

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

Bruno Augusto Lopes^{1,2} ; Carlos Perez Gomes^{1,2}

1- Hospital Universitário Clementino Fraga filho (HUCFF) - UFRJ, Rio de Janeiro – RJ.

2- Escola de Medicina e Cirurgia – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro – RJ.

RESUMO

A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia renal hereditária rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por variantes genéticas com perda de função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. As manifestações clínicas em consequência do aumento da natriurese, hipopotassemia e alcalose metabólica geralmente ocorrem desde a infância, porém poucos estudos descrevem o acompanhamento destes pacientes na fase adulta. Este estudo teve como objetivo descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas em uma série de casos de pacientes adultos com SB. Incluímos pacientes >18 anos diagnosticados com SB desde a infância em tratamento ambulatorial nefrológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Analisamos dados epidemiológicos, clínicos, exames laboratoriais séricos (TFGe por CKD-EPI, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO₃, 25OHvitD) e urinários (densidade e relação proteína/creatinina - UPC), além de esquema terapêutico. A partir dos critérios estabelecidos, selecionamos 6 pacientes com diagnóstico de SB, (66% homens, 25,2±10,0 anos, 100% não-brancos, IMC 22,0±3,6Kg/m², 16% nível de escolaridade superior, TFGe 107±39ml/min/1,73m²). As principais manifestações clínicas foram: hipotensão arterial 100%, poliúria 66%, distúrbios de crescimento e cognitivo 50%, alterações neuromusculares 33%, nefrocalcinose medular 33%, surdez e história de polidrâmnio 16%. Em relação às alterações laboratoriais, todos os pacientes apresentavam alcalose metabólica (HCO₃ 36,1±2,8mmol/L), hipopotassemia (3.1±0.5mmol/L), hipocloremia (93,7±2,2mmol/L). 33% apresentavam hipomagnesemia e curiosamente observamos 66% com hipofosfatemia (3.3±0.4mg/dL), além de discreta hipovitaminose D (25OHvitD 26±12.5ng/mL). A densidade urinária foi baixa (1,007±0,004), e apenas 01 paciente teve TFGe<60ml/min/1,73m² e UPC>0,2. Todos os pacientes estavam em reposição de KCl e sais de Mg, 66% com diuréticos poupadores de K e 66% com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Em suma, nossos pacientes com SB apresentavam alcalose metabólica, hipopotassemia leve e diminuição da capacidade de concentração urinária. A maioria estava em uso de AINEs, com TFG preservada. Destacamos hipofosfatemia, pouco usual em SB, possivelmente relacionada à hipovitaminose D. Apesar da limitação do diagnóstico genotípico da SB pelo SUS no Brasil, o manuseio clínico destes pacientes baseado no fenótipo demonstrou bom prognóstico em termos de função renal na fase adulta.

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

INTRODUÇÃO

A síndrome de Bartter (SB) é uma condição genética rara que afeta os túbulos renais, sendo transmitida de forma autossômica recessiva. Essa síndrome resulta de mutações genéticas que comprometem a função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. Como consequência, há uma eliminação excessiva de íons sódio (Na^+), potássio (K^+) e cloreto (Cl^-) pela urina^(1,2). Essa perda de íons é responsável pelas manifestações clínicas da doença, como alcalose metabólica hipocalêmica e níveis elevados de prostaglandinas (PGs) no sangue e na urina. Os desequilíbrios eletrolíticos associados a essa condição geralmente aparecem desde o nascimento ou nos primeiros anos de vida, o que frequentemente leva ao diagnóstico na infância.^(3,7)

Quanto à epidemiologia, a prevalência e a incidência dessa tubulopatia ainda não são conhecidas com precisão. Contudo, um relatório baseado no estudo Framingham Heart identificou uma prevalência de 1 caso para cada 1.000.000 de nascidos vivos. É importante destacar que essa doença afeta igualmente homens e mulheres, sem aparente preferência racial, e pode se manifestar ocasionalmente como uma desordem autossômica recessiva de caráter familiar.⁽²⁾

A SB pode ser categorizada de acordo com sua apresentação clínica em antenatal/neonatal ou clássica. Além disso, pode ser diferenciada em seis subtipos, dependendo do gene afetado pela alteração molecular.⁽⁵⁾ O diagnóstico pode ser baseado em critérios clínicos combinados com alterações nos exames séricos e urinários. Entretanto, devido à significativa variabilidade nos fenótipos, o diagnóstico definitivo é alcançado apenas por meio de análise genética.⁽⁶⁾ Em relação ao tratamento, a condição requer um acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, sendo sua abordagem terapêutica focada na reposição de eletrólitos e no uso de medicamentos que minimizam as perdas tubulares excessivas.^(1,2)

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma série de casos de pacientes adultos com SB atendidos em um ambulatório de Nefrologia do SUS no estado do Rio de Janeiro. Serão descritos aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos desses casos, correlacionando essas características do atendimento em vida real com informações disponíveis na literatura.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 DOENÇAS RARAS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), desordens congênitas são condições patológicas potenciais que surgem antes do nascimento, podendo ser evidentes ao nascer ou manifestar-se mais tarde na vida.^(4,8) Essas patologias podem estar relacionadas à exposição materna a fatores de risco ou a distúrbios internos, sendo também conhecidas como alterações constitucionais, geralmente associadas a desordens cromossômicas.^(4,8,9)

As doenças raras, segundo a OMS, são aquelas que afetam menos de 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos. Atualmente, estima-se que existam entre 7.000 e 8.000 doenças incluídas nessa categoria. Aproximadamente 80% dessas condições têm origem genética, apresentando uma grande variabilidade fenotípica devido à heterogeneidade na expressão dos genes. ^(4,12)

Os principais desafios associados a essas condições incluem a gravidade das patologias e os obstáculos no manejo dos casos. ⁽⁸⁾ Quanto à gravidade, destacam-se a cronicidade, a progressão dos comprometimentos sistêmicos e a alta taxa de morbimortalidade. Já em relação ao manejo, a baixa prevalência dessas doenças dificulta o acompanhamento clínico e terapêutico, sendo o atraso no diagnóstico um dos fatores mais significativos para o aumento da morbidade. ^(8,11)

No campo da Nefrologia, observa-se que atualmente há cerca de 150 patologias classificadas como "doenças raras". Essas condições podem ser agrupadas com base em características diagnósticas em categorias como distúrbios de crescimento e estatura, glomerulopatias, tubulopatias e doenças metabólicas. ⁽¹³⁾ Na tabela 01 estão exemplificadas algumas doenças raras relacionadas ao sistema renal.

Persistem desafios significativos no contexto das doenças raras em Nefrologia, tais como a identificação de novas vias fisiopatológicas, a limitada disponibilidade de testes genéticos para grande parte das patologias hereditárias e a diversidade na manifestação fenotípica de muitos distúrbios, especialmente os tubulares. ⁽¹⁵⁾ Contudo, avanços no entendimento da fisiopatologia dessas condições, aliados à crescente acessibilidade a testes moleculares e à introdução de novas abordagens terapêuticas, têm contribuído para melhorar o manejo das doenças raras na área da Nefrologia. ^(13–15)

| Doenças | Herança | Principais achados clínicos |
|---|-------------|--|
| Anormalidades de crescimento e estruturais | | |
| CAKUT | AD | Agenesia/displasia renal, refluxo vesicoureteral, válvula uretral posterior |
| ADPKD | AD | Rim policístico, fígado, vesícula e cisto pancreático, aneurisma cerebral, ESKD |
| Bardet-Biedl | AR | Distrofia retiniana, obesidade, retardo mental, defeitos nos membros, anormalidades renais, ESKD |
| CTS | AD | Angiomiolipomas renais, angiomas retiniais, fibromas ungueais, convulsões, ESKD, etc. |
| Doenças glomerulares | | |
| GESF | AD | SRNS de início tardio, ESKD |
| | AR | SRNS de início precoce, ESKD |
| Síndrome de Alport | Ligado ao X | Hematuria familiar, surdez neurossensorial, ESKD |
| | AR | |
| Doenças tubulares | | |

| | | |
|----------------------------|-------------|--|
| Síndrome de Bartter | AR | Alcalose hipocalêmica, hipercalcúria, poliúria, retardo de crescimento |
| Síndrome de Gitelman | AR | Alcalose hipocalêmica, hipocalciúria, hipomagnesemia |
| Cistinúria | AR | Cálculos de cistina, ESKD |
| Doenças metabólicas | | |
| Cistinose nefropática | AR | Síndrome de Fanconi, fotofobia, hipotireoidismo, ESKD |
| Doença de Fabry | Ligado ao X | Angioqueratomas, proteinúria, AVC, infarto do miocárdio, ESKD |
| Oxalúria primária | AR | Cálculos renais e vesicais, ESKD |

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

1.2 FISILOGIA RENAL

A unidade funcional do rim, o néfron, é formada por duas estruturas principais: o glomérulo e os túbulos renais. O glomérulo é responsável pelo processo de ultrafiltração do plasma, sendo constituído por um emaranhado de capilares envolvidos pela cápsula de Bowman. A barreira de filtração renal é composta por três camadas: a primeira é um endotélio fenestrado que permite a passagem de substâncias; em seguida, a membrana basal glomerular, formada por um conjunto de proteínas extracelulares, como colágeno tipo IV, fibronectinas e proteoglicanos; por último, a camada externa é composta por células epiteliais viscerais especializadas, conhecidas como podócitos, cujos prolongamentos formam as fendas de filtração. Essas fendas atuam como uma importante barreira mecânica e elétrica para os solutos presentes no plasma. A interação dessas estruturas possibilita a formação do ultrafiltrado renal a partir do plasma.⁽¹⁶⁾

Em um adulto, os rins filtram cerca de 180 litros de líquido ultrafiltrado e 20-25 mols de sódio diariamente, dos quais mais de 95% são reabsorvidos de volta à circulação por meio de proteínas transportadoras ao longo do néfron. Contudo, o processo de ultrafiltração realizado pelos glomérulos não é suficiente para manter o equilíbrio hidroeletrolítico e metabólico no meio extracelular dos mamíferos. Para isso, os túbulos renais desempenham um papel crucial, regulando finamente a reabsorção e secreção de íons e moléculas.^(14,15)

Os túbulos renais podem ser divididos em: Túbulo Contorcido Proximal (TCP), segmentos fino descendente e fino ascendente da Alça de Henle (AH), segmento grosso ascendente da AH, também chamado de Túbulo Distal Reto (TDR), Túbulo Contorcido Distal (TCD) e, por fim, o Ducto Coletor (DC).⁽¹⁸⁾ O transporte de solutos e água, tanto para reabsorção quanto para secreção, ocorre por duas vias principais: a transcelular, que utiliza transportadores ou canais proteicos, e a paracelular, entre as células adjacentes.^(16,18)

O Túbulo Contorcido Proximal (TCP) é o principal local de reabsorção de solutos de forma isosmótica, transferindo substâncias da luz tubular para as células epiteliais, principalmente por meio de transportadores associados ao Na^+ .⁽¹⁸⁾ Esse segmento é responsável pela maior parte da reabsorção de eletrólitos (exceto o magnésio), além de macromoléculas como glicose e aminoácidos.^(17,18) O TCP também desempenha um papel crucial no metabolismo osteomineral, já que é nele que ocorre a conversão da 25-OH-vitamina D em sua forma ativa, a 1,25-OH-vitamina D, um hormônio fundamental para a regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Além disso, mais de 80% do bicarbonato filtrado e quase toda a carga de fosfatos são reabsorvidos nesse segmento.⁽¹⁹⁾

A Alça de Henle (AH) tem uma função central na fisiologia tubular, especialmente no mecanismo de concentração urinária por meio do sistema de contracorrente e na manutenção da homeostase de eletrólitos.⁽²⁰⁾ O segmento descendente fino da AH, caracterizado pela presença da aquaporina-1, é altamente permeável à água, mas impermeável aos solutos. Por outro lado, os segmentos fino ascendente e grosso ascendente (Túbulo Distal Reto - TDR) são impermeáveis à água e permitem a passagem de solutos.^(18,20) Na porção final do TDR, as células tubulares se aproximam do polo vascular glomerular, próximo à arteríola aferente, formando a Mácula Densa, uma estrutura essencial para o feedback tubuloglomerular.⁽²⁰⁾

O TDR desempenha um papel essencial no transporte de sódio e cloro, mediado pelo cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, conhecido como NKCC2. Esse transportador, sensível ao diurético furosemida, é codificado pelo gene SLC12A1 e localizado na membrana apical do segmento tubular.^(21,22) O funcionamento do NKCC2 é sustentado pelo gradiente eletroquímico criado pela bomba $\text{Na}^+,\text{K}^+-\text{ATPase}$ na membrana basolateral. No caso do cloro (Cl^-), o transporte ocorre através de canais específicos localizados na membrana basolateral, denominados CLC-Ka e CLC-Kb, que são codificados pelos genes CLCNKA e CLCNKB, respectivamente.⁽²³⁾ A funcionalidade desses canais depende da subunidade β da proteína acessória Barttin, essencial para sua ação eficiente.^(7,18,20,21) Para o potássio (K^+), ocorre sua recirculação por meio do canal iônico ROMK, situado na membrana apical e codificado pelo gene KCNJ1. Esse processo é fundamental para garantir o suprimento necessário ao cotransportador NKCC2 e manter o equilíbrio iônico.^(18,20,24)

Durante a reabsorção de sódio, cloro e a recirculação de potássio, forma-se um potencial transepitelial positivo na luz do TDR. Esse potencial favorece a reabsorção passiva paracelular de cálcio (Ca^{2+}) e magnésio (Mg^{2+}) por meio das proteínas Claudinas 16 e 19, localizadas nas junções das células tubulares.^(18,25) Alterações nos mecanismos que regulam os transportadores do TDR estão diretamente associadas aos diferentes subtipos da Síndrome de Bartter, um grupo de distúrbios hereditários que afetam a reabsorção tubular.⁽⁷⁾ A Figura 1 ilustra os principais transportadores envolvidos nesse segmento tubular.

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

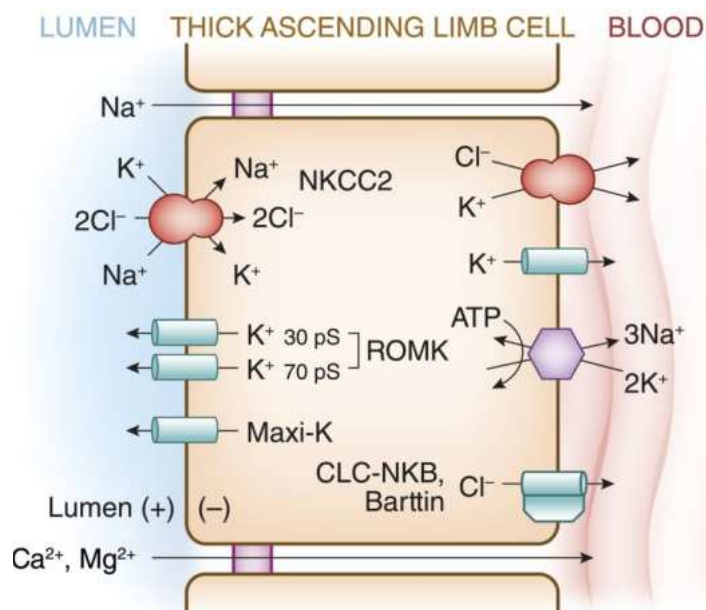


Figura 1 – Principais transportadores tubulares no TDR, adaptado de Mout et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Nov 7; 9(11): 1974–1986.

O TCD é um curto segmento tubular localizado imediatamente após a Mácula Densa, desempenhando um papel fundamental na reabsorção transcelular de sódio, cloro e cátions bivalentes.⁽²⁵⁾ Na membrana luminal desse segmento, ocorre o cotransporte de sódio e cloro mediado pelo transportador NCC, sensível ao diurético tiazídico e codificado pelo gene SLC12A3. Mutações que resultam na perda de função do NCC estão associadas à Síndrome de Gitelman, uma tubulopatia autossômica recessiva que leva à perda de sal.^(18,25)

O último segmento tubular, o Ducto Coletor, é caracterizado por uma marcante heterogeneidade celular, sendo composto por dois tipos principais de células: as células principais e as células intercalares (dos tipos A e B).⁽²⁶⁾

Nas células principais, ocorre a reabsorção de sódio pelo canal epitelial ENaC, localizado na membrana luminal e sensível ao diurético amilorida. O transporte de sódio através dessas células favorece a secreção de cátions, como hidrogênio (H^+) ou potássio (K^+), para a luz tubular. Nessas células, os canais ROMK também estão presentes, regulando os níveis de potássio no túbulo.^(18,26) Além disso, as células principais respondem ao hormônio antidiurético (ADH) por meio de seu receptor AVP-2, que promove a inserção de aquaporinas na membrana, permitindo a reabsorção de água para o interstício hipertônico da medula e, assim, concentrando a urina.^(20,26)

As células intercalares tipo A têm como função acidificar a urina em condições normais e durante episódios de acidose sistêmica. Elas secretam íons hidrogênio (H^+) por meio da H^+ -ATPase, localizada na membrana apical, enquanto reabsorvem bicarbonato (HCO_3^-) pela membrana basolateral por meio do contra-transportador AE1.⁽²⁷⁾ Por outro lado, as células intercalares tipo B promovem a alcalinização da urina em situações de alcalose sistêmica, invertendo a direção dos transportadores para secretar bicarbonato e reabsorver hidrogênio.^(26,27)

1.3 TUBULOPATIAS

O funcionamento adequado dos túbulos renais é essencial para manter o equilíbrio metabólico e a homeostase do meio interno do organismo. As tubulopatias podem ser definidas como disfunções nos túbulos renais, que resultam em problemas na reabsorção ou secreção de solutos, levando a distúrbios no equilíbrio volêmico, eletrolítico e metabólico. Essas condições podem ser de origem hereditária ou adquirida.⁽²⁸⁾

As tubulopatias hereditárias, em particular, apresentam uma gravidade significativa durante o período gestacional, podendo levar ao óbito fetal, neonatal ou infantil. Além disso, essas condições estão frequentemente associadas a morbidades graves, devido aos distúrbios eletrolíticos intensos e à evolução precoce para a doença renal terminal.^(15,18) Os sintomas mais característicos dessas condições incluem poliúria, polidipsia, distúrbios de crescimento, atraso no desenvolvimento e alterações neuromusculares e cardíacas.^(15,18,28)

No caso das tubulopatias associadas ao Túbulo Distal Reto (TDR), a Síndrome de Bartter é uma das mais prevalentes. Ela envolve alterações em diferentes transportadores no TDR, o que leva à classificação em subtipos I a V, geralmente caracterizados por alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipercaliúria. Essa síndrome pode se manifestar com uma série de sintomas, como desidratação, poliúria e atraso no crescimento, além de distúrbios musculares.

Outra condição relevante relacionada ao TDR é a hipocalcemia autossômica dominante com hipercaliúria, que resulta de mutações com perda de função no transportador CaSR. Essa mutação promove um aumento na excreção urinária de cálcio, com a supressão do paratormônio (PTH). Já a hipomagnesemia familiar com hipercaliúria e nefrocalcinose ocorre devido a mutações nas proteínas claudinas, que alteram a permeabilidade paracelular ao magnésio (Mg^{2+}) e ao cálcio (Ca^{2+}), o que leva à hipomagnesemia persistente, hipercaliúria e calcificação renal.^(15,18,28)

A principal tubulopatia associada ao Túbulo Contorcido Distal (TCD) é a Síndrome de Gitelman. Essa condição é causada por mutações com perda de função no transportador NCC, resultando em alcalose metabólica hipocalêmica, hipomagnesemia e hipocalciúria. A Síndrome de Gitelman é um importante diagnóstico diferencial da Síndrome de Bartter, especialmente da forma clássica (tipo III), pois pode apresentar sintomas semelhantes, com início na infância. Os principais sinais incluem distúrbios neuromusculares, como fraqueza muscular e câibras, relacionados às alterações eletrolíticas.^(28,30)

1.4 SÍNDROME DE BARTTER

1.4.1 Generalidades e epidemiologia

A Síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia hereditária rara, caracterizada por alterações funcionais nos rins que comprometem a reabsorção de sódio, potássio e cloreto no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Essa condição autossômica recessiva manifesta-se de forma variável, desde quadros graves no período antenatal/neonatal, até formas clássicas que surgem na infância ou na vida adulta. ^(1,2,7)

A SB é marcada por hipopotassemia, hipocloremia, hiponatremia, alcalose metabólica, elevação dos níveis de renina e aldosterona, acompanhados por hipotensão arterial. ^(7,32) A disfunção renal ocorre devido a mutações em genes que codificam proteínas transportadoras, resultando em perda salina excessiva, hipocalemia e hiperaldosteronismo com hiperreninemia. ^(2,7,33)

Existem duas formas principais de apresentação clínica: 1- **Forma antenatal/neonatal**: Caracterizada por polidrâmnio, partos prematuros, hipercalcúria e distúrbios hidroeletrólíticos graves. 2- **Forma clássica**: Surge na infância, com poliúria, polidipsia, retardo no crescimento e nefrocalcinose medular bilateral. ^(2,7,23,34)

Com uma prevalência estimada de 1 em 1.000.000 de indivíduos, a SB é diagnosticada principalmente durante a infância. Mutações em diferentes genes levam à classificação em seis subtipos, cada qual com manifestações clínicas específicas. ^(1,2,7,13)

1.4.2 Etiologia

Na síndrome de Bartter (SB) tipo I, observa-se uma condição antenatal/neonatal marcada por uma variedade de alterações genéticas, como mutações envolvendo inserções, deleções e splicing, entre outras. ⁽³⁾ Essas alterações comprometem o cotransportador NKCC2, resultando em severa hipercalcúria que pode levar a nefrocalcinose e osteopenia, depleção volêmica acentuada, aumento na produção de prostaglandinas e distúrbios no crescimento. Os sintomas podem surgir já na vida intrauterina, causando polidrâmnio, partos prematuros e até abortos. ^(7,21,34) Devido à gravidade desse subtipo, propõe-se o diagnóstico pré-natal, embora haja controvérsias quanto à análise do líquido amniótico. ^(2,35,36)

Na SB tipo II, outra forma antenatal/neonatal, há um distúrbio tubular fetal intrauterino que se manifesta por polidrâmnio, partos prematuros, perda salina significativa com depleção volêmica e prejuízos no crescimento. ^(3,7,35) Apesar da apresentação típica, já foram relatados casos de diagnóstico tardio na literatura. ⁽²⁴⁾ Esse subtipo decorre de mutações no gene KCNJ1, que codifica o canal tubular de potássio ROMK. Esse canal, em condições normais, recircula potássio no lúmen tubular, essencial para o funcionamento do NKCC2. ^(20,37) Com a perda da função do ROMK, o NKCC2 também é afetado, o que explica a semelhança nos sintomas clínicos entre os subtipos I e II. ^(3,7,24)

A SB tipo III, anteriormente considerada a forma clássica da síndrome, apresenta variabilidade fenotípica em diferentes pacientes. ^(7,32,38,39) Geralmente, manifesta-se na infância com hipopotassemia, perda salina, poliúria, polidipsia e atraso no crescimento. Embora menos frequente,

a nefrocalcinose também pode estar presente nesse subtipo, mas em menor grau do que nos tipos I e II.^(2,3) A causa é atribuída a mutações no gene CLCNKB, que levam à menor expressão do transportador de cloro ou à redução da atividade do canal, diminuindo a reabsorção desse ânion na membrana basolateral da alça de Henle.^(2,40)

Na SB tipo IVa, alterações no gene BSND comprometem a inserção funcional da proteína Barttin nos canais de cloro CLC-Ka e CLC-Kb localizados na alça de Henle e na estria vascularis do ouvido interno.^(2-4,32) Assim como nos outros subtipos, complicações antenatais, como polidrâmnio e partos prematuros, são comuns, além de disfunções na concentração urinária. Caracteristicamente, distúrbios auditivos surgem devido à secreção alterada de potássio na estria vascularis, causando disfunção sensorial e surdez neurosensorial.^(2,3)

Por sua vez, a SB tipo IVb resulta de mutações nos genes CLCNKA e CLCNKB, responsáveis por codificar os canais de cloro.^(2,41) A disfunção dessas proteínas transportadoras leva a manifestações como polidrâmnio, hipopotassemia crônica e problemas na concentração urinária. De maneira semelhante ao subtipo IVa, há distúrbios auditivos associados à disfunção dos canais de cloro no ouvido interno, culminando em surdez.^(2,7) A SB tipo IV (a ou b) apresenta maior gravidade, com retardo no crescimento, falta de resposta a anti-inflamatórios não esteroidais e progressiva redução da taxa de filtração glomerular, evoluindo precocemente para Doença Renal Terminal.⁽²⁾

Por fim, a SB tipo V, ou forma antenatal transitória, decorre de mutações no gene ligado ao X que codifica a proteína MAGE-D2.^(7,42) Essa proteína, presente na alça de Henle, no túbulo contorcido distal e no líquido amniótico, é essencial para a reabsorção salina e a homeostase do líquido amniótico. Pacientes apresentam formas severas e antenatais de SB, mas transitórias.^(3,7) Esse fenótipo é caracterizado por resolução espontânea da poliúria, redução progressiva das concentrações de renina e aldosterona e diminuição dos níveis urinários de prostaglandina E2 (PGE2). Acredita-se que essa transitoriedade esteja relacionada às condições de oxigenação tecidual.^(2,7,34) Na figura 2, é possível observar os diferentes transportadores renais tubulares acometidos e o respectivo subtipo associado.

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

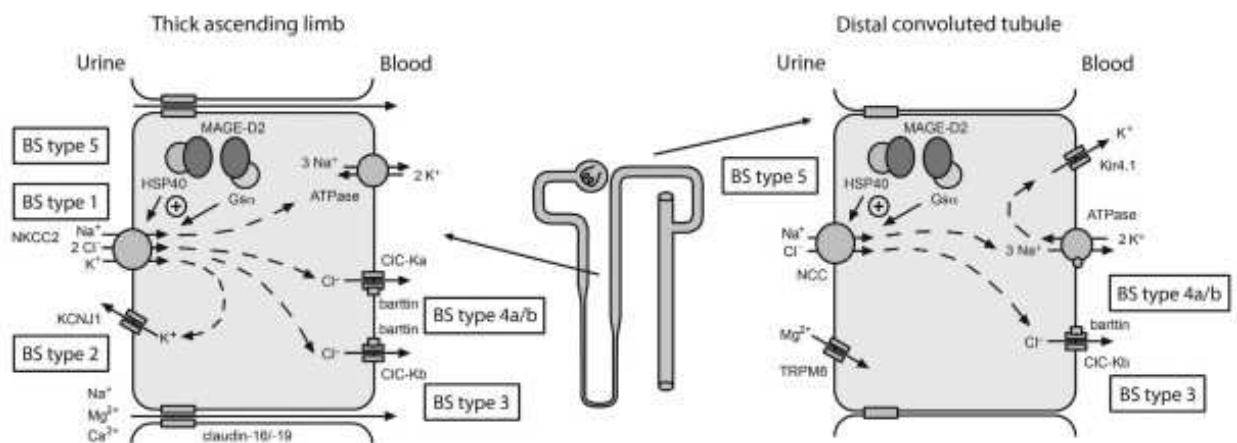


Figura 2 - Principais transportadores alvos de mutações na SB e seus subtipos associados, adaptada de Konrad et al. *Kidney International* (2021) 99, 324–335.

1.4.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia geral da síndrome de Bartter (SB) resulta de defeitos moleculares primários em proteínas transportadoras localizadas no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Esses defeitos comprometem a reabsorção de NaCl, causando perda distal de sal e água, independentemente da alteração genética específica.^(2,6,43) Essa perda volêmica ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), levando a um hiperaldosteronismo secundário que se caracteriza por alcalose metabólica clororresistente e hipocalcemia.^(2,33)

Além disso, há alterações na mácula densa, que normalmente detecta alterações na concentração de cloreto em situações de hipovolemia. Nessa condição, ocorre ativação das ciclooxigenases, especialmente da COX-2, para aumentar a produção de prostaglandinas, destacando-se a prostaglandina E2 (PGE2).⁽⁴⁴⁾

Esse processo estimula a secreção de renina e a produção de aldosterona, visando restaurar o volume intravascular e a perfusão glomerular.^(2,7) Contudo, na SB, as alterações moleculares impedem a reabsorção de cloreto pela mácula densa, resultando em um distúrbio no feedback tubuloglomerular. Como consequência, independentemente do estado volêmico do paciente, há uma síntese aumentada de PGE2, que amplifica a produção de renina e aldosterona.^(2,3,7,43) Esse mecanismo, conhecido como "hiperplasia do aparato justaglomerular", resume os principais aspectos fisiopatológicos dessa tubulopatia e suas repercussões clínicas. A **figura 3** resume os principais mecanismos fisiopatológicos desta tubulopatia e suas consequências clínicas.

1.4.4 Manifestações clínico-laboratoriais

A deficiência na reabsorção de sal na SB acarreta alterações clínicas significativas, como hipercalcúria devido à menor reabsorção de cálcio, o que pode levar à nefrocalcinose progressiva. Alterações no gradiente osmótico da medula renal resultam em isostenúria, reduzindo a capacidade de concentração urinária.^(3,4,30)

Durante a gestação, muitos pacientes com SB apresentam polidrâmnio e partos prematuros, consequência da incapacidade dos rins fetais de concentrar adequadamente as excretas.⁽⁷⁾ Esses eventos geralmente ocorrem entre a 20ª e 30ª semanas de gestação, sendo que os subtipos IV e V frequentemente apresentam polidrâmnio mais precocemente do que os tipos I e II.^(2,3,7,34)

Após o nascimento, o primeiro sintoma geralmente observado é a hipovolemia com hipotensão arterial, devido à perda salina significativa. Poliúria, polidipsia e desidratação também são comuns, assim como uma baixa osmolaridade urinária, em razão da alteração no gradiente osmótico medular.^(7,45)

Em termos de distúrbios ácido-base e eletrolíticos, os achados laboratoriais incluem alcalose metabólica hipoclorêmica, hipopotassemia, hipomagnesemia e hipercalcúria, que frequentemente progride para nefrocalcinose medular.^(7,33,43,46) Alterações musculoesqueléticas e neurológicas associadas aos desequilíbrios eletrolíticos incluem fraqueza muscular generalizada, fadiga, irritabilidade neuromuscular e atraso no crescimento.^(2,18,30,45)

Outros comprometimentos, principalmente nos subtipos IVa e IVb, incluem hipo/hipertonia, crises convulsivas e surdez.^(1,2,6) Em alguns casos, discute-se a possibilidade de disfunções intelectuais associadas à SB.⁽⁴⁷⁾

Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos associados à SB.

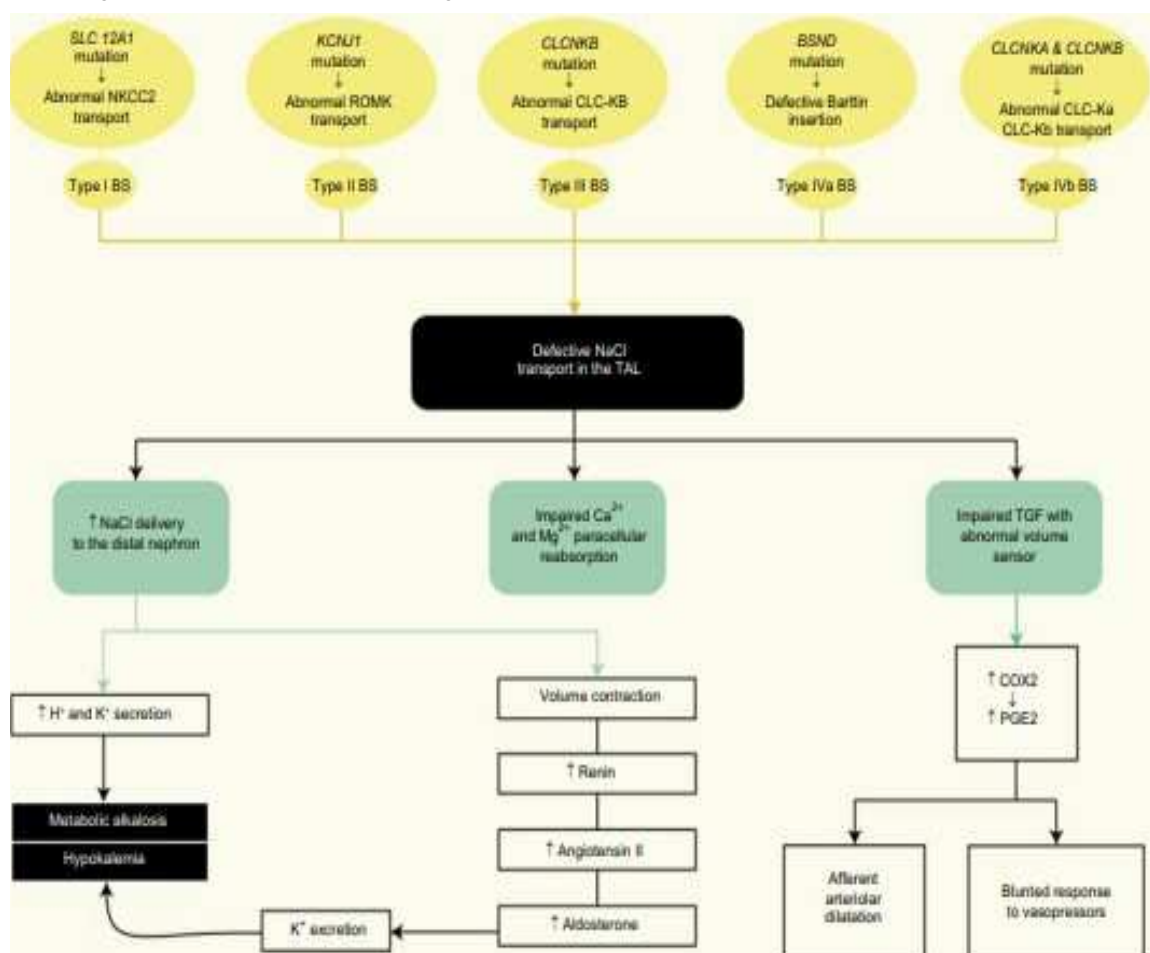


Figura 3 - Mecanismos fisiopatológicos e suas consequências clínicas, adaptado de Cunha et al. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2018 Nov 9;11:291-301.

1.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Bartter (SB) deve começar com uma anamnese detalhada, incluindo o histórico gestacional, além de uma análise criteriosa das manifestações clínicas e das alterações laboratoriais apresentadas pelo paciente. Com essas informações, é possível estabelecer um diagnóstico clínico inicial. No entanto, para confirmar a presença de mutações genéticas específicas relacionadas à SB, recomenda-se a realização de testes genéticos.^(2,7,28,32)

Durante o período pré-natal, a identificação de polidrâmnio pode levantar suspeitas de SB.⁽³⁵⁾ Para confirmação, podem ser utilizados métodos como testes genéticos fetais e análises bioquímicas do líquido amniótico. Contudo, essas abordagens apresentam riscos inerentes aos procedimentos invasivos e complicações associadas.^(32,36)

Na infância ou até mesmo na vida adulta, a investigação diagnóstica deve incluir a coleta do histórico familiar, especialmente a ocorrência de polidrâmnio ou partos prematuros. Em seguida, devem ser avaliadas manifestações clínicas como poliúria, polidipsia, episódios de desidratação, distúrbios gastrointestinais (vômitos ou diarreias), atrasos no crescimento e desenvolvimento, atraso puberal e alterações neuromusculares.^(2,7) Complementando essa análise, os exames laboratoriais devem verificar eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio e magnésio), equilíbrio ácido-base, níveis de renina e aldosterona, função renal (ureia e creatinina), além das frações de excreção urinária de cloreto.^(2,33)

A ultrassonografia de rins e vias urinárias pode ser útil na detecção de nefrocalcinose ou litíase renal, contribuindo para o diagnóstico.⁽⁴⁸⁾ Em alguns casos, a biópsia renal pode evidenciar hiperplasia do aparelho justaglomerular, um achado que, embora não seja exclusivo da SB, auxilia na identificação da condição.^(2,7)

Dada a ampla variabilidade de mutações genéticas que afetam os transportadores tubulares renais e as semelhanças fenotípicas entre a SB e outras tubulopatias, é essencial realizar um painel genético para confirmar o diagnóstico, excluir outras condições e orientar o tratamento e o aconselhamento genético.^(6,7,18,32)

Entre os diagnósticos diferenciais, destacam-se, nos casos com polidrâmnio: investigar malformações gastrointestinais e aneuploidias.⁽⁴³⁾ Nos casos de perda salina com pH alcalino: considerar pseudohipoaldosteronismo tipo I e outras tubulopatias, como síndrome de Gitelman, síndrome HELIX, hipomagnesemia autossômica dominante e intoxicação por diuréticos;^(2,38,43) Nos casos de alcalose hipocalêmica sem perda salina evidente: avaliar síndrome de Liddle e hiperaldosteronismo primário;^(2,38,43) Nos casos com nefrocalcinose medular bilateral: investigar acidose tubular renal distal, defeitos no túbulo proximal e hipomagnesemia familiar.

A diferenciação entre essas condições requer uma investigação complementar que inclui parâmetros como pressão arterial, análise de urina e frações de excreção de solutos em amostras de urina de 24 horas. Em muitas tubulopatias hereditárias, o teste genético é indispensável.⁽²⁸⁾

1.4.6 Tratamento

O tratamento da SB pode variar conforme o serviço de saúde, mas geralmente baseia-se nos mecanismos fisiopatológicos da doença e na experiência clínica dos profissionais responsáveis.^(1,2,4) Classicamente, o tratamento da SB consiste em: suporte clínico para controle da volemia dos pacientes; reposição de eletrólitos, com intuito de corrigir os distúrbios eletrolíticos e ácido-base; na intervenção no eixo do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina(IECA), Bloqueadores do receptor de angiotensina(BRA) ou antagonistas da aldosterona; ainda é possível reduzir a concentração de prostaglandinas por meio do uso de inibidores das prostaglandinas, em destaque a indometacina.⁽⁴⁹⁾

Os pacientes com SB frequentemente apresentam depleção significativa de líquidos extracelulares devido às perdas salinas, agravadas pelo gradiente osmótico renal e esse quadro pode levar a atrasos no crescimento. Por isso, destaca-se a importância de estimular a ingestão hídrica e calórica, especialmente em crianças diagnosticadas precocemente.^(3,7)

Reposição de potássio é essencial, sendo realizada em conjunto com diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona ou amilorida. É importante notar que a espironolactona pode causar ginecomastia como efeito colateral, enquanto a amilorida parece apresentar melhor controle metabólico e aumento dos níveis de potássio sérico. Além disso, a hipomagnesemia, comumente observada na SB, também exige reposição diária.^(2,7,49)

Drogas como IECA e BRA são indicadas em casos de proteinúria ou para ajudar na correção do potássio. No entanto, é crucial ajustar suas doses para evitar hipotensão ou lesão renal aguda em razão da hipovolemia.^(7,49)

O uso crônico de AINEs visa inibir a produção de PGE2, interferindo na cascata fisiopatológica da SB. Com isso, busca-se reduzir o volume urinário e melhorar o controle eletrolítico. Entretanto, os AINEs apresentam riscos de efeitos adversos, como úlceras pépticas e nefrotoxicidade.^(2,7,49)

O objetivo principal deste trabalho foi descrever casos de SB em pacientes adultos, analisando os perfis clínico-laboratoriais e as abordagens terapêuticas. Essa análise reforça a necessidade de considerar a sobreposição fenotípica dessa condição com outras tubulopatias para garantir um manejo adequado.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar uma série de casos de Síndrome de Bartter acompanhados em um serviço de Nefrologia do SUS no estado do Rio de Janeiro, destacando as características clínicas e as estratégias de manejo adotadas para cada caso.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar os perfis epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos casos analisados.

Comparar as práticas de manejo ambulatorial em contexto real com as diretrizes e evidências disponíveis na literatura internacional.

3. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo observacional descritivo, no formato de série de casos, abordando uma tubulopatia hereditária rara em pacientes atendidos no ambulatório de Nefrologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), vinculado à Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Os casos analisados incluíram pacientes com diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter, definido com base na avaliação de um nefrologista experiente e/ou em diagnósticos anteriores fundamentados em histórico clínico sugestivo e alterações laboratoriais compatíveis. A coleta de dados envolveu: 1- Extração e análise retrospectiva de informações clínicas e laboratoriais registradas nos prontuários médicos; 2- Coleta de dados adicionais por meio de entrevistas com os pacientes que puderam ser contatados. Inicialmente, foi realizada uma revisão da literatura utilizando as plataformas MEDLINE, SCIELO, Periódicos Capes e LILACS. As buscas foram conduzidas com termos associados ao tema, como: “Bartter” OR “Bartter Syndrome” AND “Ambulatorial management” OR “Thick Ascending Limb”; “Salt Wasting Tubulopathy” OR “hypokalemic metabolic alkalosis” AND “inherited disorder”; “Sodium-Potassium-Chloride Symporters” AND “Tubulopathy”.

Os artigos revisados foram publicados entre 2010 e janeiro de 2024, nos idiomas português, inglês ou espanhol. A organização das referências, bem como a eliminação de duplicatas, foi realizada com a ferramenta Zotero. Além disso, referências cruzadas foram utilizadas para complementar as fontes analisadas. A leitura integral dos artigos selecionados permitiu elaborar uma revisão qualitativa, com foco nos principais desafios do manejo da Síndrome de Bartter.

Para a descrição dos casos, foram seguidos os princípios éticos de confidencialidade e privacidade, evitando qualquer identificação dos participantes. O projeto foi submetido e aprovado

pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HUGG) (anexo I). O acesso aos dados foi autorizado por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo II) e de um termo de anuência emitido pelo chefe do serviço de nefrologia do HUCFF.

Os dados obtidos nos prontuários e durante os atendimentos foram organizados em planilhas eletrônicas, permitindo a compilação de tabelas contendo: Informações epidemiológicas; Manifestações clínicas de cada caso; Dados laboratoriais mais recentes disponíveis; Esquemas terapêuticos empregados. Essas informações estruturadas possibilitaram uma análise detalhada dos casos e uma discussão comparativa com a literatura.

4. RESULTADOS

5.1 – RELATO DE CASOS

Inicialmente apresentamos um resumo de cada caso, destacando as principais características da anamnese, exames clínicos na primeira e na última consultas ambulatoriais, respectivamente, além de dados laboratoriais descritos na Tabela 4 e terapêuticos atuais descritos na Tabela 5.

5.1.1 - Caso 1

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

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

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

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais estão descritos na Tabela 4.

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

Tratamento farmacológico atual: Slow K 02 cp 5x ao dia; Indometacina 50mg 1cp 1x ao dia; Espironolactona 50mg 1cp 1x ao dia; Pantoprazol 40mg 01cp 1x ao dia. A visão geral sobre tratamento está apresentada na **(Tabela 05)**.

5.1.2 - Caso 2

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

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

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

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais serão descritos na **(tabela 04)**. Em 10/05/2022, paciente apresentou hipocalemia grave (<2,2 mmol/L), não apresentou sintomas neuromusculares ou documentação de arritmias.

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

5.1.3 - Caso 3

Resumo do caso: Paciente sexo feminino, 22 anos, teve sua primeira consulta no serviço de Nefrologia adulto em 2021. Ausência de distúrbios auditivos, presença de déficit cognitivo. Em sua primeira consulta, refere que, aos dois anos, foi internada no Hospital Jesus devido a quadro de

diarreia e descompensação clínica. Nessa internação, foi realizado o diagnóstico clínico de Síndrome de Bartter. Ademais, houve o relato materno de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e pôndero-estrutural, o que gerou atraso no desenvolvimento da fala, suas primeiras palavras aos 4 anos, na motricidade, performando seus primeiros passos aos 3 anos e atrasos no crescimento. Ainda se sugeriu comprometimento cognitivo, atingindo o nível fundamental incompleto. No entanto, não houve relato de parto prematuro ou polidramnia.

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

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

Exames laboratoriais: Os exames laboratoriais serão descritos na (tabela 04).

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

5.1.4 - Caso 4

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

Exame físico da primeira consulta (aos 18 anos): Paciente em bom estado geral, lícido e orientado no tempo e espaço, normocorado e hidratado. Não foram identificados distúrbios

neuromusculares, no entanto nível de potássio sérico de 2,5 mmol/L. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, pressão arterial 100 x 80 mmHg, frequência cardíaca 80 bpm. Não foram identificadas alterações nos hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Função renal preservada, apresentando alcalose metabólica.

Exame físico da última consulta (aos 28 anos): Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado e hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares. Aparelho respiratório sem alterações, eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, não auscultados sopros, pressão arterial 110 x 60 mmHg, FC 120 bpm. Queixa-se de dor retroesternal associada a pirose, sem alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Alteração em função renal, apresentando um clearance de creatinina(CICr) de 63,5, mantém alcalose metabólica, distúrbios eletrolíticos compensados.

Exames laboratoriais: Os exames estão descritos na (tabela 04).

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

5.1.5 - Caso 5

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

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

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

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

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

5.1.6 - Caso 6

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

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

Exame físico da última consulta: Paciente em bom estado geral, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado, hidratado. Ausência de distúrbios neuromusculares. Ausculta de aparelho respiratório sem alterações eupneico em ar ambiente. Ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas pressão arterial 120 x 80 mmHg, frequência cardíaca 106 bpm. Nega alterações em hábitos intestinais, exame físico abdominal sem alterações. Alteração de função renal, DRC G3b(CICr 44).

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

Exames laboratoriais: Os exames estão descritos na (Tabela 04).

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

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA

5.2.1 – Dados Epidemiológicos

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

Tabela 02 – Dados epidemiológicos.

| Caso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|--------|-------|--------|--------|-------|--------|
| Idade atual | 18 | 22 | 22 | 28 | 17 | 44 |
| Diagnóstico | 4 anos | 1 mês | 2 anos | 6º mês | 1 ano | 4 anos |
| Sexo | F | M | F | M | M | M |
| Etnia | Parda | Parda | Parda | Parda | Preta | Preta |
| Altura (cm) | 155 | 176 | 165 | 161 | 162 | 162 |
| Peso (Kg) | 48 | 75 | 75 | 44 | 55 | 60 |
| IMC (Kg/m ²) | 20 | 24,4 | 27,5 | 17 | 21 | 22 |

5.2.2 – Dados Clínicos

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

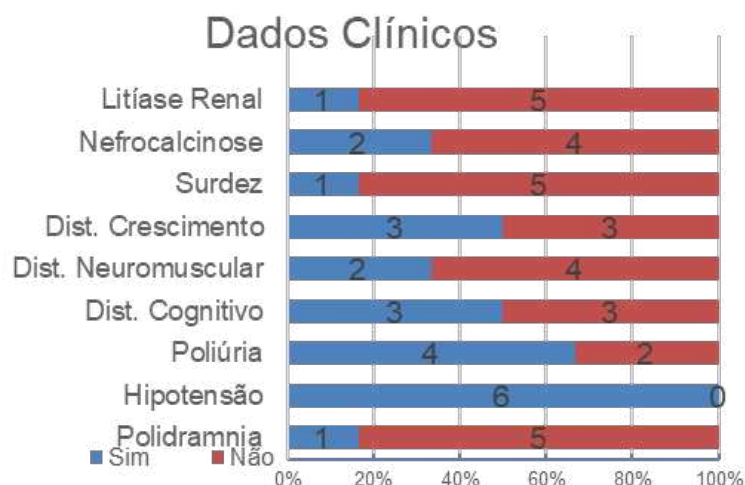


Tabela 03 – Dados clínicos

5.2.3 – Dados laboratoriais

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

Tabela 04 - Dados Laboratoriais

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

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|---------------|
| Ácido Úrico (mg/dL) | 5,0 | 5,1 | 4,8 | 6,3 | 4,4 | 7,9 | 5,6 | 1,3 |
| U densidade | 1,010 | 1,015 | 1,015 | 1,010 | 1,008 | 1,005 | 1,007 | 0,0035 |
| U pH | 6,0 | 6,4 | 7,5 | 7,0 | 7,0 | 5,5 | 5,9 | 0,6 |
| U Prot/Creat (mg/mg) | <0,2 | <0,2 | <0,2 | <0,2 | <0,2 | >0,2 | --- | --- |

5.2.4– Dados do esquema terapêutico

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

Tabela 05 – Dados do esquema terapêutico

| Caso | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Indometacina | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✗ |
| Ibuprofeno | ✗ | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ |
| Potássio | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Magnésio | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Espironolactona | ✓ | ✓ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ |
| Amilorida | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ | ✗ |
| Famotidina | ✗ | ✗ | ✗ | ✓ | ✗ | ✓ |

6. DISCUSSÃO

A Síndrome de Bartter (SB) apresenta uma incidência estimada de 1 caso por 1 milhão de habitantes e prevalência de 1 caso para cada 100.000 habitantes.^(2,4,32) Considerando a população do município do Rio de Janeiro, que é de aproximadamente 6 milhões de habitantes segundo o último censo do IBGE, nossa amostra de 6 casos mostrou-se relevante, dada a raridade da condição.

6.1 Características Epidemiológicas

Entre os 6 pacientes estudados, 4 são do sexo masculino, corroborando uma revisão sistemática recente que identificou maior prevalência dessa tubulopatia em homens.⁽⁵²⁾ No entanto, o sexo não é considerado fator de risco para a SB, já que se trata de uma condição autossômica, sem

relação com cromossomos sexuais.^(2,4,28,52) Não foram observadas associações de risco relacionadas a etnias, embora variantes genéticas predominantes possam variar entre diferentes populações.^(1,2,32,39,52,53) A nossa amostra incluiu brasileiros de cor parda e preta, refletindo a miscigenação da população local, como evidenciado também em uma coorte brasileira recente.⁽³²⁾

6.2 Classificação Clínica e Genética

A SB pode ser classificada clinicamente em formas antenatal/neonatal e clássica.^(2,4,32) A forma antenatal/neonatal, de apresentação mais grave, inclui polidrâmnio, prematuridade, atraso no desenvolvimento infantil, nefrocalcinose bilateral e distúrbios hidroeletrólíticos significativos.^(33,37) Apenas 1 paciente da nossa amostra apresentou essa forma, com polidrâmnio, prematuridade e nefrocalcinose. A SB clássica, que se manifesta na infância, é caracterizada por poliúria, polidipsia, fraqueza muscular, atraso no crescimento e depleção salina importante.^(2,4,6,45) Foi identificada em 5 dos pacientes do estudo.

Do ponto de vista genético, a SB é causada por mutações que afetam proteínas transportadoras na alça espessa de Henle. Foram descritos 6 genes envolvidos na patologia.^(2,28) A SB tipo I relaciona-se a mutações no transportador NKCC2 (gene SLC12A1), e a tipo II, a mutações nos canais ROMK (gene KCNJ1).^(3,4,52) Ambas apresentam características clínicas semelhantes no período pré-natal, mas a genotipagem não foi realizada em nossa amostra. Apesar disso, os fenótipos de 5 pacientes foram compatíveis com os subtipos I e II. O tipo III, causado por mutações no transportador basolateral CLC-Kb (gene CLCNKB), é o mais prevalente na literatura.^(32,39,52,53) Com base na maior prevalência e nas características clínicas semelhantes à SB clássica, inferimos que 5 dos pacientes poderiam ser classificados como tipo III. Já o tipo IV (IVa e IVb), associado à surdez congênita, foi considerado provável para 1 caso devido à presença desse achado.^(3,5,7,28,43,53) Não foram levantadas hipóteses relacionadas ao subtipo V, pois este apresenta resolução espontânea no período neonatal.

6.3 Manifestações Clínicas e Bioquímicas

Apenas 1 paciente apresentou complicações gestacionais, como polidrâmnio e parto prematuro, eventos que refletem a poliúria fetal típica da forma pré-natal da SB.^(7,35,52) Três pacientes apresentaram baixa estatura e IMC reduzido, compatíveis com os padrões descritos na literatura.^(32,52,53) Distúrbios neuromusculares, como astenia, parestesias e crises convulsivas, foram relatados por 2 pacientes, sendo relacionados às perdas eletrólíticas e hipovolemia.^(2,6,30,43) Além disso, 2 pacientes apresentaram nefrocalcinose e 1, litíase renal, ambos achados frequentemente associados à SB.^(2-4,28)

Dois pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo dificuldade escolar e atraso na deambulação. Embora a relação entre SB e cognição ainda não seja consensual, sugerimos uma possível associação com alterações moleculares e distúrbios hidroeletrólíticos crônicos.

6.4 Tratamento e Evolução

Todos os 6 pacientes faziam reposição de cloreto de potássio em altas doses, conforme descrito na literatura.^(49,52) Metade utilizava anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) como indometacina ou ibuprofeno, para inibição da PGE2, além de diuréticos poupadores de potássio em 4 casos. Em 5 casos, foi necessária a reposição de magnésio, o que vai ao encontro das recomendações determinadas por Konrad *et al.*⁽²⁾ Dois pacientes usavam antagonistas H2 para prevenir úlceras pépticas, evitando inibidores de bomba de prótons devido à depleção de magnésio.

Dois pacientes evoluíram com doença renal crônica (DRC) e úlceras duodenais, complicações possivelmente relacionadas ao uso crônico de AINEs, como descrito em 3 estudos anteriores.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ Apesar das limitações do SUS, os resultados de nossa amostra foram comparáveis aos de países desenvolvidos, com identificação de alterações eletrolíticas ainda não bem esclarecidas na literatura. Ainda foi possível identificar a presença de alterações eletrolíticas ainda não esclarecidas na literatura.

7. CONCLUSÃO

A Síndrome de Bartter é uma condição rara caracterizada por uma tubulopatia hereditária que provoca perda de sal, acompanhada de significativos distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos. Devido à considerável sobreposição fenotípica e à variabilidade genética desses distúrbios tubulares, somada às limitações orçamentárias enfrentadas em muitos centros de saúde, ainda persistem lacunas na compreensão das associações genótipo-fenótipo relacionadas à SB.

Nesta série de casos, apresentamos o perfil epidemiológico, clínico-laboratorial e as abordagens terapêuticas adotadas para pacientes acompanhados em um serviço de Nefrologia de adultos pelo SUS, na cidade do Rio de Janeiro. Através da coleta de dados e acompanhamento direto, identificamos diversas manifestações fenotípicas e os desafios no manejo clínico, corroborando as diretrizes descritas na literatura internacional. Além disso, observamos distúrbios eletrolíticos associados à SB que permanecem pouco esclarecidos na literatura. Ressaltamos a importância da pesquisa em doenças raras, frequentemente negligenciadas devido à falta de informação, como ferramenta crucial para o diagnóstico e tratamento precoces, promovendo melhores desfechos para essa população.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo foi conduzido em um único centro, o que impossibilitou a inclusão de um número maior de casos de SB para explorar outras possíveis apresentações fenotípicas. No entanto,

considerando a baixa prevalência natural da doença, a amostra utilizada foi representativa da população da cidade do Rio de Janeiro.

Não houve diagnóstico genotípico definitivo para os pacientes analisados, já que o Sistema Único de Saúde não oferece painéis genéticos para essa condição específica. Apesar disso, o manejo baseado no fenótipo garantiu uma evolução clínico-laboratorial semelhante à observada em países desenvolvidos.

Por fim, não realizamos análises de urina de 24 horas, pois a reposição eletrolítica em curso impactaria nos resultados de fração de excreção de solutos. A suspensão temporária do tratamento, necessária para garantir a acurácia dos resultados, não foi considerada eticamente viável.

9. REFERÊNCIAS

1. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney International*. fevereiro de 2021;99(2):324–35.
2. Bokhari SRA, Zulfiqar H, Mansur A. Bartter Syndrome. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 8 de maio de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442019/>
3. Choi N, Kang HG. Bartter Syndrome: Perspectives of a Pediatric Nephrologist. *Electrolyte Blood Press*. dezembro de 2022;20(2):49–56.
4. Cortés-Martín J, Sánchez-García JC, Rodríguez-Blanco R. Health Care on Rare Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 27 de dezembro de 2022;20(1):395.
5. Nuñez-Gonzalez L, Carrera N, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Basis, Diagnostic Challenges and Therapeutic Approaches of Bartter and Gitelman Syndromes: A Primer for Clinicians. *International Journal of Molecular Sciences*. outubro de 2021;22(21):11414–11414.
6. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Genetic Heterogeneity in Bartter Syndrome: Clinical and Practical Importance. *Frontiers in Pediatrics*. junho de 2022;10.
7. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. novembro de 2018;Volume 11:291–301.
8. Danese E, Lippi G. Rare diseases: the paradox of an emerging challenge. *Ann Transl Med*. setembro de 2018;6(17):329.
9. Darmstadt GL, Howson CP, Walraven G, Armstrong RW, Blencowe HK, Christianson AL, et al. Prevention of Congenital Disorders and Care of Affected Children: A Consensus Statement. *JAMA Pediatrics*. 1º de agosto de 2016;170(8):790–3.
10. Modell B, Darlison MW, Malherbe H, Moorthie S, Blencowe H, Mahaini R, et al. Congenital disorders: epidemiological methods for answering calls for action. *J Community Genet*. 1º de outubro de 2018;9(4):335–40.
11. Evans WR. Dare to think rare: diagnostic delay and rare diseases. *Br J Gen Pract*. maio de 2018;68(670):224–5.
12. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologa C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov*. fevereiro de 2020;19(2):77–8.
13. Cunha MFM da, Sevigiani G, Pavanelli GM, Carvalho M de, Barreto FC. Rare inherited kidney diseases: an evolving field in Nephrology. *Braz J Nephrol*. 20 de março de 2020;42:219–30.

14. Devuyst O, Knoers NVAM, Remuzzi G, Schaefer F, Board of the Working Group for Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet*. 24 de maio de 2014;383(9931):1844–59.
15. Iancu D, Ashton E. Inherited Renal Tubulopathies—Challenges and Controversies. *Genes*. março de 2020;11(3):277.
16. Pollak MR, Quaggin SE, Hoenig MP, Dworkin LD. The Glomerulus: The Sphere of Influence. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de agosto de 2014;9(8):1461–9.
17. Wang T, Weinbaum S, Weinstein AM. Regulation of glomerulotubular balance: flow-activated proximal tubule function. *Pflugers Arch*. junho de 2017;469(5–6):643–54.
18. Soeiro EMD, Helou CMD. Clinical, pathophysiological and genetic aspects of inherited tubular disorders in childhood. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* [Internet]. 2015 [citado 21 de abril de 2024];37(3). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002015000300385
19. Curthoys NP, Moe OW. Proximal Tubule Function and Response to Acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 de setembro de 2014;9(9):1627–38.
20. Mount DB. Thick Ascending Limb of the Loop of Henle. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. novembro de 2014;9(11):1974–86.
21. Castrop H, Schießl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. novembro de 2014;307(9):F991–1002.
22. Adachi M, Asakura Y, Sato Y, Tajima T, Nakajima T, Yamamoto T, et al. Novel SLC12A1 (NKCC2) mutations in two families with Bartter syndrome type 1. *Endocr J*. dezembro de 2007;54(6):1003–7.
23. Cheng CJ, Lo YF, Chen JC, Huang CL, Lin SH. Functional severity of CLCNKB mutations correlates with phenotypes in patients with classic Bartter's syndrome. *The Journal of Physiology*. agosto de 2017;595(16):5573–86.
24. Elfert KA, Geller DS, Nelson-Williams C, Lifton RP, Al-Malki H, Nauman A. Late-Onset Bartter Syndrome Type II Due to a Homozygous Mutation in KCNJ1 Gene: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*. setembro de 2020;21.
25. Subramanya AR, Ellison DH. Distal Convuluted Tubule. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5 de dezembro de 2014;9(12):2147–63.
26. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting duct principal cell transport processes and their regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de janeiro de 2015;10(1):135–46.
27. Roy A, Al-bataineh MM, Pastor-Soler NM. Collecting Duct Intercalated Cell Function and Regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 de fevereiro de 2015;10(2):305–24.
28. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited Tubulopathies of the Kidney: Insights from Genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de abril de 2021;16(4):620–30.
29. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 1º de março de 2023;38(3):651–62.
30. Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol*. 26 de junho de 2015;5(2):55–61.
31. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, Maccardie RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med*. dezembro de 1962;33:811–28.
32. Vaisbich MH, Messa ACHL, Rangel-Santos AC, Ferreira JC de OA, Nunes FAM da F, Watanabe A. Bartter Syndrome-Related Variants Distribution: Brazilian Data and Its Comparison with Worldwide Cohorts. *Nephron*. março de 2023;1–18.
33. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic Alkalosis Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. outubro de 2022;80(4):536–51.
34. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal Bartter Syndrome: A Review. *International Journal of Pediatrics*. 2012;2012:1–5.
35. Garnier A, Dreux S, Vargas-Poussou R, Oury JF, Benachi A, Deschênes G, et al. Bartter syndrome prenatal diagnosis based on amniotic fluid biochemical analysis. *Pediatr Res*. março de 2010;67(3):300–3.
36. Nam G, Cho A, Park MH. A Rare Cause of Refractory Severe Polyhydramnios: Antenatal Bartter Syndrome. *Medicina (Kaunas)*. 16 de março de 2021;57(3):272.

37. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. outubro de 2009;297(4):F849–63.
38. García Castaño A, Pérez de Nanclares G, Madariaga L, Aguirre M, Madrid Á, Chocrón S, et al. Poor phenotype-genotype association in a large series of patients with Type III Bartter syndrome. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173581.
39. Genetics of Type III Bartter Syndrome in Spain, Proposed Diagnostic Algorithm | PLOS ONE [Internet]. [citado 15 de maio de 2024]. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074673>
40. Andriani O, Keck M, Briones R, Lourdel S, Vargas-Poussou R, Teulon J. ClC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. *Am J Physiol Renal Physiol*. 15 de junho de 2015;308(12):F1324–1334.
41. Janssen AGH, Scholl U, Domeyer C, Nothmann D, Leinenweber A, Fahlke C. Disease-Causing Dysfunctions of Barttin in Bartter Syndrome Type IV. *Journal of the American Society of Nephrology*. janeiro de 2009;20(1):145–53.
42. Legrand A, Treard C, Roncelin I, Dreux S, Bertholet-Thomas A, Broux F, et al. Prevalence of Novel MAGED2 Mutations in Antenatal Bartter Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de fevereiro de 2018;13(2):242–50.
43. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Fu XJ, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genetics in Medicine*. fevereiro de 2016;18(2):180–8.
44. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol*. julho de 2010;21(7):1093–6.
45. 12. Rodrigues JHP MSL Soares SBM, Cruz RRO, Mrad FCC, Simoes E Silva. Clinical Course of Patients with Bartter Syndrome.
46. Keefe P, Bokhari SRA. Fanconi Syndrome. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 21 de abril de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534872/>
47. Viggiano D, Bruchfeld A, Carriazo S, de Donato A, Endlich N, Ferreira AC, et al. Brain dysfunction in tubular and tubulointerstitial kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 18 de novembro de 2021;37(Suppl 2):ii46–55.
48. Yıldız G, Torun Bayram M, Çinleti T, Koç A, Soylu A, Kavukçu S. Late onset Bartter syndrome: Bartter syndrome type 2 presenting with isolated nephrocalcinosis and high parathyroid hormone levels mimicking primary hyperparathyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. outubro de 2022;35(10):1298–301.
49. Nascimento CLP, Garcia CL, Schwartsman BGS, Vaisbich MH. Treatment of Bartter syndrome. Unsolved issue. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(5):512–7.
50. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 1º de abril de 2024;105(4):S117–314.
51. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatrics International*. abril de 2020;62(4):428–37.
52. Qasba RK, Bucharles ACF, Piccoli MVF, Sharma P, Banga A, Kamaraj B, et al. Bartter Syndrome: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Medicina (Kaunas)*. 11 de setembro de 2023;59(9):1638.
53. Kuroda J, Harada R, Hamada R, Okuda Y, Yoshida Y, Hataya H, et al. Contradiction between genetic analysis and diuretic loading test in type I Bartter syndrome: a case report. *BMC Nephrology*. dezembro de 2021;22(1):295–295.

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCADO DO CEP

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E GUINLE -
HUGG/UNIRIO**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Síndrome de Bartter: uma série de casos e revisão da literatura

Pesquisador: Carlos Perez Gomes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74731023.2.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.544.287

Apresentação do Projeto:

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

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

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

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

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

Endereço: Rua Mario e Barros nº 775

Cidade: Tijuca

CEP: 22.270-004

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2254-5177

Fax: (21)2254-5177

E-mail: cep.hugg@unirio.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E GUINLE -
HUGG/UNIRIO



Continuação do Parecer: 8.544.387

SCIELO

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

Objetivo da Pesquisa:

Abaixo os objetivos descritos pelo pesquisador:

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avaliação dos Riscos e Benefícios descritos pelo pesquisador:

Riscos:

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

Benefícios:

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

Endereço: Rua Maria e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.270-004
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2384-5177 Fax: (21)2384-5177 E-mail: cep.hugg@unirio.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE - HUGG/UNIRIO



Continuação do Parecer: 0.044.387

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa aprovada após apreciação ética.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Endereço: Rua Maria e Barros nº 175
 Bairro: Tijuca CEP: 22.270-004
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21) 2364-5177 Fax: (21) 2364-5177 E-mail: cep.hugg@unirio.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
GAFFREE E GUINLE -
HUGG/UNIRIO**



Continuação do Parecer: 8.544.287

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 30 de Novembro de 2023

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

Endereço: Rua Maria e Barros nº 775
Bairro: Tijuca CEP: 22.275-004
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2264-5177 Fax: (21)2264-5177 E-mail: cap.hugg@unirio.br

ANEXO II – Termo de consentimento e livre esclarecimento

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

Pesquisadores: Carlos Perez Gomes/ Gabriel Ferreira Valente Paulini Lopes

Contato: (21) 98106-2081

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- TCLE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Telefone para contato: () _____

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador

Rio de Janeiro ____ de ____ de ____.

Rubrica participante: _____ Rubrica pesquisador: _____

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

Perfil clínico e epidemiológico de pacientes adultos com Síndrome de Bartter

Introdução: A síndrome de Bartter (SB) é uma tubulopatia renal hereditária rara, de caráter autossômico recessivo, caracterizada por variantes genéticas com perda de função de proteínas transportadoras nas células epiteliais do túbulo distal reto. As manifestações clínicas em consequência do aumento da natriurese, hipopotassemia e alcalose metabólica geralmente ocorrem desde a infância, porém poucos estudos descrevem o acompanhamento destes pacientes na fase adulta. **Objetivo:** Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e terapêuticas em uma série de casos de pacientes adultos com SB. **Método:** Incluímos pacientes >18 anos diagnosticados com SB desde a infância em tratamento ambulatorial nefrológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Analisamos dados epidemiológicos, clínicos, exames laboratoriais séricos (TFGe por CKD-EPI, Na, K, Ca, P, Mg, Cl, HCO_3 , 25OHvitD) e urinários (densidade e relação proteína/creatinina - UPC), além de esquema terapêutico. **Resultados:** Seleccionamos 6 pacientes (66% homens, $25,2 \pm 10,0$ anos, 100% não-brancos, IMC $22,0 \pm 3,6 \text{ Kg/m}^2$, 16% nível de escolaridade superior, TFGe $107 \pm 39 \text{ ml/min/1,73m}^2$). As principais manifestações clínicas foram: hipotensão arterial 100%, poliúria 66%, distúrbios de crescimento e cognitivo 50%, alterações neuromusculares 33%, nefrocalcinose medular 33%, surdez e história de polidrâmnio 16%. Em relação às alterações laboratoriais, todos os pacientes apresentavam alcalose metabólica (HCO_3 $36,1 \pm 2,8 \text{ mmol/L}$), hipopotassemia ($3,1 \pm 0,5 \text{ mmol/L}$), hipocloremia ($93,7 \pm 2,2 \text{ mmol/L}$). 33% apresentavam hipomagnesemia e curiosamente observamos 66% com hipofosfatemia ($3,3 \pm 0,4 \text{ mg/dL}$), além de 25OHvitD ($26 \pm 12,5 \text{ ng/mL}$). A densidade urinária foi baixa ($1,007 \pm 0,004$), e apenas 01 paciente teve TFGe $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e UPC $> 0,2$. Todos os pacientes estavam em reposição de KCl e sais de Mg, 66% com diuréticos poupadores de K e 66% com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). **Conclusão:** Nossos pacientes com SB mantiveram alcalose metabólica, hipopotassemia leve e diminuição da capacidade de concentração urinária. A maioria estava em uso de AINEs, com TFG preservada. Destacamos hipofosfatemia, pouco usual em SB, relacionada à hipovitaminose D. Apesar da limitação do diagnóstico genotípico da SB pelo SUS no Brasil, o manuseio clínico destes pacientes baseado no fenótipo demonstrou bom prognóstico em termos de função renal na fase adulta.

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