

Abordagem diagnóstica de um paciente com acidose tubular renal hipercalemica

A physiology-based approach to a patient with hyperkalemic renal tubular acidosis

Autores

Juliana Menegussi¹
Luiza Sarmento Tatagiba¹
Júlia Guasti P. Vianna¹
Antonio Carlos Seguro²
Weverton Machado Luchi³

¹ Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Nefrologia, Laboratório de Pesquisa Médica - LIM12, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Clínica Médica, Divisão de Nefrologia, Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

A acidose tubular renal hipercalemica é uma acidose metabólica de ânion gap normal que invariavelmente indica anormalidade na secreção de íons potássio, amônio e hidrogênio. Na prática clínica, está geralmente atribuída a um estado de hipoaldosteronismo real ou aparente, causado por doenças ou toxicidade por drogas. Descrevemos um paciente de 54 anos, transplantado hepático, que foi admitido com fraqueza muscular associada à hipercalemia, potássio plasmático de 9,25 mEq/L. A investigação adicional revelou acidose tubular renal tipo 4 e importante hipomagnesemia com elevada fração de excreção de magnésio. A história patológica pregressa incluía um diagnóstico recente de Paracoccidioidomicose - uma infecção sistêmica fúngica endêmica que ocorre em algumas partes da América do Sul -, e as medicações de uso habitual continham sulfametoxazol-trimetoprim, tacrolimus e propranolol. No presente relato de caso, discutiremos uma abordagem clínico-laboratorial para o diagnóstico da acidose tubular renal hipercalemica, assim como da hipomagnesemia, revisando a fisiopatologia desses transtornos.

Palavras-chave: Hipercalemia; Calcineurina; Hipoaldosteronismo; Acidose Tubular Renal; Magnésio.

ABSTRACT

Hyperkalemic renal tubular acidosis is a non-anion gap metabolic acidosis that invariably indicates an abnormality in potassium, ammonium, and hydrogen ion secretion. In clinical practice, it is usually attributed to real or apparent hypoaldosteronism caused by diseases or drug toxicity. We describe a 54-year-old liver transplant patient that was admitted with flaccid muscle weakness associated with plasma potassium level of 9.25 mEq/L. Additional investigation revealed type 4 renal tubular acidosis and marked hypomagnesemia with high fractional excretion of magnesium. Relevant past medical history included a recent diagnosis of Paracoccidioidomycosis, a systemic fungal infection that is endemic in some parts of South America, and his outpatient medications contained trimethoprim-sulfamethoxazole, tacrolimus, and propranolol. In the present acid-base and electrolyte case study, we discuss a clinical approach for the diagnosis of hyperkalemic renal tubular acidosis and review the pathophysiology of this disorder.

Keywords: Hyperkalemia; Calcineurin; Hypoaldosteronism; Acidosis, Renal Tubular; Magnesium.

INTRODUÇÃO

A acidose tubular renal (ATR) representa um grupo de síndromes decorrentes de diferentes defeitos de transporte na reabsorção de bicarbonato ou na excreção de hidrogênio. Apesar da presença de disfunção tubular renal, a taxa de filtração glomerular (TFG) está relativamente preservada na ATR. A condição é caracterizada por acidose metabólica com ânion gap (AG) sérico normal ou hiperclorêmica

associada a AG urinário positivo, e pode vir acompanhada de níveis séricos de potássio baixo, normal ou elevado. A ATR hipercalemica, também chamada de ATR tipo 4, invariavelmente implica em uma secreção anormal de potássio, amônia e prótons. Está relacionada a condições que afetam: a geração do gradiente elétrico negativo no lúmen, por meio da reabsorção de sódio no ducto coletor (DC); e a amoniogênese dentro das células tubulares

Data de submissão: 31/05/2017.
Data de aprovação: 04/09/2017.

Correspondência para:
Weverton Machado Luchi.
E-mail: wmluchi@hotmail.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-3821



proximais, em geral atribuída ao hipoaldosteronismo real ou aparente. Com o seguinte relato de caso, será descrita a abordagem para um paciente com grave ATR hipercalemica e com hipomagnesemia, destacando os mecanismos fisiopatológicos e os pontos-chave para os diagnósticos.

RELATO DE CASO

HISTÓRIA CLÍNICA E EXAMES LABORATORIAIS INICIAIS

Um homem de 54 anos, submetido a transplante de fígado há dois anos para tratamento de doença hepática em estágio terminal causado por cirrose alcoólica, foi admitido devido a uma fraqueza muscular progressiva de 4 semanas, que envolvia as extremidades inferiores e superiores. Ele não conseguia andar sozinho, e o exame físico revelou fraqueza dos músculos proximais (2/5 de grau de força), sem hipotrofia ou déficit sensitivo. Ele estava hidratado, tinha ritmo cardíaco regular (60 bpm), pressão arterial de 120/80 mmHg e exame pulmonar e abdominal sem alterações dignas de nota. O paciente não tinha antecedentes de hipertensão, diabetes mellitus ou doença renal. Ele também relatou que há cerca de seis meses havia iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim devido ao aparecimento de nódulos difusos na pele e tecido subcutâneo, cuja biópsia revelou paracoccidiodomicose (PCM). Outros medicamentos de uso habitual incluíam propranolol, para prevenção de sangramento varicoso esofágico, e tacrolimus, para profilaxia da rejeição do enxerto.

Os exames laboratoriais iniciais (Tabela 1) mostraram hipercalemia grave (9,25 mEq/L), e o eletrocardiograma revelou ondas T apiculadas, ondas P alargadas e achatadas, intervalo PR prolongado e complexo QRS alargado, como ilustrado na Figura 1A. As prioridades iniciais foram: medida para estabilização imediata da membrana do cardiomiócito com injeção intravenosa de 10 ml de gluconato de cálcio a 10% durante dois minutos; e o shift de potássio do extra para o intracelular por meio de injeção intravenosa de insulina com glicose (10 unidades de insulina regular + 100 mL de glicose 50% em 30 minutos), bicarbonato de sódio 8,4% (150 mEq IV em 30 minutos) e inalação de beta-agonistas (fenoterol 20 gotas = 5 mg). Após essas intervenções, o eletrocardiograma normalizou (Figura 1B). A expansão de volume com soro fisiológico 0,9% (2L em 2 horas), seguida de injeção EV de 40 mg de furosemida, gerou alto

volume urinário, que contribuiu para a eliminação do potássio corporal. Devido à persistência de acidose grave, foi realizada outra infusão com 100 mEq de bicarbonato. E, pelo início de ação lento, a resina de troca intestinal, poliestirenosulfonato de cálcio, foi posteriormente administrada (30g por via oral, três vezes ao dia).

INVESTIGAÇÃO ADICIONAL

Assim que a hipercalemia foi identificada e as intervenções terapêuticas iniciadas, uma amostra de urina foi prontamente coletada. É importante enfatizar que, quando um distúrbio eletrolítico é detectado, uma amostra de urina deve ser imediatamente coletada, uma vez que as intervenções terapêuticas podem alterar o pH e as concentrações de eletrólitos na urina, possivelmente distorcendo as interpretações corretas e o diagnóstico. Em geral, a análise bioquímica da urina na emergência é realizada em curto período de tempo, dentro de uma hora, podendo ser útil para orientar o correto diagnóstico e tratamento.

Conforme ilustrado na Tabela 1, a gasometria arterial revelou importante acidose metabólica com AG sérico normal (plasma $[Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$). A amostra de urina com pH de 5,0 indicava uma acidificação urinária aparentemente normal para o contexto, porém, o AG urinário (urina $[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$) foi positivo (+18). O gradiente transtubular de potássio calculado foi de 2,3 ($TTKG = [K^+]_{urina} * Osm_{plasma} / [K^+]_{plasma} * Osm_{urina}$). A osmolalidade da urina pode ser estimada utilizando a seguinte fórmula: $Osm_{urina} = (2 * [Na^+]_{mEq/L} + [K^+]_{mEq/L}) + (Glicose_{mg/dL} / 18) + (Ureia_{mg/dL} / 6)$. A fração de excreção de magnésio foi de 9%, calculada por $FEMg\% = 100 * [Mg^{+2}]_{urina} * Cr_{plasma} / [0,7 * Mg^{+2}_{plasma} * Cr_{urina}]$. A concentração sérica de magnésio é multiplicada por 0,7, visto que apenas o magnésio na forma ionizada é filtrado pelo rim.

Haja vista tratar-se de hipercalemia por déficit de secreção renal, sem redução da TFG, foram necessárias análises da atividade da aldosterona e da renina plasmáticas. O cortisol sérico, o ACTH plasmático e a tomografia computadorizada (TC) de abdome foram indicados, uma vez que a PCM é conhecida por envolver as glândulas suprarrenais. A nefrotoxicidade induzida por drogas também foi evocada como um possível diagnóstico, então os medicamentos acima mencionados foram temporariamente suspensos e o imunossupressor tacrolimus foi substituído pelo micofenolato.

TABELA 1 PARÂMETROS LABORATORIAIS

Sangue	Na internação	Dia 2 --> Dia 5	Faixa de Referência
Creatinina (mg/dL)	1,8	1,5 --> 0,8	0,7-1,2
Uréia (mg/dL)	115	84 --> 32	10-50
Cálcio (mg/dL)	9,79		8,8-10,5
Cloreto (mEq/L)	113		98-106
Magnésio (mg/dL)	1,4	1,2 --> 1,6	1,8-2,4
Potássio (mEq/L)	9,25	5,8 --> 4	3,5-5,1
Sódio (mEq/L)	137		135-145
Hemoglobina glicada (%)	5,5		< 6
Gasometria arterial			
pH	7,247		7,35-7,45
pCO ₂ (mmHg)	23,7		35-40
HCO ₃ (mEq/L)	12,7	19 --> 21	22-26
Gap aniônico (mEq/L)	11,3		10 ± 2
Atividade da renina (ng/mL/h)	9,2		0,2-3,3
Aldosterona (ng/dL)	13,8		2,5-39,2
Cortisol basal (µg/dL)		7,8	6,2-19,4
ACTH (pg/dL)		10	< 46
Nível de tacrolimus (ng/dL)	27,8		5-7
Urina (spot)			
pH	5,0		4,5-8
Sódio (mEq/L)	117		20-110
Cloreto (mEq/L)	130		55-125
Potássio (mEq/L)	31		12-62
TTKG	2,3		~ 4-6
Fe Mg (%)	9		2-4
Gap aniônico (mEq/L)	+ 18		negativo

Figura 1. (A) Eletrocardiograma de pré-tratamento com onda T apiculada, achatamento da onda P, intervalo PR prolongado e alargamento do complexo QRS. (B) Eletrocardiograma pós-tratamento com normalização da onda-T e dos intervalos PR e QRS.



DIAGNÓSTICO

ATR HIPERCALÊMICA E PERDA RENAL DE MAGNÉSIO

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Conforme mostrado na Tabela 1, houve redução progressiva e significativa dos níveis plasmáticos de potássio, e não houve necessidade de diálise. A função renal retornou aos valores basais após cinco dias. Uma avaliação adicional excluiu a hipótese de insuficiência suprarrenal associada à PCM, apesar da identificação de um nódulo na suprarrenal à TC. O nível de aldosterona foi inapropriado para a hipercalemia, e o principal fator causal foi o elevado nível de tacrolimus (Tabela 1). Durante o seguimento, o trimetoprim e o propranolol foram reintroduzidos, seguidos pelo tacrolimus (redução da dose de 4 para 1 mg por dia), e não foram evidenciados novos distúrbios nos

níveis plasmáticos de potássio, bicarbonato ou tacro-limus. A seguir, serão discutidos os diagnósticos diferenciais para o caso, detalhando a compreensão da ATR hiperclêmica e da hipomagnesemia.

DISCUSSÃO

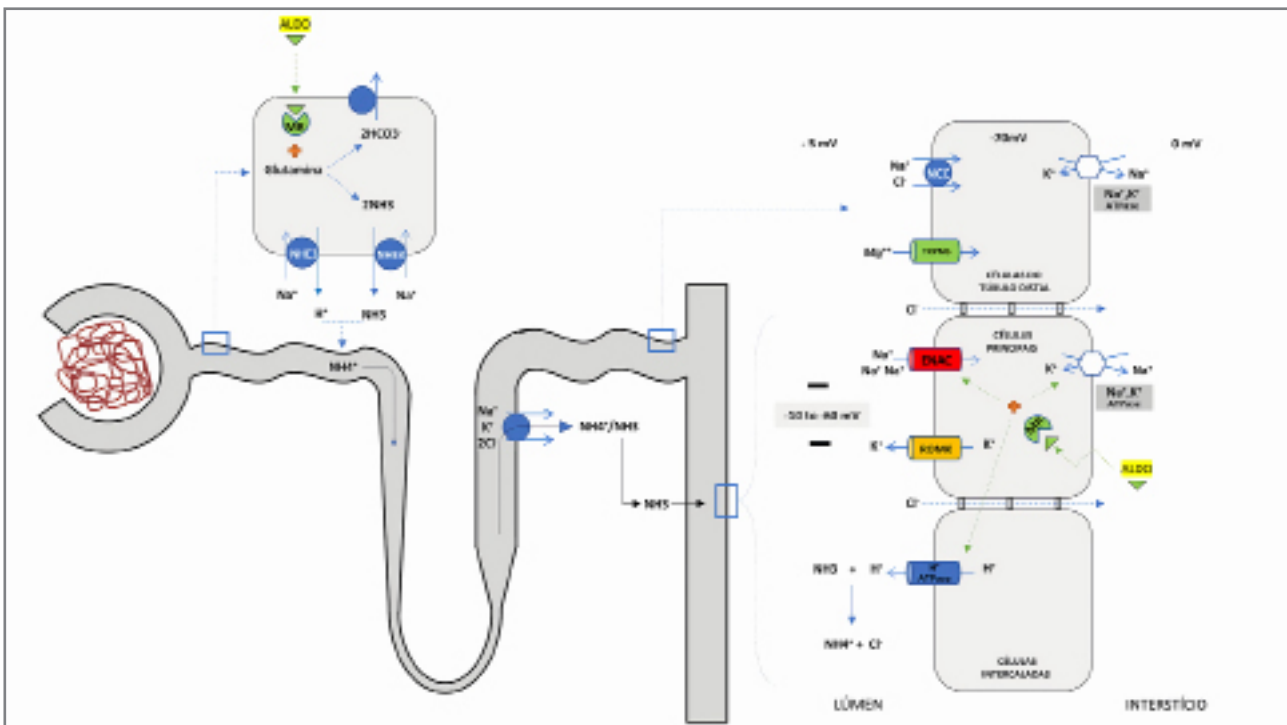
O caso apresentado ilustra uma típica acidose metabólica com AG normal ou hiperclorêmica. As causas renais ou extrarrenais para esse distúrbio podem ser diferenciadas pelo AG urinário. Este representa uma medida indireta da excreção dos cátions amônio não medidos (NH_4^+), que constituem o sistema tampão mais importante na urina para excretar H^+ durante uma sobrecarga ácida. Quando os rins não excretam NH_4^+ corretamente, o AG da urina se torna positivo, sugerindo que a ATR é a causa da acidose metabólica hiperclorêmica.¹

Entre os tipos de ATR, apenas o tipo 4 cursa com hipercalemia. Por outro lado, o tipo 2 (proximal) e tipo 1 (distal) ocorrem com níveis de potássio plasmáticos normais ou baixos. O TTKG é uma ferramenta clinicamente útil para estimar o “gradiente”

de concentração de potássio entre o capilar peritubular e o lúmen tubular no nível do DC cortical. Um TTKG inferior a 8 em um paciente com hipercalemia indica que a secreção de potássio pelo rim está comprometida.^{2,3}

Em circunstâncias normais, a reabsorção de sódio no DC, impulsionada pela aldosterona, gera um gradiente elétrico transepitelial, com lúmen negativo, necessário para estimular a secreção de potássio e hidrogênio pelas células principais e α -intercaladas, respectivamente (Figura 2). Além disso, a secreção de prótons requer uma secreção em paralelo de NH_3 , e sua protonação para NH_4^+ , de modo a fornecer adequado tamponamento. A amônia é produzida nos túbulos proximais por deaminação da glutamina, atingindo a medula renal pelo transportador NKCC na alça de Henle. Depois, é secretada na urina no néfron distal. Além de estimular os transportadores Na^+/K^+ -ATPase, ENaC e H-ATPase, a aldosterona desempenha um papel fundamental na amoniogênese.^{2,4,5} Qualquer interferência nessas vias pode levar à ATR hiperclêmica. As etiologias e os mecanismos

Figura 2. Interação entre excreção de potássio, prótons e amoniogênese. A reabsorção de sódio pelo transportador ENaC nas células principais, estimulada pela Na^+/K^+ -ATPase, cria um gradiente transepitelial de voltagem, com a luz tubular negativa, que é crítico para a excreção de potássio (pelo ROMK) e próton (pela H-ATPase) no ducto coletor (DC). A excreção de H^+ também requer o tampão amônia, que impede acentada queda no pH urinário. A amônia é produzida nas células proximais a partir da glutamina, e atinge o fluido tubular como NH_4^+ . Depois, ele é reabsorvido no ramo ascendente espesso da alça de Henle até o interstício, e então secretado como NH_3 no DC pelas células intercaladas α em paralelo com o H^+ . A aldosterona (ALDO) é um pivô desses processos, estimulando a reabsorção de sódio e a amoniogênese. A deterioração da atividade dos transportadores ENaC e/ou Na^+/K^+ -ATPase, a redução da quantidade de sódio chegando ao DC e a redução da produção de amônia são os principais mecanismos envolvidos na patogênese da acidose tubular renal de tipo 4. MR: receptor de mineralocorticoide.



fisiopatológicos da ATR tipo 4 estão brevemente revisados na Figura 3.

O pH urinário depende da concentração de H^+ e da quantidade do tampão amônia. Uma resposta renal normal à acidemia inclui a capacidade de produzir urina com pH tão baixo quanto 5,0. Assim, um déficit de secreção de prótons tende a deixar a urina com pH inapropriadamente alto ($> 5,5$), apesar da acidose sistêmica. No entanto, mesmo havendo redução na secreção de H^+ , o pH da urina pode permanecer abaixo de 5,5 se uma redução ampla do tampão amônia ocorrer simultaneamente. Nessa circunstância, a interpretação de uma acidificação urinária adequada será equivocada.⁶

Sabe-se que a hipercalemia aumenta o pH intracelular por trocar íons potássio do extra com prótons do intracelular. Isto reduz a atividade das enzimas envolvidas na amoniogênese e, portanto, pode por si só levar à acidose. Porém, isso geralmente não reduz o pH da urina abaixo de 5,5. Todavia, quando outro fator além da hipercalemia reduz a produção e a excreção de amônia durante a acidose, como observado no hipoaldosteronismo real ou aparente, o pH da

urina é reduzido abaixo de 5,5. Portanto, os pacientes com deficiência/resistência de aldosterona podem cursar com o pH urinário aparentemente apropriado ($< 5,5$) durante à acidemia, e essa característica é extremamente útil para distinguir das outras causas ATR hipercalêmica, as chamadas dependentes de voltagem, que cursam com pH da urina $> 5,5$ (Figura 4).^{1,2,6}

Curiosamente, no nosso caso, a primeira urina coletada apresentou pH de 5,0, sugerindo deficiência/resistência de aldosterona, conforme demonstrado na Figura 4. A atividade da renina plasmática estava aumentada, enquanto a concentração plasmática de aldosterona estava dentro dos valores de referência (Tabela 1). Quando o potássio está elevado, a concentração de aldosterona deve estar pelo menos três vezes maior.⁶ Assim, um nível de aldosterona de 13,8 ng/dL é uma resposta hormonal sub-ótima, considerando um potássio plasmático de 9,25 mEq/L. Além disso, três meses após a resolução da acidose, quando o potássio plasmático estava normal, a aldosterona plasmática estava em 39,1 ng/dL. Esses dados corroboram a existência de um hipoaldosteronismo relativo e transitório.

Figura 3. Classificação fisiopatológica e etiologias dos distúrbios associados à acidose tubular renal hipercalêmica e hiperclorêmica. PHA: pseudohipoaldosteronismo; DC: duto coletor; MR: receptor de mineralocorticoide. a = O defeito de voltagem causa relativa "resistência" à aldosterona no DC, mas não interfere com sua ação na amoniogênese nas células proximais; b = Outros: a hipercalemia devido a essas causas pode estar relacionada ao hipoaldosteronismo hiporreninêmico e/ou a um defeito direto na geração do gradiente de voltagem no DC.

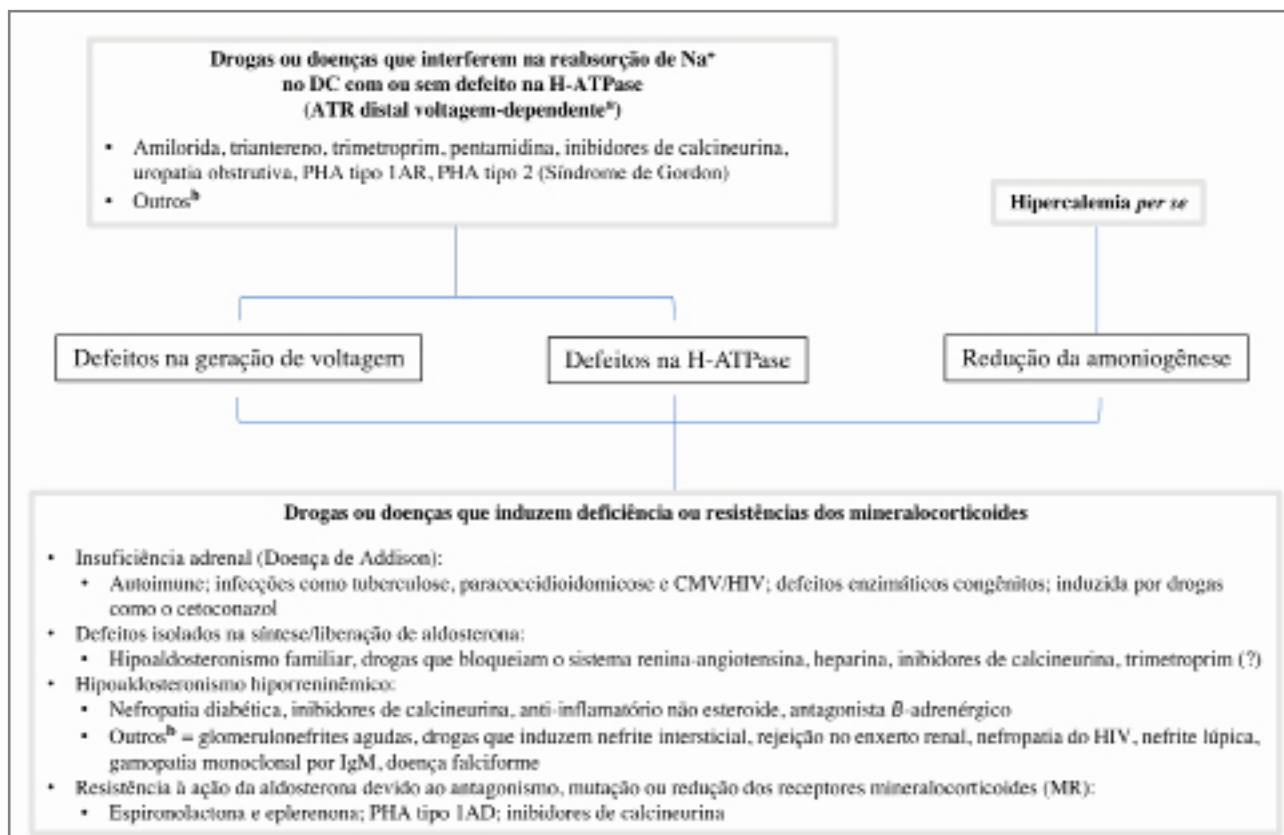
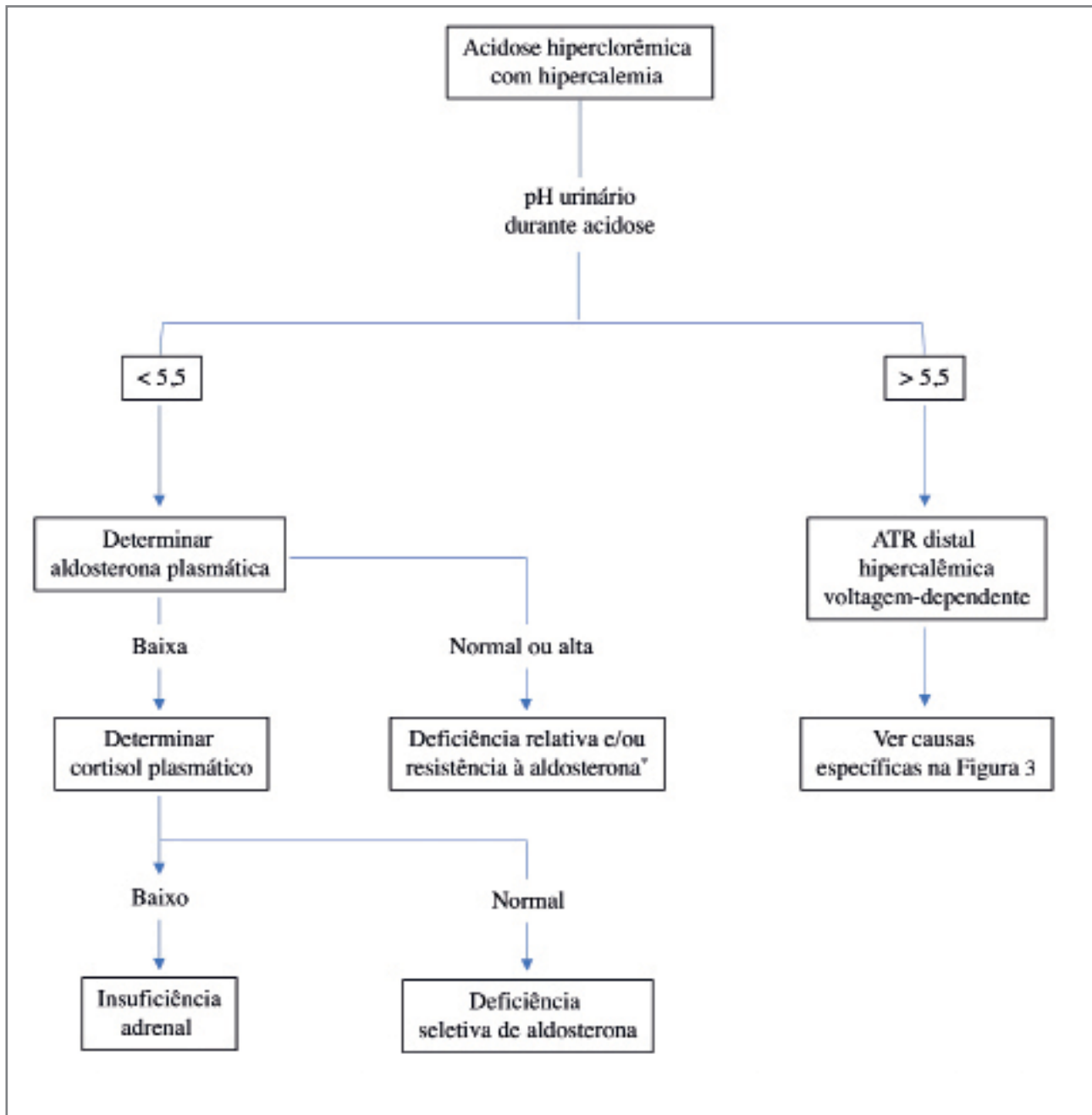


Figura 4. Abordagem clínica para o diagnóstico de ATR hiperclorêmica com base no pH urinário. Adaptado da referência 1. *Antagonismo, redução ou mutação no receptor de mineralocorticoide.



A PCM é a principal micose sistêmica no Brasil, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que afeta predominantemente os pulmões, mas pode se disseminar nas mucosas, na pele, nos linfonodos e nas glândulas suprarrenais. A frequência de envolvimento suprarrenal na PCM varia de 2,9% a 48% entre os diferentes estudos clínicos, mas, em relatos de necropsia, a invasão da glândula pode chegar a 85% a 90% dos casos.⁷ A hipercalemia grave em um paciente com diagnóstico prévio de PCM poderia ser explicada pela doença de Addison. Embora a TC

de abdome tenha apresentado um nódulo mal-definido na suprarrenal esquerda (3,1 x 1,9mm), não houve sintomas como hipotensão, dor abdominal, hipoglicemia ou hiperpigmentação cutânea. Além disso, os níveis séricos de cortisol e ACTH estavam normais e o nível de aldosterona tornou-se normal após a retirada das medicações. Assim, a hipótese de hipoaldosteronismo associado à PCM tornou-se improvável.

A hipercalemia e a ATR são complicações comuns que afetam os receptores de transplante que recebem terapia imunossupressora com inibidores

da calcineurina (INC), tais como ciclosporina e tacrolimus.^{8,9} Os mecanismos desses efeitos adversos são múltiplos, e estão relacionados aos níveis séricos dos INC. O mais importante parece estar relacionado a inibição da Na^+/K^+ -ATPase basolateral no DC,¹⁰ que por sua vez irá interferir na reabsorção de sódio através do ENaC. Consequentemente, não haverá formação do gradiente de voltagem negativo na luz tubular, reduzindo as secreções de potássio e hidrogênio, o chamado mecanismo voltagem-dependente (Figura 2). A estimulação do cotransportador NCC, o aumento da reabsorção do cloreto paracelular e a inibição do canal ROMK no néfron distal, através de alterações nas quinases WNK, podem agravar esse efeito.¹¹ Sugere-se também que a hipercalemia induzida pelos INC é, em parte, causada por vazamento celular de K^+ , uma vez que a atividade da Na^+/K^+ -ATPase fica reduzida na membrana dos eritrócitos, e os canais de secreção de K^+ aumentam quando essas células são incubadas com INC.¹² Os INC podem reduzir a produção/secreção de aldosterona por ação direta na glândula suprarrenal, ou através da redução de renina. Além disso, podem criar resistência à ação da aldosterona, reduzindo a expressão do receptor de mineralocorticoide.¹³⁻¹⁵ Finalmente, os INC inibem a polimerização da proteína hensina, responsável pela conversão de células β -intercaladas, secretoras de bicarbonato, em células α -intercaladas, secretoras de H^+ durante a acidose metabólica.¹¹

Conforme o exposto, o acentuado aumento do nível sérico de tacrolimus neste caso (Tabela 1) pode explicar a ATR hipercalemica pela interferência nos mecanismos de geração de voltagem, na bomba de prótons (H-ATPase) e na geração de amônia (Figura 3). A redução da amoniogênese deve-se ao inapropriado nível de aldosterona ou por resistência à sua ação, e pela própria hipercalemia, que em conjunto são responsáveis pelo baixo pH urinário à admissão. Um déficit de Na^+ nos seguimentos distais do néfron não pareceu ser o problema, porque houve excreção abundante desse cátion ($U_{\text{Na}} = 117 \text{ mmol/L}$), e a pronta resposta da hipercalemia à infusão de bicarbonato aponta para um defeito na geração de um gradiente eletroquímico favorável no DC cortical como a causa da síndrome. Esses achados estão em sintonia com os dados obtidos por Kamel *et al.*, no qual, no qual o TTKG aumentou significativamente após a bicarbonatúria induzida pela administração

de bicarbonato ou acetazolamida, mas não se normalizou após a administração de mineralocorticoides, indicando insensibilidade do túbulo à aldosterona.¹⁶

A injúria renal relacionada à nefrotoxicidade aguda causada por INC pode ser reversível, e ocorre devido à vasoconstrição das arteríolas aferentes. Isso resulta de um aumento nos fatores vasoconstritores, que incluem endotelina e tromboxano, e ativação do sistema renina-angiotensina, bem como uma redução de fatores vasodilatadores, como prostaciclina, prostaglandina E2 e óxido nítrico.¹⁰ Esse tipo de acometimento renal pode explicar a elevada razão ureia/creatinina, sugestivo de lesão pré-renal, e os altos níveis de renina, conforme descrito na Tabela 1. Além disso, demonstra os diferentes padrões de resposta na atividade de renina plasmática com os INC, já que o hipoaldosteronismo hiporreninêmico também pode ser encontrado. Assim, sob certas condições, dosagem e duração no uso dessas medicações, o perfil de renina pode mudar.¹⁷ A renina elevada fortalece a hipótese de uma redução direta da produção/secreção de aldosterona pelo alto nível sérico de tacrolimus. Além disso, é importante enfatizar que a TFG está relativamente preservada nos diferentes tipos de ATR, e o grau de disfunção renal encontrado no presente caso não pode ser imputado como um fator causal para hipercalemia.

A hipomagnesemia é uma complicação frequentemente negligenciada dos INC no seguimento dos pacientes transplantados. Esses fármacos induzem a perda renal de magnésio, por meio da redução da expressão de paracelina-1 (claudina-16) nas células da porção espessa da alça de Henle, e do transportador TRPM6 no túbulo distal.^{10,18} Curiosamente, na prática clínica, a hipomagnesemia geralmente corre em paralelo à hipocalemia, uma vez que, na deficiência de magnésio, os canais ROMK deixam de ser inibidos pelo magnésio, aumentando a secreção de potássio.¹⁹ No entanto, o aparente paradoxo de hipercalemia e hipomagnesemia concomitantes pode ser detectado na toxicidade renal pelos INC. Outro fato relevante é que os bloqueadores de aldosterona e do ENaC previnem a perda renal de Mg por aumentar o potencial de membrana negativo nas células do néfron distal, e pacientes com hipoaldosteronismo tendem a cursar com hipermagnesemia.²⁰ Assim, a presença de hipomagnesemia associada à elevada FEMg (> 4%) na admissão foi um achado-chave que sugeriu ser o tacrolimus a

possível causa da hipercalemia/hipoaldosteronismo, em vez da suposta insuficiência adrenal pela PCM. Além disso, a hipomagnesemia pode ter contribuído para a nefrotoxicidade aguda causada pelo INC por agravar a vasoconstrição renal.^{10,21}

Os betabloqueadores têm sido descritos como uma causa potencial da acidose do tipo 4, mediada pelo hipoaldosteronismo hiporreninêmico.²² No entanto, os níveis elevados de renina, neste caso, eliminam a possibilidade da participação do propranolol como fator causal.

O trimetoprim é um antibiótico bacteriostático que tem sido relacionado à indução de hipercalemia pela inibição competitiva do transportador ENaC, de forma idêntica ao diurético poupador de potássio amiloride. Além disso, esse medicamento também diminui a atividade da Na⁺/K⁺-ATPase no DC cortical.²³ Assim, o trimetoprim limita a formação de um gradiente elétrico negativo na luz no DC, necessário para a excreção transepitelial de potássio e hidrogênio, semelhante ao tacrolimus. Um relato de caso prévio também especulou que o trimetoprim pode ter efeito sobre o eixo da suprarrenal, possivelmente inibindo a síntese/liberação de aldosterona, já que o nível de aldosterona foi inadequado diante da condição de hipercalemia.²⁴ Assim, o trimetoprim pode ter desempenhado um papel adjuvante na indução de hipercalemia neste caso.

Em resumo, a nefrotoxicidade por drogas e doenças como diabetes e outras condições associadas à redução da produção de renina ou aldosterona são as principais causas de ATR hipercalemica na prática clínica. Deve-se ressaltar que o pH urinário representa um fator-chave que pode auxiliar o diagnóstico diferencial da doença, sugerindo déficit/resistência de aldosterona como fator causal quando < 5,5. Os clínicos devem estar atentos à hipercalemia grave, acidose e hipomagnesemia, que poderão surgir durante o curso do tratamento com os INC. Além disso, enfatizamos que a combinação de INC com outras drogas, como o trimetoprim, pode drasticamente precipitar e agravar a hipercalemia.

REFERÊNCIAS

- Kurtzman NA. Renal tubular acidosis syndromes. *South Med J* 2000;93:1042-52.
- DuBose TD Jr. Hyperkalemichyperchloremic metabolic acidosis: pathophysiologic insights. *Kidney Int* 1997;51:591-602.
- Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:424-6.
- Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:251-4.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2015;373:548-59.
- Kurtzman NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 1990;38:720-7.
- Tobón AM, Agudelo CA, Restrepo CA, Villa CA, Quiceno W, Estrada S, et al. Adrenal function status in patients with paracoccidioidomycosis after prolonged post-therapy follow-up. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:111-4.
- Kaplan B, Wang Z, Abecassis MM, Fryer JP, Stuart FP, Kaufman DB. Frequency of hyperkalemia in recipients of simultaneous pancreas and kidney transplants with bladder drainage. *Transplantation* 1996;62:1174-5.
- Keven K, Ozturk R, Sengul S, Kutlay S, Ergun I, Erturk S, et al. Renal tubular acidosis after kidney transplantation--incidence, risk factors and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:906-10.
- Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- Lee CH, Kim GH. Electrolyte and Acid-base disturbances induced by calcineurin inhibitors. *Electrolyte Blood Press* 2007;5:126-30.
- Laine J, Holmberg C. Renal and adrenal mechanisms in cyclosporine-induced hyperkalemia after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 1995;25:670-6.
- Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombès M. Cyclosporine A and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. *Endocrinology* 2002;143:1932-41.
- Bantle JP, Nath KA, Sutherland DE, Najarian JS, Ferris TF. Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1985;145:505-8.
- Heering PJ, Kurschat C, Vo DT, Klein-Vehne N, Fehsel K, Ivens K. Aldosterone resistance in kidney transplantation is in part induced by a down-regulation of mineralocorticoid receptor expression. *Clin Transplant* 2004;18:186-92.
- Kamel KS, Ethier JH, Quaggin S, Levin A, Albert S, Carlisle EJ, et al. Studies to determine the basis for hyperkalemia in recipients of a renal transplant who are treated with cyclosporine. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1279-84.
- Lee DB. Cyclosporine and the renin-angiotensin axis. *Kidney Int* 1997;52:248-60.
- Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:549-57.
- Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2649-52.
- de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev* 2015;95:1-46.
- Miura K, Nakatani T, Asai T, Yamanaka S, Tamada S, Tashiro K, et al. Role of hypomagnesemia in chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2002;73:340-7.
- Johnson JA, Davis JO, Gotshall RW, Lohmeier TE, Davis JL, Braverman B, et al. Evidence for an intrarenal beta receptor in control of renin release. *Am J Physiol* 1976;230:410-8.
- Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2000;22:227-36.
- Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int* 1996;49:1372-8.