kg/dia [10-20 mEq/kg/dia] de bicarbonato).[3]
- » A excreção de potássio é aumentada pela bicarbonatúria; portanto, uma combinação de sais sódicos e de potássio geralmente é usada para tratar esse distúrbio.
- » Na presença de hipocalemia grave, pode ser necessário repor os depósitos de potássio antes de administrar grandes doses de álcalis.
- » Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

**adjunto suplementação de potássio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » O tratamento é administrado quando a hipocalemia é evidente. Se os pacientes apresentarem hipocalemia antes do início do tratamento com álcalis, o potássio deverá ser administrado primeiro, pois, quando o bicarbonato sérico é aumentado, a bicarbonatúria e a excreção de potássio urinário aumentam.
- » A suplementação de potássio também é necessária quando a hidroclorotiazida é usada como um tratamento adjuvante.
- » As taxas de infusão >10 mmol/hora (>10 mEq/hora) devem ser usadas com cuidado em pacientes com níveis de potássio extremamente baixos.

**adjunto hidroclorotiazida**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **hidroclorotiazida:** 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

- » O defeito na reabsorção de bicarbonato proximal na ATR proximal é profundo. A simples reposição de álcalis por suplementação oral

## Em curso

pode ser muito difícil pela natureza impalatável das soluções usadas.

» A hidroclorotiazida é usada como tratamento suplementar. Esse fármaco, ou qualquer outro diurético tiazídico, pode ser usado para induzir um estado de contração de volume, o que, por sua vez, estimula a reabsorção proximal geral. A reabsorção do bicarbonato proximal aumenta à medida que a reabsorção proximal geral aumenta. Esse efeito ajuda a aumentar o bicarbonato sérico.

» Entretanto, o estado de contração de volume induzido por diuréticos tiazídicos estimula a secreção de aldosterona e aumenta a secreção de potássio no néfron distal. Assim, as perdas de potássio se agravam e podem resultar em hipocalcemia grave e depleção de potássio. A suplementação de potássio sempre é necessária quando tiazidas são usadas na ATR proximal.

**acidose tubular renal (ATR) distal  
hipercalêmica (tipo IV) + deficiência  
de mineralocorticoides**

**1a fludrocortisona + restrição de potássio na dieta**

**Opções primárias**

» **fludrocortisona:** 0.1 a 0.3 mg/dia por via oral

» Em alguns pacientes, a correção do déficit de potássio pode melhorar a produção de amônia a ponto de melhorar significativamente a acidose.

» Os medicamentos notoriamente associados à hipercalemia devem ser descontinuados.

» Os pacientes devem evitar substitutos do sal que contenham potássio e seguir uma dieta com baixo teor de potássio.

» A fludrocortisona deve ser administrada (com cuidado em situações especiais, como a da necessidade de evitar a administração de mineralocorticoides em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão).

» Quando o nível de potássio sérico é controlado, é comum haver uma melhora associada na acidose pelo aumento da excreção de amônio.

## Em curso

» Em pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca ou idade avançada, o uso de fludrocortisona pode resultar na retenção excessiva de sódio e na exacerbação de hipertensão ou edema. O nível de potássio deve ser monitorado.

» O tratamento é vitalício.

**adjunto terapia com solução alcalina de sódio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A administração de álcalis poderá ser necessária se a correção da deficiência de mineralocorticoides e o equilíbrio de potássio não normalizarem o bicarbonato sérico.

» Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

**acidose tubular renal (ATR) distal hipercalêmica (tipo IV) + resistência a mineralocorticoides****1a diurético de alça + restrição de potássio + dieta rica em sal****Opções primárias**

» **furosemida**: 20-80 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

**OU**

» **bumetanida**: 0.5 a 2 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia

» Os pacientes devem evitar substitutos do sal e medicamentos que contenham potássio e seguir uma dieta com baixo teor de potássio.

» Nesses pacientes, tenta-se aumentar a perda de potássio urinário com diuréticos de alça, que inibem diretamente a reabsorção de potássio na alça de Henle.

» As perdas de potássio causadas pelo diurético podem aumentar ainda mais caso não haja uma restrição de sódio na dieta, ou até mesmo se houver um estímulo ao seu consumo. Entretanto, como muitos desses pacientes têm idade avançada e algum grau de insuficiência renal, sua pressão arterial e o equilíbrio do sódio devem ser monitorados de forma relativamente rigorosa.

» Deve-se prestar atenção à volemia do paciente. A depleção de volume e sobrecarga de

## Em curso

## adjunto

volume devem ser evitadas. O nível de potássio deve ser monitorado.

**terapia com solução alcalina de sódio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Além das medições para corrigir o equilíbrio de potássio, os pacientes também podem precisar usar soluções alcalinas para melhorar o equilíbrio ácido-básico.

» As soluções com potássio devem ser evitadas; portanto, a solução de Shohl é a terapia primária aqui e deve ser ajustada até a normalização do bicarbonato sérico.

» Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

## deficiência de anidrase carbônica

## 1a

**solução alcalina de sódio ou com potássio**

» Não há tratamento específico para esse tipo de ATR.

» A terapia de reposição de álcalis é administrada para corrigir a acidose metabólica e manter os níveis normais de potássio sérico conforme necessário.

» Os déficits graves de potássio devem ser pelo menos parcialmente corrigidos antes que a administração de bicarbonato seja iniciada.

» Qualquer uma das diversas soluções pode ser usada. A solução de Shohl geralmente é a mais aceita. As variantes da solução de Shohl com potássio devem ser usadas quando há déficit significativo de potássio.

» Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

## adjunto

**suplementação de potássio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Não há um tratamento específico para esse tipo de ATR. Entretanto, quando há um déficit de potássio, uma suplementação adicional de potássio pode ser necessária. As taxas de infusão >10 mmol/hora (>10 mEq/hora) devem ser usadas com cuidado em pacientes com níveis de potássio extremamente baixos.

## backleak de prótons

## 1a

**solução alcalina de sódio ou com potássio**

**Em curso**

- » A administração de álcalis, que visa a elevar o bicarbonato sérico e aumentar o aporte distal de bicarbonato, atua como uma solução tampão nos locais de acidificação do néfron distal.
- » Alguns dos prótons secretados serão combinados ao bicarbonato, gerando, por fim, dióxido de carbono e água, que serão excretados.
- » Uma quantidade suficiente de solução de Shohl deve ser administrada para restaurar o nível de bicarbonato sérico para próximo do normal. As perdas de potássio devem ser repostas conforme necessário.
- » Consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à dose.

**adjunto****suplementação de potássio**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » As perdas de potássio devem ser repostas conforme necessário. As taxas de infusão >10 mmol/hora (>10 mEq/hora) devem ser usadas com cuidado em pacientes com níveis de potássio extremamente baixos.



## Recomendações

### Monitoramento

A finalidade do tratamento na acidose tubular renal (ATR) distal clássica é a correção ou quase correção da acidose e da hipocalemia. Como as soluções alcalinas e os suplementos de potássio têm gosto desagradável e são onerosos, recomenda-se monitorar os níveis séricos de bicarbonato e potássio. Os mesmos problemas ocorrem em maior extensão na ATR proximal.

A finalidade máxima do tratamento em crianças é tentar restaurar o crescimento esquelético. Recomenda-se um rigoroso acompanhamento por especialista em nefrologia ou endocrinologia pediátrica.

Os pacientes com uma ATR hipercalêmica (tipo IV) requerem o monitoramento de potássio.

Se a ATR distal hipercalêmica estiver sendo tratada com reposição de mineralocorticoides (fludrocortisona) ou com furosemida e dieta sem restrições de sal, o paciente deverá ser monitorado quanto ao desenvolvimento ou agravamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca e edema pulmonar. Esses riscos são maiores em casos associados a diabetes e hipoaldosteronismo hiporreninêmico.

Na ATR proximal e na síndrome de Fanconi, o monitoramento durante o tratamento é necessário para determinar a efetividade da reposição de álcalis na acidose e a efetividade da reposição de fosfato quando ele é adicionado. Os níveis de potássio também precisam ser verificados durante a terapia com álcalis. Não há diretrizes precisas para a frequência dessas medições.

### Instruções ao paciente

Os pacientes com uma ATR devem ser orientados quanto ao fato de sua doença ser um problema vitalício e, caso ela não seja efetivamente controlada, as consequências serão graves. Essas consequências incluem osteoporose, perda de tecido muscular e fraturas. A terapia também é vitalícia e requer a ingestão regular de álcalis. O paciente deve ser encorajado a ingerir o álcali conforme prescrito, mesmo sendo impalatável. Misturar a solução em água fria ou limonada com adoçante pode ajudar. Os pacientes com uma ATR hipercalêmica devem evitar alimentos ricos em potássio e medicamentos que causem a hipercalemia, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais de venda livre.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>depleção de volume</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Em vários distúrbios hereditários, a depleção de volume e a inanção são observadas logo na primeira infância. Elas resultam da perda maciça de sódio, cloreto e outros substratos, a qual é causada pela falha generalizada do túbulo proximal.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipertensão associada à fludrocortisona e edema ou edema pulmonar</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Muitos pacientes com uma ATR distal hipercalêmica desenvolvem essa doença como consequência do diabetes ou de doença renal intersticial crônica. Esses indivíduos também apresentam uma alta taxa de doença cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e doença renal crônica. Quando a reabsorção de sódio é estimulada, a hipertensão pode agravar-se. Além disso, a retenção de líquidos, na presença de insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, pode causar agravamento de edema e edema pulmonar. Se essas complicações se desenvolverem, a furosemida poderá ser usada para reduzir a retenção de sal, mas poderá ser necessário descontinuar a fludrocortisona.		
<b>nefrocalcinose (acidose tubular renal [ATR] distal clássica)</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
As cargas aumentadas de cálcio filtrado decorrem da liberação de fosfato de cálcio e carbonato de cálcio durante o tamponamento ósseo. O acúmulo do cálcio reabsorvido causa a nefrocalcinose.		
<b>osteoporose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
O tamponamento ósseo da acidose resulta em desmineralização.		
<b>retardo de crescimento em crianças não tratadas com ATR proximal e ATR distal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>A acidose está associada ao catabolismo muscular. O controle da acidose pode restaurar o crescimento normal.</p> <p>Na síndrome de Fanconi, grande parte do retardo de crescimento deve-se aos distúrbios metabólicos subjacentes na maioria dos casos, embora perdas de fosfato e anormalidades no metabolismo da vitamina D sejam importantes, e a perda de carnitina também possa desempenhar um papel.</p>		
<b>raquitismo renal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
As crianças com a síndrome de Fanconi de qualquer causa apresentam um risco de evoluir para um raquitismo renal pela incapacidade de retenção de fosfato pelo rim. A depleção de fosfato resulta na inibição do crescimento e remodelamento ósseos. A perda de vitamina D na urina e a falha na captação e manipulação de vitamina D pelo rim comprometem a resposta renal ao hormônio. Os ossos são pouco mineralizados. O exame físico pode detectar o genu valgum. As radiografias do esqueleto definem o raquitismo. A reposição agressiva de fosfato e a suplementação de vitamina D são úteis em crianças.		
<b>osteopetrose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Consequência direta de defeito genético, não responde ao tratamento atual.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>hipocalemia</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Como o néfron distal é o local mais crítico de manipulação de potássio, está claro que a depleção de potássio na síndrome de Fanconi é um evento secundário. A maioria dos pacientes com uma ATR proximal apresenta algum grau de depleção de volume e hiperaldosteronismo secundário. Quando o bicarbonato é repostado de forma agressiva, o bicarbonato é transportado para o néfron distal em quantidade igual à do bicarbonato de sódio. Na presença de hiperaldosteronismo secundário, o sódio é absorvido, e o lúmen do túbulo distal e o duto coletor tornam-se cada vez mais carregados negativamente em relação ao tecido peritubular. Essa carga negativa aumenta a secreção de potássio pelo túbulo, causando depleção de potássio.</p>		

## Prognóstico

Há poucos estudos que documentam o impacto em longo prazo do tratamento desses distúrbios em adultos. A maioria dos relatórios concentra-se no diagnóstico e na efetividade da intervenção para corrigir a acidose e os distúrbios associados de equilíbrio de potássio.

A terapia com álcalis parece efetiva para prevenir a nefrolitíase e melhorar a nefrocalcinose em pacientes com uma acidose tubular renal (ATR) distal incompleta.

Foi mostrado que a correção agressiva da acidose restaura o crescimento em crianças com uma ATR proximal, mas deve ser iniciada cedo para alcançar o máximo de benefício. O tratamento de crianças com uma ATR distal clássica restaura o crescimento, mas não tem efeito contra a surdez em famílias com uma ATR distal hereditária com surdez.

Na ATR distal hipercalêmica, o potássio sérico pode ser controlado e a acidose melhorada, mas os desfechos em longo prazo não foram estudados.

A evolução e o prognóstico da síndrome de Fanconi dependem do histórico clínico. Quando ela está associada a uma doença metabólica hereditária, a evolução e o prognóstico desse distúrbio é o principal problema. Em pacientes cuja doença seja secundária à exposição a medicamentos ou toxinas, há esperança de regressão da síndrome de Fanconi à medida que o rim se cura da lesão, sendo provável a recuperação da síndrome com a depuração da toxina, evitando-se também uma exposição adicional. Em pacientes com a doença associada à proteinúria, o desfecho também é predominantemente influenciado pelo distúrbio primário, e a recuperação é possível quando o distúrbio é controlado. Os dados existentes não foram analisados efetivamente em relação ao prognóstico em nenhum dos casos.



## Artigos principais

- Batlle D, Moorthi KM, Schluter W, et al. Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma. *Semin Nephrol.* 2006;26:471-478.
- Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2178-2184. [Texto completo](#)
- Haque SK, Ariceta G, Battle G. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4273-4287. [Texto completo](#)
- Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, et al. Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med.* 1977;297:576-583.
- Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med.* 1981;304:373-380.
- Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-269. [Texto completo](#)
- Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004;351:585-592.

## Referências

1. Batlle D, Moorthi KM, Schluter W, et al. Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma. *Semin Nephrol.* 2006;26:471-478.
2. Morris RC Jr. Renal tubular acidosis. Mechanisms, classification and implications. *N Engl J Med.* 1969;281:1405-1413.
3. Rodriguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160-2170. [Texto completo](#)
4. Foreman JW. Fanconi syndrome and other proximal tubule disorders. In: Fehally J, Floege J, Johnson RJ eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007:561-572.
5. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, et al. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2171-2177.
6. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2178-2184. [Texto completo](#)
7. Schwarz C, Benesch T, Kodras K, et al. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2615-2620. [Texto completo](#)

8. Kocyigit I, Unal A, Kavuncuoglu F, et al. Renal tubular acidosis in renal transplantation recipients. *Ren Fail.* 2010;32:687-690.
9. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Fanconi renotubular syndrome 1; FRTS 1: gene map locus 15q15.3. January 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (last accessed 22 September 2017). [Texto completo](#)
10. Haque SK, Ariceta G, Battle G. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4273-4287. [Texto completo](#)
11. Batlle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3691-3704. [Texto completo](#)
12. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, et al: Mutations in the gene encoding the B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet.* 1999;21:84-90.
13. Karet FE, Gainza FJ, Gyory AZ, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;14:6337-6342.
14. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest.* 1997;100:1693-1707.
15. Smith AN, Skaug J, Choate KA, et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet.* 2000;26:71-75.
16. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;335:1570-1580.
17. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore).* 1988;67:84-99.
18. Mason AM, Golding PL. Renal tubular acidosis and autoimmune thyroid disease. *Lancet.* 1970;2:1104-1107.
19. Batlle D, Gaviria M, Grupp M, et al. Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int.* 1982;21:477-485.
20. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, et al. Absence of H(+)-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:264-271.
21. DeFranco PE, Haragasim L, Schmitz PG, et al. Absence of vacuolar H(+)-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjogren's syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:295-301.
22. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, et al. Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med.* 1977;297:576-583.

23. Sebastian A, Schambelan M, Sutton JM. Amelioration of hyperchloremic acidosis with furosemide therapy in patients with chronic renal insufficiency and type 4 renal tubular acidosis. *Am J Nephrol*. 1984;4:287-300.
24. Batlle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med*. 1981;304:373-380.
25. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int*. 1980;17:118-134.
26. Batlle DC. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis associated with selective aldosterone deficiency and distal renal tubular acidosis. *Semin Nephrol*. 1981;1:260-273.
27. Batlle D, Itsarayoungyen K, Arruda JA, et al. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis in sickle cell hemoglobinopathies. *Am J Med*. 1982;72:188-192.
28. Batlle DC, Mozes MF, Manaligod J, et al. The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with kidney transplantation. *Am J Med*. 1981;70:786-796.
29. Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med*. 1982;307:217-221.
30. Higashihara E, Nutahara K, Tago K, et al. Medullary sponge kidney and renal acidification defect. *Kidney Int*. 1984;25:453-459.
31. Morris RC, Yamauchi H, Palubinskas AJ, et al. Medullary sponge kidney. *Am J Med*. 1965;38:883-892.
32. Zhang J, Fuster DG, Cameron MA, et al. Incomplete distal renal tubular acidosis from a heterozygous mutation of the V-ATPase B1 subunit. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307:F1063-1071. [Texto completo](#)
33. Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, et al. Mutations in SLC4A4 cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nat Genet*. 1999;23:264-266.
34. Bernarado AA, Bernardo CM, Espiritu DJ, et al. The sodium bicarbonate cotransporter: structure, function, and regulation. *Semin Nephrol*. 2006;26:352-360.
35. Sly WS, Hewett-Emmett D, Whyte MP, et al. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983;80:2752-2756.
36. Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, et al. Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med*. 1985;313:139-145.
37. Bridoux F, Kyndt X, Abou-Ayache R, et al. Proximal tubular dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study of 2 cases. *Clin Nephrol*. 2004;61:434-439.



38. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, et al. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:292-309.
39. Magen D, Berger L, Coady MJ, et al. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med.* 2010;362:1102-1109. [Texto completo](#)
40. Morimoto T, Uchida S, Sakamoto H, et al. Mutations in CLCN5 chloride channel in Japanese patients with low molecular weight proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:811-818. [Texto completo](#)
41. Klotwijk ED, Reichold M, Helip-Wooley A, et al. Mistargeting of peroxisomal EHHADH and inherited renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;370:129-138.
42. Steinman B, Gitzelmann R, Van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SD, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1489-1520.
43. Zhao X, Sun K, Lan Z, et al. Tenofovir and adefovir down-regulate mitochondrial chaperone TRAP1 and succinate dehydrogenase subunit B to metabolically reprogram glucose metabolism and induce nephrotoxicity. *Sci Rep.* 2017;7:46344. [Texto completo](#)
44. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-269. [Texto completo](#)
45. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004;351:585-592.
46. Sastrasingh S, Tannen RL. Effect of potassium on renal NH<sub>3</sub> production. *Am J Physiol.* 1983;244:F383-F391.
47. Steinmetz PR, Lawson LR. Defect in acidification induced in vitro by amphotericin B. *J Clin Invest.* 1970;49:596-601.
48. McCurdy DK, Frederic M, Elkinton JR. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. *N Engl J Med.* 1968;278:124-130.
49. Patterson RM, Ackerman GL. Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity. *Arch Intern Med.* 1971;127:241-244.
50. Lowe M. Structure and function of the Lowe syndrome protein OCRL1. *Traffic.* 2005;6:711-719. [Texto completo](#)
51. Choudhury R, Diao A, Zhang F, et al. Lowe syndrome protein OCRL1 interacts with clathrin and regulates protein trafficking between endosomes and the trans-Golgi network. *Mol Biol Cell.* 2005;16:3467-3479. [Texto completo](#)
52. Lu M, Holliday LS, Zhang L, et al. Interaction between aldolase and vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase: evidence for direct coupling of glycolysis to the ATP-hydrolyzing proton pump. *J Biol Chem.* 2001;276:30407-30413. [Texto completo](#)

53. Park MA, Pejovic V, Kerisit KG, et al. Increased apoptosis in cystinotic fibroblasts and renal proximal tubule epithelial cells results from cysteinylolation of protein kinase C delta. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3167-3175. [Texto completo](#)
54. Gahl, WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis: a disorder of lysosomal membrane transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SD, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:5085-5108.
55. Sokol RJ, Twedt D, McKim JM, et al. Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology*. 1994;107:1788-1798.
56. Morgan HG, Stewart WK, Lowe KG, et al. Wilson's disease and the Fanconi syndrome. *Q J Med*. 1962;31:361-384.
57. Cuthbert JA. Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *J Invest Med*. 1995;43:323-326.
58. Nissim I, Horyn O, Daikhin Y, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity: mechanism and prevention. *Cancer Res*. 2006;66:7824-7831. [Texto completo](#)
59. Thirakomen K, Kozlov N, Arruda JA, et al. Renal hydrogen ion secretion after release of unilateral ureteral obstruction. *Am J Physiol*. 1976;231:1233-1239.
60. Hanley MJ, Davidson K. Isolated nephron segments from rabbit models of obstructive nephropathy. *J Clin Invest*. 1982;69:165-174.
61. Sabatini S, Kurtzman NA. Enzyme activity in obstructive uropathy: basis for salt wastage and the acidification defect. *Kidney Int*. 1990;37:79-84.
62. Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, et al. Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. *J Urol*. 1985;134:20-23.
63. Buckalew VM Jr, Purvis ML, Shulman MG, et al. Hereditary renal tubular acidosis. Report of a 64 member kindred with variable clinical expression including idiopathic hypercalciuria. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53:229-254.
64. Coe FL, Parks JH. Stone disease in heredity distal renal tubular acidosis. *Ann Intern Med*. 1980;93:60-61.
65. Lee DB, Drinkard JP, Rosen VJ, et al. The adult Fanconi syndrome: observations on etiology, morphology, renal function and mineral metabolism in three patients. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51:107-138.
66. Wegienka LC, Weller JM. Renal tubular acidosis caused by degraded tetracycline. *Arch Intern Med*. 1964;114:232-235.
67. Russo JC, Adelman RD. Gentamicin-induced Fanconi syndrome. *J Pediatr*. 1980;96:151-153.

68. Chisolm JJ Jr, Harrison HC, Eberlein WR, et al. Amino-aciduria, hypophosphatemia, and rickets in lead poisoning; study of a case. *AMA Am J Dis Child*. 1955;89:159-168.
69. Morris RC Jr. The clinical spectrum of Fanconi's syndrome. *Calif Med*. 1968;1108:225.
70. Hall PW III, Piscator M, Vasiljevic M, et al. Renal function studies on individuals with the tubular proteinuria of endemic Balkan nephropathy. *Q J Med*. 1972;41:385-393.
71. Morris RC Jr. An experimental renal acidification defect in patients with hereditary fructose intolerance. II. Its distinction from classic renal tubular acidosis; its resemblance to the renal acidification defect associated with the Fanconi syndrome of children with cystinosis. *J Clin Invest*. 1968;47:1648-1663.
72. Holton JB, Walter JH, Tyfield LA. Galactosemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SD, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1553-1587.
73. Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SD, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:1521-1551.
74. Spencer AG, Franglen GT. Gross amino-aciduria following a Lysol burn. *Lancet*. 1952;1:190-192.
75. Roth KS, Carter BE, Higgins ES. Succinylacetone effects on renal tubular phosphate metabolism: a model for experimental renal Fanconi syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991;196:428-431.
76. Goyer RA, Krall A, Kimball JP. The renal tubule in lead poisoning: II. In vitro studies of mitochondrial structure and function. *Lab Invest*. 1968;19:78-83.
77. Nordberg GF, Jin T, Nordberg M. Subcellular targets of cadmium nephrotoxicity: cadmium binding to renal membrane proteins in animals with or without protective metallothionein synthesis. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Suppl 3):191-194. [Texto completo](#)
78. Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med*. 1969;38:425-443.
79. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, et al. A prospective evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer*. 1995;76:2557-2564.
80. Dubourg L, Michoudet C, Cochat P, et al. Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1615-1623. [Texto completo](#)
81. Kamel DS, Ethier JH, Quaggin S, et al. Studies to determine the basis of hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2:1279-1284.
82. O'Kelly R, Magee F, McKenna TJ. Routine heparin therapy inhibits adrenal aldosterone production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:108-112.
83. Batlle DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int*. 1986;30:546-554.

84. Roscoe JM, Goldstein MB, Halperin ML, et al: Lithium-induced impairment of urine acidification. *Kidney Int.* 1976;9:344-350.
85. Gabow PA, Moore S, Schrier RW. Spironolactone-induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1979;90:338-340.
86. Kleyman TR, Roberts C, Ling BN. A mechanism for pentamidine-induced hyperkalemia: inhibition of distal nephron sodium transport. *Ann Intern Med.* 1995;122:103-106.
87. Tan SY, Shapiro R, Franco R, et al. Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia. A reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1979;90:783-785.
88. Choi MJ, Fernandez PC, Patnaik A, et al. Trimethoprim-induced hyperkalemia in a patient with AIDS. *N Engl J Med.* 1993;328:703-706.
89. Seldin DW, Portwood RM, Rector FC Jr, et al. Characteristics of renal bicarbonate reabsorption in man. *J Clin Invest.* 1959;38:1663-1671.
90. Maldonado JE, Velosa JA, Kyle RA, et al. Fanconi syndrome in adults: a manifestation of a latent form of myeloma. *Am J Med.* 1975;58:354-364.
91. Rochman J, Lichtig C, Osterweill D, et al. Adult Fanconi's syndrome with renal tubular acidosis in association with renal amyloidosis: occurrence in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med.* 1980;140:1361-1363.
92. Wilson DM, Goldstein NP. Bicarbonate excretion in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc.* 1974;49:394-400.
93. Ahya SN, Jose Soler M, Levitsky J, et al. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol.* 2006;26:466-470.
94. Caruana RJ, Barish CF, Buckalew VM Jr. Complete distal tubular acidosis in systemic lupus: clinical and laboratory findings. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:59-63.
95. Jaeger P, Portman L, Wauters JP, et al. Distal renal tubular acidosis and lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism. *Am J Nephrol.* 1985;5:116-120.
96. Kaitwatcharachai C, Vasuvattakul S, Yenchitsomanus P, et al. Distal renal tubular acidosis and high urine carbon dioxide tension in a patient with southeast Asian ovalocytosis. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1147-1152.
97. Vasuvattakul S, Yenchitsomanus PT, Vachuanichsanong P, et al. Autosomal recessive distal renal tubular acidosis associated with Southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int.* 1999;56:1674-1682.
98. Tosukhowong P, Tungsanga K, Eiam-Ong S, et al. Environmental distal renal tubular acidosis in Thailand: an enigma. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1180-1186.
99. Lowe MB, Tapp E. Renal damage caused by anhydro-4-EPI-tetracycline. *Arch Pathol.* 1996;81:362-364.

100. Vaziri ND, Ness RL, Farishter RD, et al. Nephrotoxicity of paraquat in man. *Arch Intern Med*. 1979;139:172-174.
101. Moss AH, Gabow PH, Kaehny WD, et al. Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis after glue sniffing. *Ann Intern Med*. 1980;92:69-70.
102. Tatu CA, Orem WH, Finkelman RB, et al. The etiology of Balkan endemic nephropathy: still more questions than answers. *Environ Health Perspect*. 1998;106:689-700. [Texto completo](#)
103. Stefanovic V, Plenakovic M. Fifty years of research in Balkan endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin Pract*. 2009;112:c51-c56. [Texto completo](#)
104. Ng JL, Morgan DJR, Loh NK, et al. Life-threatening hypokalemia associated with ibuprofen-induced renal tubular acidosis. *Med J Aust*. 2011;194:313-316.
105. Lambert AP, Close C. Life-threatening hypokalaemia from abuse of Nurofen plus. *J Royal Soc Med*. 2005;98:21. [Texto completo](#)
106. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(suppl 5):S185-S195. [Texto completo](#)
107. Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufils H, et al. Fanconi syndrome associated with cidofovir therapy [letter]. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1846. [Texto completo](#)
108. Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med*. 2004;117:282-284.
109. Oduwole AO, Giwa OS, Arogundade RA. Relationship between rickets and incomplete distal renal tubular acidosis in children. *Ital J Pediatr*. 2010;36:54. [Texto completo](#)
110. Mul D, Grote FK, Goudriaan JR, et al. Should blood gas analysis be part of the diagnostic workup of short children? Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:351-357.
111. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, et al. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med*. 1988;318:594-599.
112. Oh MS, Carroll HJ. Value and determinants of urine anion gap. *Nephron*. 2002;90:252-255.
113. Laski ME, Kurtzman NA. Evaluation of acid-base disorders from the urine. In: Seldin DW and Giebisch G, eds. *The regulation of acid-base balance*. New York, NY: Raven Press; 1989:265-283.
114. Vallo A, Rodriguez-Soriano J. Oral phosphate-loading test for the assessment of distal urinary acidification in children. *Miner Electrolyte Metab*. 1984;10:387-390.
115. Halperin ML, Goldstein MB, Haig A, et al. Studies on the pathogenesis of type 1 (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary PCO<sub>2</sub> tensions. *J Clin Invest*. 1974;53:669-677.

116. Stinebaugh BJ, Shloeder FX, Gharafray E, et al. Mechanism by which neutral phosphate infusion elevates urine PCO<sub>2</sub>. *J Lab Clin Med*. 1977;89:946-958.
117. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine (Baltimore)*. 1977;56:38-54.
118. Wrong O, Davies W. The excretion of acid in renal disease. *Q J Med*. 1959;23:259.
119. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, et al. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int*. 2007;71:1310-1316.
120. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:250-251.
121. Brodehl J. Fanconi syndrome. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, et al, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1998:1019-1037.
122. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, et al. Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:383-391.
123. Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, et al. Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr*. 1982;101:669-676.
124. McSherry E, Morris RC Jr. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest*. 1978;61:509-527.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 30, 2017.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.



O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Melvin E. Laski, MD**

---

Professor Emeritus

Texas Tech University Health Sciences Center, Lubbock, TX

DIVULGAÇÕES: MEL declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Melvin E. Laski would like to gratefully acknowledge Dr Elizabeth Cobb, Dr Rebin Titus, and Dr Abeer Kaldas, previous contributors to this monograph. EC and AK declare that they have no competing interests; RT's competing interests are not disclosed.

### // Colegas revisores:

#### **Daniel Battle, MD**

---

Professor

Northwestern University, Evanston, IL

DIVULGAÇÕES: DB declares that he has no competing interests.

#### **Troels Ring, MD**

---

Department of Nephrology

Aalborg Hospital, Aalborg, Denmark

DIVULGAÇÕES: TR declares that he has no competing interests.